(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 06 692 T2** 2004.09.23

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 214 076 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 06 692.4**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB00/01213**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 953 387.8**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/015701**
(86) PCT-Anmeldetag: **31.08.2000**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **08.03.2001**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.06.2002**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **19.11.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.09.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 31/565**
A61K 31/585, A61P 15/00

(30) Unionspriorität:

99202826	**31.08.1999**	**EP**
386274	**31.08.1999**	**US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

(72) Erfinder:
HEIL, Wolfgang, D-10825 Berlin, DE; HILMAN, Jürgen, D-13351 Berlin, DE; LIPP, Ralph, D-14169 Berlin, DE; HEITHECKER, Renate, D-14163 Berlin, DE

(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE KOMBINATION VON ETHINYLESTRADIOL UND DROSPIRENONE ALS EMPFÄNGNISVERHÜTENDES MITTEL**

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 eingelegt, 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

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Drospirenon und Ethinylestradiol enthält, eine Methode zum Bereitstellen der Auflösung von Drospirenon, Methoden zum Verhindern des Eisprungs durch Gabe von Drospirenon und die Verwendung von Drospirenon und Ethinylestradiol zum Verhindern des Eisprungs.

ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK

[0002] Orale empfängnisverhütende Mittel, die eine Kombination eines Gestagens und einer Östrogenkomponente enthalten, wurden seit den sechziger Jahren verwendet. Die frühesten empfängnisverhütenden Präparate bestanden aus 21 Tabletten, die die Kombination von Wirkstoffen enthielten, und 7 Tabletten, die keinen Wirkstoff enthielten, und die Menge jedes Wirkstoffs war in jeder Tablette die gleiche (die so genannten Einphasenpräparate). Danach wurden Präparate entwickelt, die aus Tabletten bestanden, die über den Zyklus der Gabe verschiedene Mengen und Verhältnisse der Wirkstoffe enthielten (die so genannten Multiphasenpräparate).

[0003] Die Zuverlässigkeit des empfängnisverhütenden Mittels wird im Wesentlichen von der Gestagenkomponente gewährleistet. Die Tagesdosis sollte zumindest das Minimum dessen sein, was erforderlich ist, damit das betreffende Gestagen den Eisprung effektiv verhindert. Die Östrogenkomponente wirkt zum Steigern des eisprungverhindernden Effekts des Gestagens und zum Sicherstellen der Stabilität des Zyklus. Seit der Einführung oraler empfängnisverhütender Mittel wurde die Tagesdosis des Gestagens durch die Entwicklung neuer Gestagene, die effizienter sind als die, die in den früheren empfängnisverhütenden Präparaten vorhanden waren, reduziert. Es war auch möglich, die Tagesdosis des Östrogens zu verringern.

[0004] 6β,7β;15β,16β-Dimethylen-3-oxo-17α-pregn-4-en-21,17-carbolacton (Drospirenon) ist aus DE 26 52 761 bekannt, in dem seine Verwendung als ein harntreibendes Mittel offenbart wird.

[0005] In DE 30 22 337 wird die gestagenähnliche Aktivität der Verbindung und ihre entsprechende Nützlichkeit als empfängnisverhütendes Mittel mit Dosierungsniveaus von 0,5–50 mg Drospirenon pro Tag beschrieben. Es wird auch darauf hingewiesen, dass der Wirkungsmechanismus der Verbindung dem des natürlichen Corpus Luteum-Hormons Progesteron sehr ähnlich ist, und dass sie den Blutdruck nicht ansteigen lässt, weshalb sie Frauen verabreicht werden kann, die erhöhten Blutdruck haben oder riskieren. Es wird weiter beschrieben, dass Drospirenon gemeinsam mit Ethinylestradiol in einer Menge von 0,03–0,05 mg pro Tag verabreicht werden kann.

[0006] DE 30 51 166 offenbart die Verwendung von Drospirenon zur Behandlung gynäkologischer Störungen und zur Empfängnisverhütung mit einem Dosierungsniveau von 0,5–50 mg pro Tag.

[0007] EP 398 460 offenbart die Verwendung von Drospirenon zur Behandlung androgeninduzierter Störungen, aldosteroninduzierter Störungen und hormoneller Störungen sowie zur Empfängnisverhütung mit Dosisniveaus von 0,5–50 mg, vorzugsweise 1–10 mg pro Tag. Ethinylestradiol kann gemeinsam mit einem Niveau von 0,02–0,04 mg pro Tag verabreicht werden.

[0008] US-5 756 490 offenbart pharmazeutische Kombinationspräparate, die 23 oder 24 Dosiseinheiten umfassen, die eine Kombination eines Gestagens und eines Östrogens enthalten, und 4–10 Dosiseinheiten, die nur Östrogen enthalten. Drospirenon wird als mögliche, aber nicht bevorzugte Gestagenverbindung erwähnt, und Ethinylestradiol wird als mögliche, aber nicht bevorzugte Östrogenverbindung erwähnt.

[0009] In Bauer KH, Frömming KH und Führer C (Pharmazeutische Technologie; 4. Aufl.; Thieme, Stuttgart/New York; 1993) werden mikronisierte Partikel offenbart.

KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0010] Im Laufe der Forschung, die zur vorliegenden Erfindung geführt hat, hat sich überraschenderweise herausgestellt, dass ein bisher nicht offenbartes Dosismindestniveau Drospirenon für zuverlässige empfängnisverhütende Wirkung erforderlich ist. In ähnlicher Weise wurde eine bevorzugte maximale Dosierung identifiziert, bei der unangenehme Nebenwirkungen, insbesondere übermäßige Diurese im Wesentlichen vermieden werden können.

[0011] Entsprechend betrifft die vorliegende Erfindung in einem ersten Aspekt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die als ersten Wirkstoff 6β,7β; 15β,16β-Dimethylen-3-oxo-17α-pregn-4-en-21,17-carbolacton (Drospirenon) in einer Menge enthält, die bei der Gabe der Zusammensetzung einer Tagesdosis von etwa 2 mg bis etwa 4 mg entspricht, und die als zweiten Wirkstoff 17α-Ethinylestradiol (Ethinylestradiol) in einer Menge enthält, die einer Tagesdosis von etwa 0,01 mg bis etwa 0,05 mg entspricht, gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Grundstoffen.

[0012] Neben den Wirkstoffen selbst wird in Betracht gezogen, dass ein Drospirenonester oder Drospirenon-Prodrug in der vorliegenden Zusammensetzung verwendet werden kann, zum Beispiel ein Oxyiminopregnancarbolacton, wie in WO 98/24801 offenbart. Ebenso wird in Betracht gezogen, dass Ethinylestradiolester oder -ether in die Zusammensetzung aufgenommen werden können.
[0013] Bei einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung eine Methode zum Verhindern des Eisprungs bei einem Säugetier, insbesondere beim Menschen, und umfasst die Verabreichung beim Säugetier von Drospirenon in einer Menge im Bereich von etwa 2 mg bis etwa 4 mg pro Tag, gemeinsam mit Ethinylestradiol in einer Menge von etwa 0,01 mg bis etwa 0,05 mg pro Tag, wobei die Mengen effektiv sind, um den Eisprung beim Säugetier zu verhindern.
[0014] Bei einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung von Drospirenon kombiniert mit Ethinylestradiol zum Zubereiten eines pharmazeutischen Präparats zum Verhindern des Eisprungs bei einem Säugetier, insbesondere einem Menschen, wobei die Zusammensetzung eine Menge Drospirenon enthält, die bei der Gabe der Zusammensetzung einer Tagesdosis von etwa 2 mg bis etwa 4 mg entspricht und eine Menge Ethinylestradiol umfasst, die bei der Gabe der Zusammensetzung einer Tagesdosis von etwa 0,01 bis etwa 0,05 mg entspricht.

