



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 15 499 T2** 2006.08.10

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 353 700 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 15 499.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB01/02605**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 271 231.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/049675**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.12.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **27.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.10.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **30.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.08.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 47/48** (2006.01)  
**A61K 31/565** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

|                 |                   |           |
|-----------------|-------------------|-----------|
| <b>00610135</b> | <b>20.12.2000</b> | <b>EP</b> |
| <b>256484 P</b> | <b>20.12.2000</b> | <b>US</b> |

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:

**Schering AG, 13353 Berlin, DE**

(72) Erfinder:

**BACKENSFELD, Thomas, 13127 Berlin, DE; HEIL,  
Wolfgang, D-21435 Stelle, DE; LIPP, Ralph, 14169  
Berlin, DE**

(54) Bezeichnung: **ESTROGEN-ZYKLODEXTRIN KOMPLEXE-ZUSAMMENSETZUNGEN**

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 pharmazeutische Zusammensetzungen und Formulierungen, die einen Cyclodextrin-Östrogen-Komplex enthalten, der dem Östrogen eine sehr hohe chemische Stabilität verleiht. Die Erfindung ermöglicht eine bessere physikalische Stabilität von Cyclodextrin-Östrogen-Komplexen und eine bessere chemische Stabilität von Östrogenen wie Ethinylöstradiol bei der Lagerung.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Die Zersetzung von Östrogenen wie Ethinylöstradiol in herkömmlichen pharmazeutischen Produkten ist einer der kritischsten Punkte hinsichtlich der Haltbarkeit des Produkts. Eine Stabilisierung des Östrogens läßt sich erzielen, indem man das Produkt entweder in hermetischen Behältnissen verpackt oder, was effektiver ist, indem man wie bei der vorliegenden Erfindung direkt das pharmazeutische Produkt stabilisiert.

**[0003]** Bei pharmazeutischen Produkten, die natürlich oder synthetisch gewonnene Sexualhormone enthalten, sind diese Wirkstoffe häufig in geringen Dosierungen vorhanden. Angesichts der kleinen Mengen an Wirkstoff, die pro Einzeldosis erforderlich sind und die oft im Bereich von 0,1 µg bis 500 µg liegen, ist es problematisch, Einzeldosisformulierungen mit zuverlässig konstantbleibenden Mengen an Wirkstoff herzustellen, die innerhalb einer Charge oder zwischen verschiedenen Chargen nicht schwanken. Es könnte somit möglich sein, daß die von den Gesundheitsbehörden vorgegebenen Anforderungen hinsichtlich der Einheitlichkeit des Inhalts nicht erfüllt werden.

**[0004]** Außerdem trägt auch die Zersetzung dieser kleinen Wirkstoffmengen zu den Schwankungen an Wirkstoff in Formulierungen mit niedriger Dosierung bei.

**[0005]** Im allgemeinen sind diese instabile Wirkstoffe enthaltenden Formulierungen mit niedriger Dosis problematisch, was ihre Herstellung, Lagerung und Verwendung betrifft, und es besteht ein Bedarf für die Bereitstellung von Mitteln zur Stabilisierung solcher Formulierungen.

**[0006]** Die Komplexierung von Östrogenen mit Cyclodextrinen findet weitverbreitete Anwendung zur Verbesserung der Stabilität, Löslichkeit oder biologischen Verfügbarkeit. So werden beispielsweise in der EP 0 349 091 Komplexe zwischen 17-β-Östradiol und Dimethyl-β-cyclodextrin enthaltende Zusammensetzungen zur Verbesserung der nasalen Verabreichung offenbart, Fridriksdottir et al. (Die Pharmazie, Band 51, 1996, Seiten 39-42) beschreiben Komplexe zwischen Cyclodextrin und 17-β-Östradiol zur Verbesserung der Löslichkeit in wäßriger Lösung für eine verbesserte sublinguale Verabreichung. Eine verbesserte Löslichkeit steht auch im Mittelpunkt der US 4,596,795, die einen Komplex zwischen α-, β- und γ-Cyclodextrinen und Derivaten davon mit Testosteron, Progesteron und Östradiol betrifft. In der US 4,383,992 wird eine durch Komplexieren einer Steroidverbindung wie eines Östrogens mit beta-Cyclodextrin gebildete wasserlösliche Einschlußverbindung offenbart.

**[0007]** Darüber hinaus wird in der US 5,798,338 offenbart, daß der oxidative Abbau von 17-α-Ethinylöstradiol durch die Bildung von Clathraten (Komplexen) zwischen β-Cyclodextrin und 17-α-Ethinylöstradiol vermindert wird.