KURZDARSTELLUNG DER ZEICHNUNGEN

[0015] Die Erfindung wird unter Bezugnahme auf die folgenden Zeichnungen genauer beschrieben, auf welchen
[0016] **Fig.** 1 eine Kurve ist, die die In-Vitro-Auflösungsrate von Drospirenon aus Tablettenkernen zeigt, wobei V1–V7 Chargen sind, die mikronisiertes Drospirenon enthalten, und V8 eine Charge ist, die makrokristallines Drospirenon enthält;
[0017] **Fig.** 2 eine Kurve ist, die die In-Vitro-Auflösungsrate von Drospirenon aus Tablettenkernen zeigt, wobei verschiedene Linien verschiedene Testchargen darstellen;
[0018] **Fig.** 3 eine Kurve ist, die die In-Vitro-Auflösungsrate von Drospirenon aus filmbeschichteten Tabletten zeigt, wobei verschiedene Linien verschiedene Testchargen darstellen;
[0019] **Fig.** 4 eine Kurve ist, die die In-Vitro-Auflösungsrate von Ethinylestradiol aus Tablettenkernen zeigt, wobei verschiedene Linien verschiedene Testchargen darstellen; und
[0020] **Fig.** 5 eine Kurve ist, die die In-Vitro-Auflösungsrate von Ethinylestradiol aus filmbeschichteten Tabletten zeigt, wobei verschiedene Linien verschiedene Testchargen darstellen.

DETAILLIERTE OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

[0021] Drospirenon, das im Wesentlichen wie zum Beispiel in US 4 129 564 oder WO 98/06738 beschrieben zubereitet werden kann, ist eine dürftig in Wasser und wässerigen Pufferlösungen bei verschiedenen pH-Werten lösliche Substanz. Ferner wird Drospirenon unter sauren Bedingungen zu einem inaktiven Isomer umgeordnet und unter alkalischen Bedingungen hydrolisiert. Um gute Bio-Verfügbarkeit der Verbindung zu gewährleisten, wird sie daher vorteilhafterweise in einer Form geliefert, die ihre schnelle Auflösung fördert.
[0022] Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, dass, wenn Drospirenon in einer pharmazeutischen Zusammensetzung in mikronisierter Form vorgesehen wird (sodass Partikel des Wirkstoffs eine Oberfläche von mehr als 10000 cm^2/g haben und die folgende Partikelgrößenverteilung wie unter dem Mikroskop bestimmt aufweisen: nicht mehr als zwei Partikel in einer gegebenen Charge mit einem Durchmesser von mehr als 30 µm und vorzugsweise ≤ 20 Partikel mit einem Durchmesser von ≥ 10 µm und ≤ 30 µm), die schnelle Auflösung der Wirkverbindung aus der Zusammensetzung in vitro eintritt („schnelle Auflösung" wird als die Auflösung von mindestens 70% Drospirenon innerhalb von etwa 30 Minuten, insbesondere mindestens 80% in etwa 20 Minuten, aus einer Tablettenzubereitung, die 3 mg Drospirenon enthält, in 900 ml Wasser bei 37°C, wie mit der USP XXIII Paddle-Methode II mit einem USP-Auflösetestgerät 2 bei 50 U/Min. bestimmt, definiert). Statt das Drospirenon in mikronisierter Form bereitzustellen, kann man es in einem geeigneten Lösemittel, zum Beispiel Methanol oder Essigsäureethylester, auflösen und auf die Oberfläche inerter Trägerpartikel sprühen und anschließend die auf ihrer Oberfläche das Drospirenon aufweisenden Partikel in die Zusammensetzung einarbeiten.
[0023] Ohne sich auf eine bestimmte Theorie beschränken zu wollen, scheint es, dass die In-Vitro-Auflösungsrate von Drospirenon mit der In-Vivo-Auflösungsrate zusammenhängt, wodurch die schnelle Resorption von Drospirenon in vivo bei oraler Gabe der Zusammensetzung erfolgt. Das ist ein Vorteil, weil die Isomerisierung der Verbindung in der Magenumgebung und/oder die Hydrolyse im Darm im Wesentlichen verringert wird, was zu einer hohen Bio-Verfügbarkeit der Verbindung führt.
[0024] Was das Ethinylestradiol betrifft, das auch eine dürftig lösliche Substanz ist, obwohl es sich weniger leicht als Drospirenon unter den im Magen-Darm-Trakt herrschenden Bedingungen abbaut, ist es ebenfalls vorteilhaft, es in mikronisierter Form oder aus einer Lösung, zum Beispiel in Ethanol, auf die Oberfläche inerter

Trägerpartikel gesprüht zu liefern. Das hat den zusätzlichen Vorteil, dass eine homogenere Verteilung des Ethinylestradiols in der ganzen Zusammensetzung erleichtert wird, die anderenfalls schwierig zu erzielen wäre, weil Ethinylestradiol in extrem kleinen Mengen eingearbeitet wird. Wenn Ethinylestradiol in mikronisierter Form vorliegt, hat es vorzugsweise die folgende Partikelgrößenverteilung, wie unter dem Mikroskop bestimmt: 100% der Partikel haben einen Durchmesser von ≤ 15,0 μm, 99% der Partikel haben einen Durchmesser von ≤ 12,5 μm, 95% der Partikel haben einen Durchmesser von ≤ 10,0 μm und 50% der Partikel haben einen Durchmesser von ≤ 3,0 μm. Ferner ist kein Partikel größer als 20 μm und ≤ 10 Partikel haben einen Durchmesser von ≥ 15 μm und ≤ 20 μm.

[0025] Um eine schnellere Auflösungsrate zu erzielen, werden bevorzugt Träger oder Grundstoffe verwendet, die das Auflösen beider Wirkstoffe fördern. Beispiele solcher Träger und Grundstoffe umfassen Substanzen, die in Wasser leicht löslich sind, wie zum Beispiel Zellulosederivate, Carboxymethylzellulose, Hydoxypropylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, gelierte Stärke, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon. Insbesondere scheint es, dass Polyvinylpyrrolidon zum Fördern des Auflösens besonders hilfreich ist.

[0026] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung umfasst vorzugsweise Drospirenon in einer Menge, die einer Tagesdosis von etwa 2,5 mg bis etwa 3,5 mg, insbesondere etwa 3 mg, entspricht. Die Menge Ethinylestradiol entspricht vorzugsweise einer Tagesdosis von etwa 0,015 mg bis etwa 0,04 mg, insbesondere von etwa 0,015 mg bis etwa 0,03 mg. Besonders bevorzugt umfasst die vorliegende Zusammensetzung eine Menge Drospirenon, die einer Tagesdosis von etwa 3,0 bis etwa 3,5 mg entspricht, und Ethinylestradiol in einer Menge, die etwa 0,015 bis etwa 0,03 mg entspricht.

[0027] Es hat sich herausgestellt, dass die erfindungsgemäße Zusammensetzung neben ihrer Fähigkeit der Eisprungverhinderung ausgeprägte antiandrogene Eigenschaften besitzt und daher bei der Verhütung oder Behandlung von androgeninduzierten Störungen, insbesondere von Akne, verwendet werden kann. Eine derartige Verwendung kann von der Verwendung als ein wie oben offenbartes Empfängnisverhütungsmittel unabhängig sein oder diese begleiten. Da Drospirenon ein Aldosteronantagonist ist, hat es ferner harntreibende Eigenschaften und ist daher dazu geeignet, den wasserbindenden Eigenschaften von Ethinylestradiol entgegenzuwirken.

[0028] Bei einer besonderen Ausführungsform betrifft die Erfindung ein pharmazeutisches Präparat, das aus einer Anzahl getrennt verpackter und einzeln herausnehmbarer Tagesdosiseinheiten, in eine Verpackungseinheit gegeben und für die orale Gabe für eine Dauer von mindestens 21 aufeinander folgenden Tagen bestimmt, besteht, wobei die Tagesdosiseinheiten jeweils eine Kombination aus Drospirenon in einer Menge von etwa 2 mg bis etwa 4 mg und Ethinylestradiol in einer Menge von etwa 0,01 bis 0,05 mg enthalten.

[0029] Bei einer Ausführungsform umfasst das Präparat ferner 7 oder weniger Tagesdosiseinheiten, die keinen Wirkstoff enthalten. Alternativ ist es möglich, in das Dosissystem eine Periode von 7 Tagen oder weniger aufzunehmen, während welcher keine Dosiseinheiten eingenommen werden. Aus Gründen der Einhaltung kann es jedoch bevorzugt werden, eine entsprechende Anzahl Leereinheiten in das Präparat aufzunehmen, in welchem Fall die Gesamtanzahl der Tagesdosiseinheiten im Präparat mindestens 28 beträgt. Der Einschluss von Leereinheiten oder pillenfreien Tagen löst dann die Entzugsblutung aus.

[0030] Das Präparat kann eine Einphasenzusammensetzung sein, das heißt ein Präparat, bei dem die Mengen jedes der Wirkstoffe für die ganze zumindest 21-Tage-Periode konstant bleiben, oder die Mengen des einen oder beider Wirkstoffe können über die zumindest 21-Tage-Periode variiert werden, um ein Multiphasenpräparat zu ergeben, das heißt ein Zwei- oder Dreiphasenpräparat, im Wesentlichen wie zum Beispiel in EP 148 724 offenbart. Im Falle des Multiphasenpräparats kann es möglich sein, an Stelle von Ethinylestradiol ein natürliches Östrogen, wie zum Beispiel Estradiol einzuschließen, zum Beispiel in einer Menge von etwa 0,5 mg bis etwa 4 mg pro Tag.

[0031] Bei geeigneten Ausführungsformen des vorliegenden Präparats kann die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, 21, 22, 23 oder 24 betragen, und die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die keinen Wirkstoff enthalten, kann dann je nach Fall 7, 6, 5 oder 4 betragen. Bei einer weiteren Ausführungsform des vorliegenden Präparats beträgt die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die die Kombination von Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, 28 oder ein Vielfaches von 28, wie zum Beispiel 2–4 Mal, insbesondere 2 oder 3 Mal, 28.

[0032] Bei einer alternativen Ausführungsform betrifft die Erfindung ein empfängnisverhütendes Präparat, das aus einer Anzahl getrennt verpackter und einzeln herausnehmbarer Tagesdosiseinheiten, in eine Verpackungseinheit gegeben und für die orale Verabreichung während einer Periode von mindestens 28 aufeinander folgenden Tagen bestimmt besteht, wobei zumindest 21 der Tagesdosiseinheiten eine Kombination aus Drospirenon in einer Menge von etwa 2 mg bis etwa 4 mg und Ethinylestradiol in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 0,05 mg enthalten, und wobei 7 oder weniger der Tagesdosiseinheiten nur Ethinylestradiol in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 0,05 mg enthalten.

[0033] Durch Einbeziehen einer entsprechenden Anzahl Tagesdosiseinheiten, die nur Ethinylestradiol enthalten, kann hohe empfängnisverhütende Zuverlässigkeit, niedrige Follikelentwicklung und zufriedenstellende Zyklussteuerung mit geringer oder keiner Blutung zwischen Zyklen erzielt werden.

[0034] Auch in diesem Fall kann das Präparat eines sein, bei dem die Mengen jedes Wirkstoffs während der ganzen mindestens 21-Tageperiode konstant bleiben (das heißt ein Zweiphasenpräparat) oder die Mengen des einen oder beider Wirkstoffe über die mindestens 21-Tages-Periode variiert werden können, um ein Multiphasenpräparat zu erzeugen, zum Beispiel ein Drei- oder Vierphasenpräparat, wie zum Beispiel im Wesentlichen in EP 148 724 offenbart. Im Falle des Multiphasenpräparats kann ein natürliches Östrogen, wie zum Beispiel Estradiol, zum Beispiel in einer Menge von etwa 0, 5 mg bis etwa 4 mg pro Tag an Stelle von Ethinylestradiol vorliegen.

[0035] Bei geeigneten Ausführungsformen des vorliegenden Präparats kann die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, 21, 22, 23 oder 24 betragen, und die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die nur Ethinylestradiol enthalten, kann dann je nach Fall 7, 6, 5 oder 4 betragen.

[0036] Bei einer Ausführungsform des vorliegenden Verfahrens zum Verhindern des Eisprungs umfasst das Verfahren, dass man dem Säugetier an jedem Tag von mindestens 21 aufeinander folgenden Tagen eine Tagesdosiseinheit, die eine Kombination aus Drospirenon in einer Menge von etwa 2 mg bis etwa 4 mg und Ethinylestradiol in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 0,05 mg enthält, verabreicht und anschließend an jedem von 7 oder weniger aufeinander folgenden Tagen eine Tagesdosiseinheit, die keinen Wirkstoff enthält, verabreicht oder alternativ keine Dosiseinheiten während 7 Tagen oder weniger verabreicht.

[0037] Bei geeigneten Ausführungsformen dieses Verfahrens können die Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, während 21, 22, 23 oder 24 aufeinander folgenden Tagen gegeben werden, und die Tagesdosiseinheiten, die keinen Wirkstoff enthalten, können dann entsprechend während 7, 6, 5 oder 4 aufeinander folgenden Tagen gegeben werden. Ferner können die Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, während 28 aufeinander folgenden Tagen gegeben werden. Bei einer Variante dieser Ausführungsform werden die Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, während 2 bis 4 Mal, vorzugsweise 2 oder 3 Mal, 28 aufeinander folgenden Tagen gegeben, gefolgt von der Gabe der Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, während 21, 22, 23 oder 24 aufeinander folgenden Tagen und danach Gabe der Tagesdosiseinheiten, die keinen Wirkstoff enthalten, oder Gabe keiner Tagesdosiseinheiten während 7, 6, 5 oder 4 aufeinander folgenden Tagen.