**[0008]** Durch die Komplexierung von Östrogenen mit Cyclodextrin können kritische Fragen hinsichtlich der Löslichkeit, der biologischen Verfügbarkeit und der Stabilität zwar gelöst werden, es sind jedoch noch weitere Probleme zu lösen, bevor sich Komplexe zwischen Wirkstoffen wie Östrogenen und Cyclodextrinen für eine Verwendung in pharmazeutischen Produkten eignen. Die Komplexe neigen nämlich zur Dissoziation in das freie Östrogen und das Cyclodextrin, insbesondere beim Kontakt mit Wasser. Die mangelnde physikalische Stabilität von Cyclodextrin-Östrogen-Komplexen führt dazu, daß beträchtliche Mengen an freiem Östrogen in Zusammensetzungen vorhanden sind, was beispielsweise darauf zurückzuführen ist, daß der Komplex während des Herstellungsverfahrens, insbesondere während der Granulierung, wäßrigen Medien ausgesetzt ist. Dies hat zur Folge, daß die Haltbarkeit der Zusammensetzung wegen der Zersetzung des freien Östrogens reduziert sein kann.

**[0009]** Außerdem läßt sich die gewünschte verbesserte biologische Verfügbarkeit aufgrund der mangelnden physikalischen Stabilität des Cyclodextrin-Östrogen-Komplexes und der chemischen Instabilität des freien Östrogens nicht durch ein Komplexieren von Östrogen mit Cyclodextrin erreichen.

**[0010]** Zur Stabilisierung von Komplexen zwischen einem Cyclodextrin und einem Östrogen enthaltenden Zusammensetzungen wurden verschiedene Versuche unternommen. So kann man beispielsweise die Zusammensetzung stabilisieren, indem man den Komplex selbst stabilisiert. So wird in der US 4,727,064 versucht, Komplexe durch die Verwendung amorpher Formen des Komplexes zu stabilisieren. Alternativ dazu kann man Komplexe stabilisieren und deren Löslichkeit verbessern, indem man dem Reaktionsmedium bei der Komplexbildung Polymere zusetzt, wie von Loftsson et al. (Int. J. Pharmaceutics, Band 110, 1994, S. 169-177) beschrieben. In der EP 0579435 werden ebenfalls Komplexe zwischen Östradiol und Cyclodextrinen offenbart, bei denen die Stabilitätskonstante des Komplexes durch den Zusatz von Polymeren zum Reaktionsmedium erhöht wird.

**[0011]** Die Zusammensetzungen lassen sich auch stabilisieren, indem man einen Granulierungsschritt beim Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzung vermeidet, wie in der WO 00/21570 offenbart wird.

**[0012]** Im Stand der Technik besteht ein Bedarf an Verfahren zur Herstellung physikalisch stabiler Komplexe von Cyclodextrin und Östrogen und an Zusammensetzungen, die die Stabilität sowohl des Komplexes als auch des freien Östrogens verbessern. Weiterhin besteht im Stand der Technik ein Bedarf an Granulatformulierungen, die physikalisch stabile Cyclodextrin-Östrogen-Komplexe zulassen.

### KURZE DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

**[0013]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines stabilen und homogenen östrogenhaltigen pharmazeutischen Produkts, wobei die Stabilität des Östrogens im Vergleich zu der herkömmlicher Produkte, die komplexierte Östrogene oder empfindliche Komplexe zwischen einem Cyclodextrin und einem Östrogen enthalten, signifikant verbessert ist. Die Zersetzung von Östrogenen wie Ethinylöstradiol in herkömmlichen Produkten ist eine der kritischsten Fragen hinsichtlich der Produkthaltbarkeit.

**[0014]** Überraschenderweise wurde gefunden, daß sich Produkte mit einer verbesserten Östrogenstabilität erhalten lassen, indem man Östrogen mit Cyclodextrinen komplexiert, die Hilfsstoffe sorgfältig auswählt und/oder das Herstellungsverfahren sorgfältig anpaßt. Die Haltbarkeit eines östrogenhaltigen Produkts wird hierdurch verbessert.

**[0015]** Ein wichtiger Aspekt der Erfindung betrifft somit Formulierungen und Zusammensetzungen, die Komplexe zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin enthalten und stabil sind, obwohl sie durch Granulieren hergestellt wurden. Das heißt, daß ein erster Aspekt der Erfindung Formulierungen betrifft, die einen Komplex zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin enthalten, wobei es sich bei der Formulierung um eine Granulatzubereitung handelt und wobei die Granulatzubereitung eine bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C bestimmte relative Feuchtigkeit von nicht mehr als 60 % aufweist.