[0038] Alternativ umfasst das vorliegende Verfahren, dass man an jedem von mindestens 21 aufeinander folgenden Tagen eine Tagesdosiseinheit, die eine Kombination aus Drospirenon in einer Menge von etwa 2 mg bis etwa 4 mg und Ethinylestradiol in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 0,05 mg enthält, verabreicht und anschließend an jedem von 7 oder weniger aufeinander folgenden Tagen eine Tagesdosiseinheit, die nur Ethinylestradiol in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 0,05 mg enthält, verabreicht.

[0039] Bei diesem alternativen Verfahren können die Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, geeigneterweise während 21, 22, 23 oder 24 aufeinander folgenden Tagen gegeben werden, und wobei die Tagesdosiseinheiten, die nur Ethinylestradiol enthalten, dann entsprechend während 7, 6, 5 oder 4 aufeinander folgenden Tagen gegeben werden können. Bei einer weiteren Ausführungsform des Verfahrens werden die Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, während 2–4 Mal, vorzugsweise 2 oder 3 Mal, 28 aufeinander folgenden Tagen gegeben, gefolgt von der Gabe der Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, während 21 aufeinander folgenden Tagen und anschließend Gabe der Tagesdosiseinheiten, die nur Ethinylestradiol enthalten, während 7 aufeinander folgenden Tagen.

[0040] Für die erfindungsgemäße Verwendung kann das pharmazeutische Präparat geeigneterweise in der Form einer Anzahl getrennt verpackter und einzeln herausnehmbarer Tagesdosiseinheiten die in eine Verpackungseinheit vorliegen, die gelegt und für die orale Gabe für eine Periode von mindestens 21 aufeinander folgenden Tagen bestimmt sind, wobei jede Tagesdosiseinheit eine Kombination aus Drospirenon in einer Menge von etwa 2 mg bis etwa 4 mg und Ethinylestradiol in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 0,05 mg enthält.

[0041] Wie weiter oben angegeben, kann das Präparat ferner 7 oder weniger Tagesdosiseinheiten, die umfassen, die keinen Wirkstoff enthalten (oder kann 7 oder weniger leere „Stellen" enthalten, zum Beispiel in Form leerer Blister bei einer Blisterverpackung, die die Tage kennzeichnen, an welchen keine Tagesdosiseinheiten gegeben werden).

[0042] Alternativ kann das pharmazeutische Präparat in der Form einer Anzahl getrennt verpackter und einzeln herausnehmbarer Tagesdosiseinheiten, die in eine Verpackungseinheit gelegt und zur oralen Gabe während einer Periode von mindestens 28 aufeinander folgenden Tagen bestimmt sind, vorliegen, wobei mindestens 21 der Tagesdosiseinheiten jeweils eine Kombination aus Drospirenon in einer Menge von etwa 2 mg bis etwa 4 mg und Ethinylestradiol in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 0,05 mg enthalten, wobei die Verpackungseinheit ferner 7 oder weniger Tagesdosiseinheiten umfasst, die nur Ethinylestradiol in einer Menge von etwa 0,01 mg bis etwa 0,05 mg enthalten.

[0043] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann auf jede in der Pharmazie bekannte Art und Weise formuliert werden. Insbesondere, wie weiter oben angegeben, kann die Zusammensetzung durch ein Verfah-

ren formuliert werden, das Folgendes umfasst: Bereitstellen von Drospirenon und, falls erwünscht, Ethinylestradiol in mikronisierter Form in der Einzeldosisform oder aus einer Lösung auf Partikel eines inerten Trägers gesprüht, der mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Arzneimittelträgern abgemischt ist, die das Auflösen des Drospirenons und Ethinylestradiols zum Fördern schneller Auflösung des Drospirenons und vorzugsweise Ethinylestradiols bei oraler Gabe fördern. Beispiele geeigneter Arzneimittelträger zum Herstellen oraler Dosierungsformen, wie zum Beispiel Tabletten, Pillen oder Kapseln sind u. a. Füllstoffe, zum Beispiel Zucker, wie zum Beispiel Lactose, Glukose oder Saccharose, Zuckeralkohole wie zum Beispiel Mannit, Sorbit oder Xylit, Stärke, wie zum Beispiel Weizen-, Mais- oder Kartoffelstärke, modifizierte Stärke oder Natriumstärkeglykolat, Schmiermittel, wie zum Beispiel Talk, Magnesiumstearat, Calciumstearat, kolloidales Siliciumdioxid oder Stearinsäure, und Bindemittel, wie zum Beispiel Polyvinylpyrrolidon, Zellulosederivate, Carboxymethylzellulose, Hydroxypropylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Methylzellulose oder Gelatine.

[0044] Tabletten können zweckmäßig mit einem geeigneten filmbildenden Mittel beschichtet werden, zum Beispiel Hydroxypropylmethylzellulose, Hydroxypropylzellulose oder -ethylzellulose, dem gegebenenfalls ein geeigneter Arzneimittelträger hinzugefügt werden kann, zum Beispiel ein Weichmacher, wie zum Beispiel Glycerin, Propylenglykol, Diethylphthalat oder Glycerintriacetat, Füllstoff, wie zum Beispiel Saccharose, Sorbit, Xylit, Glukose oder Lactose, ein Farbstoff, wie zum Beispiel Titanhydroxid, usw.

[0045] Die vorliegende Zusammensetzung kann auch in flüssiger Form, zum Beispiel als eine Lösung, Suspension oder Emulsion, gemeinsam mit herkömmlichen Verdünnern oder Arzneimittelträgern auf fachbekannte Art und Weise formuliert werden.

[0046] Eine Verpackungseinheit, die die Tagesdosiseinheiten, die oben beschrieben wurden, umfasst, kann analog zur Herstellung anderer oraler empfängnisverhütender Mittel vorbereitet werden. Es kann sich zum Beispiel um eine übliche Blisterverpackung oder jede andere für diesen Zweck bekannte Form handeln, zum Beispiel eine Packung, die eine entsprechende Anzahl Dosiseinheiten (in diesem Fall mindestens 21 oder bei besonderen Anwendungen 28 oder ein Vielfaches von 28) in einer Blisterverpackung umfasst, die mit Karton, Pappe, Folie oder Kunststoffrücken versiegelt und in einer entsprechenden Außenverpackung eingeschlossen ist. Jeder Blisterbehälter kann praktisch nummeriert oder anderswie gekennzeichnet werden, zum Beispiel beginnend bei der ersten der mindestens 21 Dosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, optional gefolgt von 7 oder weniger leeren Blistern oder von 7 oder weniger Dosierungseinheiten, die keinen Wirkstoff oder nur Ethinylestradiol enthalten (obwohl die Nummerierung auch bei der ersten der 7 oder weniger Dosiseinheiten beginnen kann, die nur Ethinylestradiol enthalten).

[0047] Es wird auch in Betracht gezogen, dass die vorliegende Zusammensetzung die Form einer parenteralen Formulierung haben kann, wie zum Beispiel ein subkutanes Implantat oder eine transdermale Formulierung. Zum Herstellen von Implantaten können die Wirkstoffe geeigneterweise gemeinsam mit einem oder mehreren Polymeren formuliert werden, die allmählich beim Gebrauch erodiert oder abgebaut werden, zum Beispiel Silikonpolymere; Ethylenvinylacetat, Polyethylen oder Polypropylen.

[0048] Was transdermale Formulierungen betrifft, können diese in Form von Matrizen oder Membranen oder als flüssige oder viskose Formulierungen in Öl oder Hydrogelen zubereitet werden. Für transdermale Pflaster sollte ein Klebstoff, der hautverträglich ist, inbegriffen sein, wie zum Beispiel Polyacrylat, ein Silikonklebstoff oder Polyisobutylen, sowie eine Folie, hergestellt zum Beispiel aus Polyethylen, Polypropylen, Ethylenvinylacetat, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid oder Polyester, und eine abnehmbare Schutzfolie, hergestellt zum Beispiel aus Polyester oder Papier, überzogen mit Silikon oder einem Fluorpolymer. Zur Zubereitung transdermaler Lösungen oder Gele können Wasser oder organische Lösemittel oder Gemische davon verwendet werden. Transdermale Gele können ferner einen oder mehrere geeignete Gelierstoffe oder Verdickungsmittel, wie zum Beispiel Silikon, Traganth, Stärke oder Stärkederivate, Zellulose oder Zellulosederivate oder Polyacrylsäuren oder deren Derivate enthalten. Transdermale Formulierungen können geeigneterweise auch eine oder mehrere Substanzen enthalten, die die Absorption durch die Haut steigern, wie zum Beispiel Gallensalze oder deren Derivate und/oder Phospholipide. Geeignete transdermale Formulierungen können zum Beispiel analog zu der hergestellt werden, die in WO 94/04157 für 3-Ketodesogestrel beschrieben ist. Alternativ können transdermale Formulierungen in Übereinstimmung mit einem Verfahren, das zum Beispiel in BW Barry, „Dermatological Formulations, Percutaneous Absorption", Marcel Dekker Inc., New York – Basel, 1983, oder YW Chien, „Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker Inc., New York – Basel, 1987, offenbart ist, zubereitet werden.

[0049] Die vorliegende Erfindung ist in den folgenden Beispielen weiter beschrieben.

EXPERIMENTELLER TEIL

Beispiel 1

Zubereitung von Tabletten, die Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten.

[0050] Tablettenkerne mit der folgenden Zusammensetzung

mikronisiertes Drospirenon	3,00 mg
mikronisiertes Ethinylestradiol	0,03 mg
Lactosemonohydrat	48,17 mg
Maisstärke	14,40 mg
modifizierte Stärke	9,60 mg
Polyvinylpyrrolidon 25,000	4,00 mg
Magnesiumstearat	0,80 mg

wurden durch Laden eines Wirbelschichtgranulators mit 31,68 kg Maisstärke, 21,12 kg modifizierter Stärke, 6,60 kg mikronisiertem Drospirenon, 0,066 kg mikronisiertem Ethinylestradiol und 105,974 kg Lactosemonohydrat und Aktivieren der Wirbelschicht zubereitet. Eine wässerige Lösung aus 8,80 kg Polyvinylpyrrolidon 25,000 in 46,20 kg gereinigtem Wasser wurde während des Trocknens durch Heizen des Luftstroms der Wirbelschicht kontinuierlich auf die Wirbelschicht gesprüht. Am Ende des Prozesses wurden 1,76 kg Magnesiumstearat in den Granulator gesaugt und mit den Körnern durch Aufrechterhalten der Wirbelschicht gemischt. Das resultierende Granulat wurde durch Komprimieren mit einer Rotationstablettenpresse in Tablettenkerne gepresst.

[0051] 2,22464 kg Hydroxypropylmethylzellulose und 0,44528 kg Makrogol 6000 wurden in 14,67 kg gereinigtem Wasser aufgelöst. 0,44528 kg Talk, 1,22430 kg Titandioxid und 0,06050 kg Eisenoxidpigment wurden in 10,26 kg gereinigtem Wasser unter Rühren suspendiert und homogenisiert. Die Lösung und die Suspension wurden vereinigt und zum Beschichten der Tablettenkerne durch ständiges Auftragen der Beschichtungssuspension in einer Beschichtungsanlage verwendet.

Beispiel 2

Auflösung des Drospirenons aus Tabletten

[0052] Die Auflösungsrate des Drospirenons aus den in Beispiel 1 zubereiteten Tabletten wurde mit der USP XXIII Paddle-Methode mit einem USP-Auflösetestgerät 2 mit 6 abgedeckten Glasgefäßen und 6 Paddeln bestimmt. Tabletten wurden in 900 ml Wasser mit einer Temperatur von 37°C (± 0,5°C) gegeben und bei 50 U/Min. gerührt. Die Resultate erscheinen in den **Fig.** 1, 2 und 4. Aus **Fig.** 1 ist ersichtlich, dass die Charge mit der Nummer V8, die makrokristallines Drospirenon enthielt (sonst aber mit den in Beispiel 1 zubereiteten Tabletten identisch war), eine extrem niedrige Auflösungsrate des Drospirenons zeigte, während alle Chargen, die mikronisiertes Drospirenon enthielten, eine Auflösungsrate von mehr als 70% innerhalb von 30 Minuten zeigten.

[0053] **Fig.** 2 und **Fig.** 4 zeigen die Ergebnisse des Auflösens von Drospirenon aus Tablettenkernen bzw. filmüberzogenen Tabletten. In beiden Fällen werden mehr als 70% des Wirkstoffs innerhalb von 30 Minuten herausgelöst. Die Filmbeschichtung hat daher die Auflösungsrate nicht signifikant beeinflusst.

Beispiel 3

In-Vitro-Auflösungsrate von Ethinylestradiol aus Tabletten

[0054] Die Auflösungsrate von Ethinylestradiol aus wie in Beispiel 1 zubereiteten Tabletten wurde in Übereinstimmung mit der USP Paddle-Methode wie in Beispiel 2 für Drospirenon beschrieben bestimmt. Die Resultate ergeben sich aus **Fig.** 3 und 5 und zeigen die Auflösungsraten aus Tablettenkernen bzw. filmbeschichteten Tabletten. In beiden Fällen wurden mehr als 70% des Wirkstoffs innerhalb von 30 Minuten herausgelöst. Daher hat die Filmbeschichtung die Auflösungsrate nicht signifikant beeinflusst.

Beispiel 4

Bio-Verfügbarkeit des Drospirenons und Ethinylestradiols aus Tabletten, die 3 mg Drospirenon und 0,03 mg Ethinylestradiol enthalten

[0055] 42 gesunde Frauen zwischen 18 und 35 Jahren nahmen an einer Open-Label Crossover-Studie nach Erhalt ihrer Einwilligung teil. Das Ziel dieser Studie bestand darin, die relative Bio-Verfügbarkeit des Drospirenons und Ethinylestradiols aus einer Tablettenformulierung, die 3 mg Drospirenon und 0,03 mg Ethinylestradiol enthielt, im Vergleich zu einer oralen Suspension, die 6 mg Drospirenon und 0,06 mg Ethinylestradiol pro Flakon enthielt, zu untersuchen.
[0056] Die Bio-Verfügbarkeit wurde unter Verwendung von Serumkonzentrationen jedes Wirkstoffs als Parameter bestimmt. Im Vergleich zur oralen Suspension beträgt die relative Bio-Verfügbarkeit des Drospirenons und Ethinylestradiols aus den Tabletten 107% bzw. 117%. Es wurde daher geschlossen, dass sowohl Drospirenon als auch Ethinylestradiol in vivo aus den Tabletten komplett freigegeben werden.
[0057] Die absolute Bio-Verfügbarkeit des Drospirenons wurde in zwei Studien nach oraler Gabe von 2 mg Drospirenon an 8 junge, gesunde Frauen zu 76% ± 13% und nach oraler Gabe einer mikrokristallinen Suspension mit 3,13 mg Drospirenon an 6 postmenopausale Frauen zu 85% ± 24% bestimmt.
[0058] Die orale Bio-Verfügbarkeit des Ethinylestradiols wurde in mehreren Studien bestimmt, und mittlere Werte von 36% bis 59% wurden in der Literatur berichtet, die auf einen First-Pass-Effekt hinweisen.