**[0016]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die i) einen Komplex zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin; und ii) einen oder mehrere Hilfsstoffe enthalten, wobei die Zusammensetzung so stabil ist, daß das Östrogen nach einer 12monatigen Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit (RF) in einer Menge von wenigstens 85 Gew.-%, bezogen auf den ursprünglichen Östrogengehalt, vorliegt. Bei einer geeigneten Ausführungsform davon enthält die Zusammensetzung eine Granulatzubereitung, die den Komplex enthält. Bei einer weiteren geeigneten Ausführungsform wird die Zusammensetzung direkt zu einer Tablette oder äquivalenten Einheitsdosisformen verpreßt.

**[0017]** Es ist somit im Gegensatz zu früheren Feststellungen möglich, stabile Zusammensetzungen zu erhalten, die einen Östrogen-Cyclodextrin-Komplex in einer Granulatzubereitung enthalten.

**[0018]** Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung lassen sich als Medikamente verwenden. Dementsprechend ist Verwendung einer unten beschriebenen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Empfängnisverhütung bei Frauen, zur Hormonersatztherapie oder zur Behandlung von Akne oder PMDD (Premenstrual Dysfunction Disorders, prämenstruelle Dysphorie) ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung.

**[0019]** Im weitesten Sinne betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Verbesserung der Stabilität eines Östrogens in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die einen Östrogen-Cyclodextrin-Komplex und einen oder mehrere Hilfsstoffe in einer Granulatzubereitung enthält, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

- i) Bildung eines Komplexes zwischen dem Östrogen und einem Cyclodextrin; und

ii) Mischen des Komplexes und dem einen oder den mehreren Hilfsstoffen unter Granulationsbedingungen, so daß das erhaltene Granulat eine bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C bestimmte relative Feuchtigkeit von nicht mehr als 60 % aufweist.

**[0020]** Schließlich betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung, die eine Granulatzubereitung eines Komplexes zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin enthält, wobei die Verarbeitung der Granulatzubereitung die folgenden Schritte umfaßt:

- i) Einbringen des Komplexes, eines oder mehrerer Hilfsstoffe und gegebenenfalls eines oder mehrerer therapeutisch wirksamer Mittel in einen Granulator;
- ii) Aufbringen einer Flüssigkeit auf den eingebrachten Komplex und den einen Hilfsstoff bzw. die mehreren Hilfsstoffe unter Granulationsbedingungen, so daß das erhaltene Granulat eine bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C bestimmte relative Feuchtigkeit von nicht mehr als 60 % aufweist.

#### AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0021]** Mit dem Ausdruck „Komplex“ ist ein Komplex zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin gemeint, bei dem sich ein Molekül des Östrogens wenigstens teilweise in dem Hohlraum eines Cyclodextrinmoleküls befindet.

**[0022]** Weiterhin kann das Molekül eines Östrogens sich wenigstens teilweise in dem Hohlraum mehrerer Cyclodextrinmoleküle befinden, und zwei Gruppen eines einzelnen Östrogenmoleküls können sich jeweils in einem Cyclodextrinmolekül befinden, so daß man auf ein 2:1-Verhältnis von Cyclodextrin zu Östrogen kommt. Man kann den Komplex somit als Einschlußkomplex (Clathrat) zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin bezeichnen. In ähnlicher Weise kann der Komplex mehr als ein Molekül Östrogen, das sich wenigstens teilweise in einem oder mehreren Cyclodextrinmolekülen befindet, enthalten, wobei beispielsweise 2 Östrogenmoleküle sich wenigstens teilweise in einem einzelnen Cyclodextrinmolekül befinden, so daß man auf ein 1:2-Verhältnis von Cyclodextrin zu Östrogen kommt. Natürlich sind auch Komplexe, in denen ein Östrogenmolekül mit einem oder mehreren Cyclodextrinmolekülen komplexiert ist, wie z.B. 1 Östrogenmolekül komplexiert mit 2 Cyclodextrinmolekülen oder 3 Cyclodextrinmolekülen, vorgesehen. Typischerweise handelt es sich bei dem gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellten Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex vorzugsweise um einen Komplex zwischen einem Molekül Ethinylöstradiol und zwei Molekülen  $\beta$ -Cyclodextrin.