Beispiel 5

Empfängnisverhütungseffizienz von Formulierungen, die Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten

[0059] Ein randomisierter Open-Label-Versuch mit 52 weiblichen Freiwilligen zwischen 20 und 35 Jahren, deren Einwilligung erhalten worden war, umfasste 1 Vorbehandlungszyklus, 3 Behandlungszyklen mit 2 verschiedenen Tabletten, die 2 mg bzw. 3 mg Drospirenon enthielten, sonst jedoch den in Beispiel 1 zubereiteten Tabletten entsprachen, und eine Follow-Up-Phase. Der Behandlung ging eine Wash-Out-Phase voraus.
[0060] Zu bestimmten Zeitpunkten wurden ausgewählte zentrale und periphere Parameter untersucht: LH, FSH, 17β-Estradiol, Progesteron, Cervix-Score, „Spinnbarkeit", Farnkrautphänomen. Die Eierstockfunktion wurde durch Ultraschall geprüft. Zusätzlich wurden SHBG, CBG, Prolactin, Gesamttestosteron, Androstendion, DHEA-S und ausgewählte Stoffwechselparameter (Serumglukose, Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL) untersucht. Blutdruck, Herzfrequenz, Körpergewicht und Zyklussteuerung wurden dokumentiert.
[0061] Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass sowohl LH und FSH klar mit beiden Versuchspräparaten unterdrückt wurden. Entsprechend wurde die Sekretion von Estradiol und Progesteron stark während aller 3 Behandlungszyklen mit Ausnahme von 3 Freiwilligen reduziert, die das 2 mg-Drospirenonpräparat erhielten. Dieses Ergebnis wurde im Prinzip durch die begleitenden Ultraschalluntersuchungen bestätigt. Das Follikelreifen trat in mehreren Fällen mit beiden Versuchspräparaten auf. Obwohl drei Eisprünge mit dem Präparat, das 2 mg Drospirenon enthielt (von welchen einer als „zweideutig" und der andere als ein „Tabletteneinnahmefehler" beschrieben wurden) diagnostiziert wurden, waren statistisch, was die Hormone LH, FSH, Estradiol und Progesteron sowie den Parameter „Eisprung während der Behandlungszyklen" betrifft, keine Unterschiede ($p > 0,05$) zwischen den beiden Versuchspräparaten nachweisbar. Den Hormonen entsprechend war die Cervixfunktion weitgehend eingeschränkt und die „Spinnbarkeit" und Kristallisierbarkeit des Cervixschleims waren mit beiden Versuchspräparaten weitgehend verringert. Prolactin stieg minimal und SHBG sowie CBG deutlich mit beiden Präparaten. Die Triglyceride und HDL-Niveaus stiegen mit beiden Versuchspräparaten, während die LDL-Niveaus sanken. Das Gesamtcholesterin war in beiden Behandlungsgruppen weitgehend unverändert. Die orale Glukosetoleranz blieb so gut wie unverändert oder war leicht geringer. Testosteron, Androstendion und DHEA-S sanken minimal.
[0062] Die subjektive und objektive Toleranz war mit beiden Behandlungen gut. Das war auch der Fall für die Zyklussteuerung mit Ausnahme des ersten Zyklus mit 2 mg Drospirenon. Blutdruck, Herzfrequenz und Körpergewicht blieben in den meisten Fällen konstant oder zeigten eine leichte Tendenz zum Sinken.
[0063] Nach dreimonatiger Behandlung wurde Folgendes geschlossen:
[0064] Die zwei Versuchspräparate waren hinsichtlich der subjektiven und objektiven Toleranz gleich gut.
[0065] Bei keinem Präparat wurden negative Stoffwechseleffekte beobachtet. Das HDL wurde im Sinne eines Ansteigens positiv beeinflusst.
[0066] Die Ergebnisse bestätigten die Ergebnisse früherer Studien, nämlich, dass das 2 mg-Drospirenonpräparat in der Schwellenregion der Eisprungverhinderung lag, während das 3 mg-Drospirenonpräparat in allen geprüften Fällen einen nachweisbaren eisprungverhindernden Effekt hatte.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, die als ersten Wirkstoff Drospirenon in einer Menge enthält, die bei der Gabe der Zusammensetzung einer Tagesdosis von 2 mg bis 4 mg entspricht, und als zweiten Wirkstoff Ethinylestradiol in einer Menge, die einer Tagesdosis von etwa 0,01 mg bis 0,05 mg entspricht, gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Arzneimittelträgern, wobei das Drospirenon in mikronisierter Form vorliegt.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Drospirenon eine Oberfläche von mehr als 10000 cm^2/g hat.

3. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei mindestens 70% des Drospirenons innerhalb von 30 Minuten aus der Zusammensetzung wie mit der USP XXIII Paddle-Methode II unter Verwendung von Wasser mit 37°C als Lösefluid und 50 U/Min. als Rührgeschwindigkeit bestimmt herausgelöst werden.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei Drospirenon aus einer Drospirenonlösung auf Partikel eines inerten Trägers gesprüht wird.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die in-vitro-Auflösung von Ethinylestradiol derart ist, dass mindestens 70% innerhalb von 30 Minuten wie mit der USP XXIII Paddle-Methode II unter Verwendung von Wasser mit 37°C als Lösefluid und 50 U/Min. als Rührgeschwindigkeit bestimmt herausgelöst werden.

6. Pharmazeutisches Präparat bestehend aus einer Anzahl getrennt verpackter und einzeln herausnehmbarer Tagesdosiseinheiten, in eine Verpackungseinheit platziert und für die orale Gabe für eine Dauer von mindestens 21 aufeinander folgenden Tagen bestimmt, wobei die Tagesdosiseinheiten eine Kombination aus Drospirenon in einer Menge von etwa 2 mg bis 4 mg und Ethinylestradiol in einer Menge von etwa 0,01 bis 0,05 mg enthalten, wobei das Drospirenon in mikronisierter Form vorliegt.

7. Präparat nach Anspruch 6, wobei das Drospirenon eine Oberfläche von mehr als 10000 cm^2/g hat.

8. Präparat nach einem der Ansprüche 6 oder 7, wobei mindestens 70% des Drospirenons aus der Dosiseinheit innerhalb von 30 Minuten wie mit der USP XXIII Paddle-Methode II unter Verwendung von Wasser mit 37°C als Lösefluid und 50 U/Min. als Rührgeschwindigkeit bestimmt herausgelöst werden.