**[0023]** Mit dem Ausdruck „Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex“ bzw. „EÖ- $\beta$ -CD“ ist ein Komplex zwischen Ethinylöstradiol und  $\beta$ -Cyclodextrin in einem beliebigen Verhältnis gemeint.

**[0024]** Der Ausdruck „Granulatzubereitung“ bezieht sich auf eine Zubereitung eines Pulvers, wobei die Partikelgröße des Pulvers entweder durch Verarbeiten mit einer Flüssigkeit oder durch Verpressen vergrößert wird. Bei der Flüssigkeit kann es sich um ein beliebiges wäßriges oder organisches Lösungsmittel oder Mischungen davon handeln, die gegebenenfalls weiterhin ein Bindemittel wie eine Stärke enthalten. „Granulatzubereitung“ bezieht sich somit im weitesten Sinne auf Granulate, Pellets und komprimierte Pulver oder ein beliebiges durch Granulieren, Pelletieren oder Verpressen von Pulver unter Herausbildung einer mittleren Teilchengröße von wenigstens 100  $\mu$ m hergestelltes Teilchen.

**[0025]** Mit dem Ausdruck „Cyclodextrin“ ist ein Cyclodextrin oder ein Derivat davon sowie Mischungen verschiedener Cyclodextrine, Mischungen verschiedener Derivate von Cyclodextrinen und Mischungen von verschiedenen Cyclodextrinen und deren Derivaten gemeint. Das Cyclodextrin ist weiterhin gemäß der Erfindung definiert.

**[0026]** Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben Produkte entwickelt, bei denen durch eine Kombination von Mitteln bemerkenswerte Verbesserungen bei der Stabilität eines Östrogens erreicht wurden. Ein solches Mittel ist das Schützen des Östrogens durch Bildung eines Cyclodextrinkomplexes. Ein anderes solches Mittel ist die wohlüberlegte Anpassung des Granulationsverfahrens, so daß beispielsweise die Dissoziation des Komplexes in freies Östrogen und Cyclodextrin während der Herstellung der Granulatzubereitung eingeschränkt ist. Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben Daten vorgelegt, aus denen hervorgeht, daß ein Komplex zwischen Ethinylöstradiol und  $\beta$ -Cyclodextrin eine geringe Stabilität aufweist, wenn er Wasser ausgesetzt ist. Es ist sogar so, daß, wenn man den Komplex in Wasser löst, innerhalb von 3 Minuten etwa 50 % des Komplexes in freies Ethinylöstradiol und Cyclodextrin dissoziiert sind (siehe Beispiel 6 der vorliegenden Erfindung). Ohne hiermit auf eine bestimmte Theorie festgelegt zu sein, wird die Stabilität der Produkte wenigstens teilweise verbessert, wenn man die Dissoziation des Komplexes in freies Östrogen während des Herstellungsverfahrens einschränkt und somit den Gehalt an freiem Östrogen im Endprodukt begrenzt.

**[0027]** Die Erfindung betrifft daher in einem ersten Aspekt eine Zusammensetzung, die i) einen Komplex zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin in einer Granulatzubereitung, wobei, wenn die Granulatzubereitung Polyvinylpyrrolidon enthält, dieses in einer Konzentration von maximal 2 Gew.-% vorliegt; und gegebenenfalls ii) einen oder mehrere Hilfsstoffe enthält, wobei die Zusammensetzung so stabil ist, daß das Östrogen nach einer 12monatigen Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit (RF) in einer Menge von wenigstens 85 Gew.-%, bezogen auf den ursprünglichen Östrogengehalt, vorliegt.

**[0028]** Wie angeführt lieferte die vorliegende Erfindung stabile Produkte, die empfindliche Komplexe zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin enthalten. In einem zweiten Aspekt betrifft die Erfindung somit eine Zusammensetzung, die:

- i) einen Komplex zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin; und
- ii) einen oder mehrere Hilfsstoffe enthält, wobei die Zusammensetzung so stabil ist, daß das Östrogen nach einer 12monatigen Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit (RF) in einer Menge von wenigstens 85 Gew.-%, bezogen auf den ursprünglichen Östrogengehalt, vorliegt. Der ursprüngliche Östrogengehalt sollte als die bei der Herstellung der Endformulierung in die Zusammensetzung aufgenommene ausgewogene Menge an Östrogen verstanden werden.

**[0029]** Bei einer Ausführungsform hiervon liegt die Zusammensetzung in Form einer durch direktes Verpressen der Zusammensetzung hergestellten Tablette vor. Vorzugsweise enthält die Zusammensetzung eine eingeschränkte Menge an Polyvinylpyrrolidon, wie hier weiter offenbart wird.