9. Präparat nach einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei das Ethinylestradiol in mikronisierter Form oder aus einer Lösung auf Partikel eines inerten Trägers gesprüht vorliegt.

10. Präparat nach einem der Ansprüche 6 bis 9, das zusätzlich 7 oder weniger Tagesdosiseinheiten enthält, die keinen Wirkstoff enthalten, die zur oralen Gabe im Anschluss an die Periode von mindestens 21 aufeinander folgenden Tagen bestimmt sind, wobei die Gesamtanzahl der Tagesdosiseinheiten mindestens 28 beträgt.

11. Präparat nach einem der Ansprüche 6 bis 9, wobei die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, 21, 22, 23 oder 24 beträgt und wobei die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die keinen Wirkstoff enthalten, 7, 6, 5 oder 4 beträgt.

12. Präparat nach einem der Ansprüche 6 bis 9, das zur oralen Gabe für eine Periode von mindestens 28 aufeinander folgenden Tagen bestimmt ist, wobei mindestens 21 der Tagesdosiseinheiten eine Kombination aus Drospirenon in einer Menge von etwa 2 mg bis 4 mg und Ethinylestradiol in einer Menge von etwa 0,01 bis 0,05 mg enthalten und wobei 7 oder weniger der Tagesdosiseinheiten nur Ethinylestradiol in einer Menge von etwa 0,01 bis 0,05 mg enthalten.

13. Präparat nach einem der Ansprüche 6 bis 9, wobei die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, 21, 22, 23 oder 24 beträgt und wobei die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die nur Ethinylestradiol enthalten, 7, 6, 5 oder 4 beträgt.

14. Präparat nach einem der Ansprüche 6 bis 9, wobei die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, 28 oder ein Vielfaches von 28 beträgt, wie zum Bei-

spiel 2 bis 4 Mal, insbesondere 2 bis 3 Mal, 28.

15. Präparat nach Anspruch 6, wobei die Anzahl der platzierten Tagesdosiseinheiten für die orale Gabe für 2 bis 4, vorzugsweise 2 oder 3, Mal 28 aufeinander folgende Tage bestimmt ist, gefolgt von der Gabe von Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol enthalten, während 21, 22, 23 oder 24 aufeinander folgenden Tagen und danach Gabe von Tagesdosiseinheiten, die keinen Wirkstoff enthalten, oder keine Gabe von Tagesdosiseinheiten während 7, 6, 5 oder 4 aufeinander folgenden Tagen.

16. Verwendung von Drospirenon kombiniert mit Ethinylestradiol zur Zubereitung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Inhibition des Eisprungs in einem Säugetier, insbesondere beim Menschen, wobei die Zusammensetzung eine Menge Drospirenon enthält, die bei der Gabe der Zusammensetzung einer Tagesdosis von etwa 2 mg bis 4 mg entspricht, und die eine Menge Ethinylestradiol enthält, die bei der Gabe der Zusammensetzung einer Tagesdosis von etwa 0,01 bis 0,05 mg entspricht und wobei das Drospirenon in mikronisierter Form vorliegt.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei das Drospirenon eine Oberfläche von mehr als 10000 cm^2/g hat.

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 oder 17, wobei mindestens 70% des Drospirenons aus der Zusammensetzung innerhalb von 30 Minuten wie mit der USP XXIII Paddle-Methode II unter Verwendung von Wasser mit 37°C als Lösefluid und 50 U/Min. als Rührgeschwindigkeit bestimmt herausgelöst werden.

19. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei die Auflösung von Ethinylestradiol derart ist, dass mindestens 70% innerhalb von 30 Minuten wie durch die USP XXIII Paddle-Methode II unter Verwendung von Wasser mit 37°C als Lösefluid und 50 U/Min. als Rührgeschwindigkeit bestimmt herausgelöst werden.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

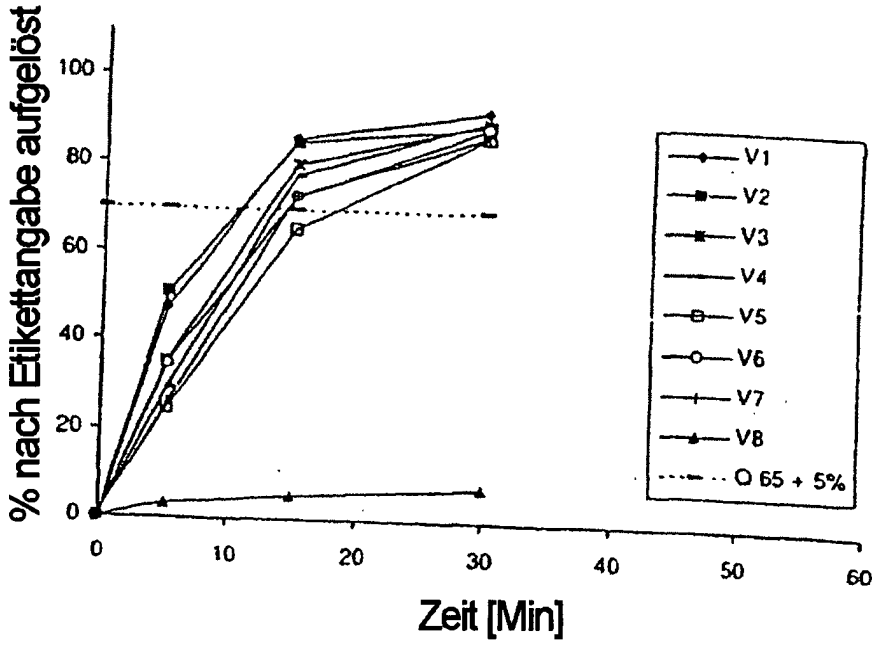


Fig. 1

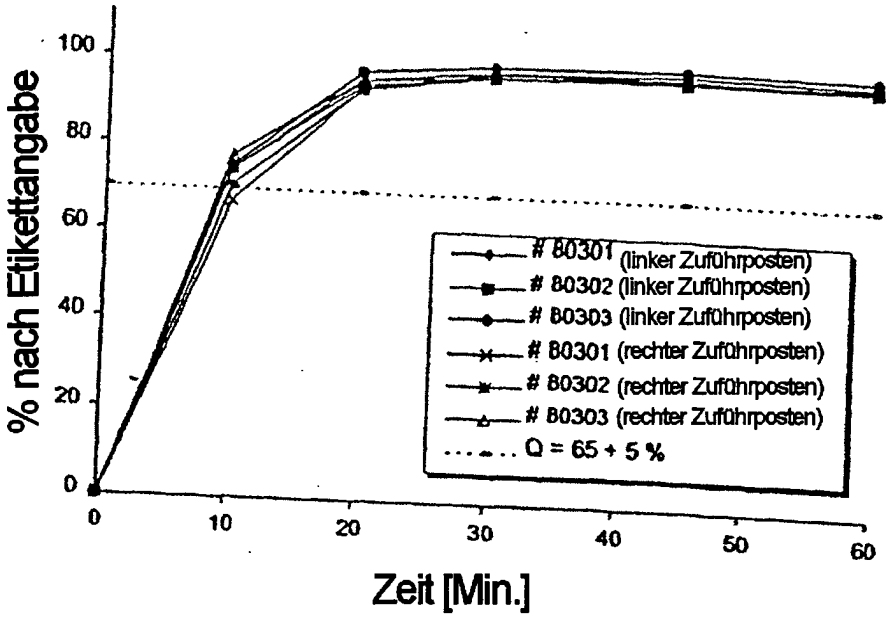

% nach Etikettangabe
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
Zeit [Min.]
# 80301 (linker Zuführposten)
# 80302 (linker Zuführposten)
# 80303 (linker Zuführposten)
# 80301 (rechter Zuführposten)
# 80302 (rechter Zuführposten)
# 80303 (rechter Zuführposten)
Q = 65 + 5 %

Fig. 2

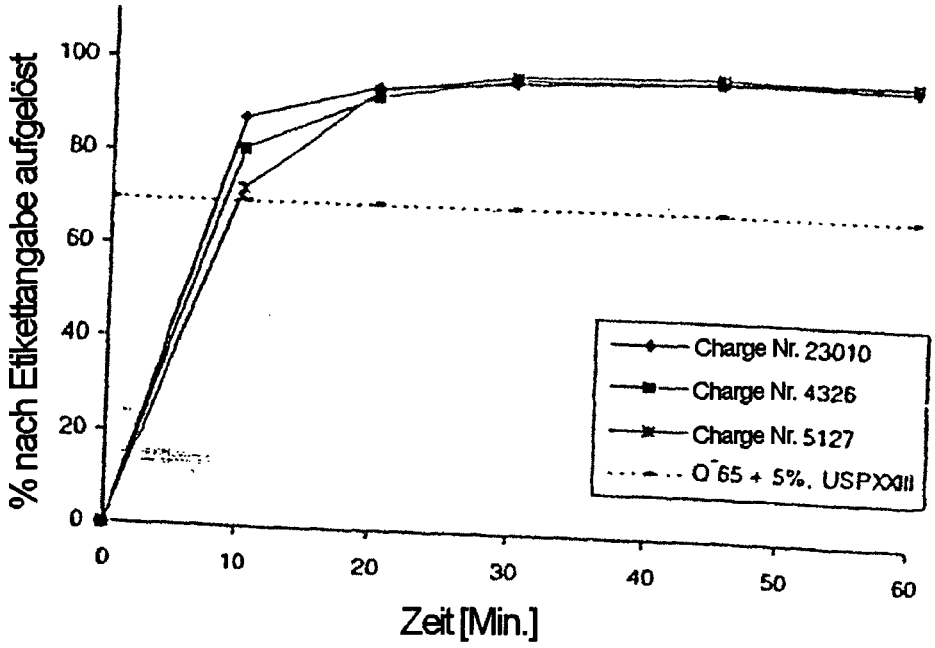

% nach Etikettangabe aufgelöst
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
Zeit [Min.]
Charge Nr. 23010
Charge Nr. 4326
Charge Nr. 5127
O 65 + 5%. USPXXIII

Fig. 3

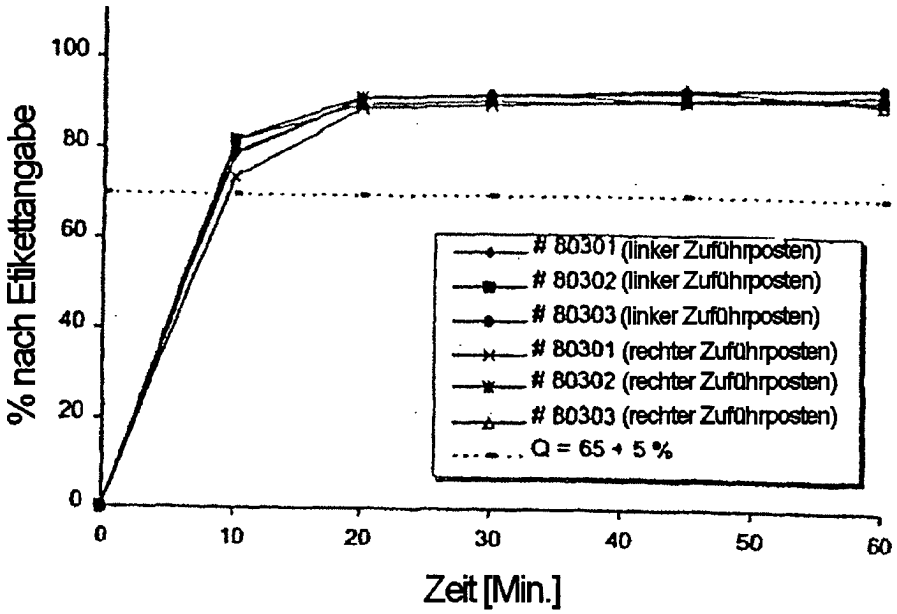

% nach Etikettangabe
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
Zeit [Min.]
# 80301 (linker Zuführposten)
# 80302 (linker Zuführposten)
# 80303 (linker Zuführposten)
# 80301 (rechter Zuführposten)
# 80302 (rechter Zuführposten)
# 80303 (rechter Zuführposten)
Q = 65 + 5 %

Fig. 4

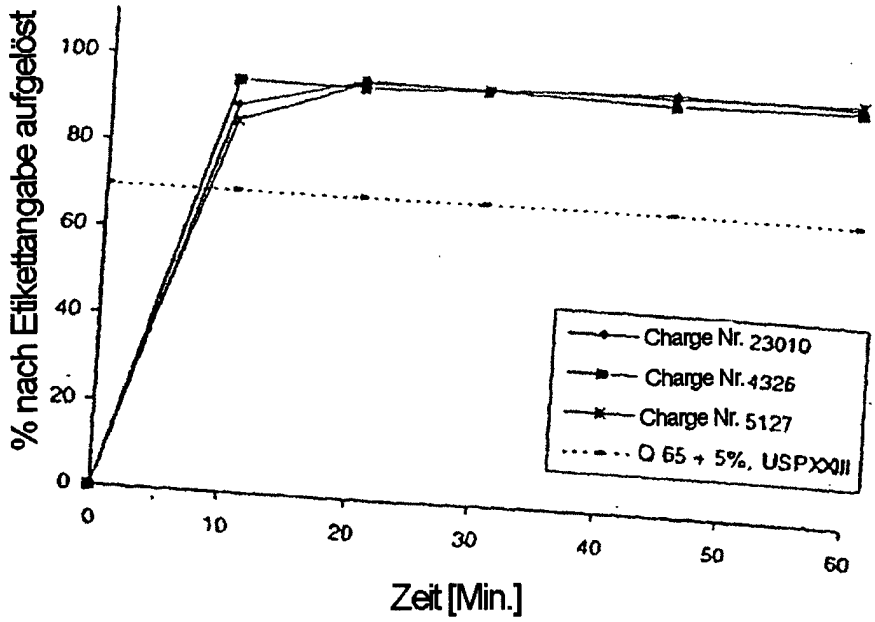

% nach Etikettangabe aufgelöst
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
Zeit [Min.]
Charge Nr. 23010
Charge Nr. 4326
Charge Nr. 5127
Q 65 + 5%, USPXXIII

Fig. 5