**[0030]** Bei noch einer anderen Ausführungsform ist der Komplex zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin in die wie hier definierte Granulatzubereitung formuliert.

**[0031]** Bei bevorzugten Ausführungsformen ist die Zusammensetzung so stabil, daß das Östrogen nach einer 12monatigen Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit (RF) in einer Menge von wenigstens 90 Gew.-%, besonders bevorzugt wenigstens 95 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt wenigstens 97 Gew.-%, wie wenigstens 98 %, bezogen auf den ursprünglichen Östrogengehalt, vorliegt.

**[0032]** Ein weiteres Mittel zur Verbesserung der Stabilität eines Östrogens in solchen Formulierungen und Zusammensetzungen beinhaltet die wohlüberlegte Auswahl von Hilfsstoffen, so daß der Gehalt von Hilfsstoffen, die dazu fähig sind, eine Zersetzung von Ethinylöstradiol zu induzieren, minimiert ist bzw. aus den Formulierungen ausgeschlossen ist. Einer dieser kritischen Hilfsstoffe ist Polyvinylpyrrolidon, das typischerweise als Bindemittel für die Wirbelschichtgranulierung verwendet wird. Wie hier offenbart wird, ist das Ethinylöstradiol gegenüber Polyvinylpyrrolidon empfindlich, und beträchtliche Mengen an Ethinylöstradiol werden in Formulierungen und Zusammensetzungen zersetzt, selbst wenn das Ethinylöstradiol in Form eines Clathrats geschützt ist. So haben beispielsweise Polyvinylpyrrolidon enthaltende Zusammensetzungen, die wie in Beispiel 3 der US 5,798,338 durch Wirbelschichtgranulation hergestellt wurden, eine schlechte Stabilität hinsichtlich Ethinylöstradiol. Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben gefunden, daß in einer solchen Zusammensetzung der Gehalt an Ethinylöstradiol nach einer 12monatigen Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit (RF) bezogen auf den ursprünglichen Ethinylöstradiolgehalt um 25 % vermindert ist (siehe Tabelle 1.4, Beispiel 1, Tabelle A). Ein Aspekt der Erfindung betrifft daher Zusammensetzungen/Formulierungen mit einem niedrigen Gehalt an Verbindungen mit einem relativ hohen Oxidationspotential wie z.B. einem Oxidationspotential größer als bzw. ähnlich dem von Polyvinylpyrrolidon. So enthalten die Zusammensetzungen/Formulierungen der vorliegenden Erfindung vorzugsweise weniger Polyvinylpyrrolidon als die Zusammensetzungen von Beispiel 3 der US 5,798,338. Besonders bevorzugt betreffen geeignete Ausführungsformen der Erfindung Zusammensetzungen/Formulierungen, die höchstens 2 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon, vorzugsweise höchstens 1 Gew.-%, besonders bevorzugt höchstens 0,5 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt höchstens 0,2 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon enthalten. Außerdem betreffen besonders interessante Ausführungsformen Zusammensetzungen/Formulierungen, die im wesentlichen frei von Polyvinylpyrrolidon sind.

**[0033]** Einzeln oder zusammen haben die oben erwähnten Mittel zu Zusammensetzungen geführt, in denen das Östrogen stabiler ist als in herkömmlichen, polyvinylpyrrolidonhaltigen Zusammensetzungen, die durch direktes Verpressen oder ein unangebrachtes Wirbelschichtgranulationsverfahren hergestellt werden. Die somit bereitgestellten Zusammensetzungen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie nach einer 3monatigen Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit (RF) einen Östrogengehalt von wenigstens 90 Gew.-%, bezogen auf den ursprünglichen Östrogengehalt, aufweisen. Vorzugsweise beträgt der Östrogengehalt nach einer 3monatigen Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit (RF) wenigstens 92 Gew.-%, besonders bevorzugt wenigstens 94 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt wenigstens 96 Gew.-% und am meisten bevorzugt wenigstens 98 Gew.-%, bezogen auf den ursprünglichen Östrogengehalt.

**[0034]** In ähnlicher Weise sind die Zusammensetzungen auch bei höheren Temperaturen, beispielsweise bei 60 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit, stabil, wobei die Zusammensetzungen so stabil sind, daß ein bestimmter nach einer 3monatigen Lagerung bei 60 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit (RF) Östingtngehalt 85 Gew.-%, bezogen auf den ursprünglichen Östrogengehalt, beträgt, vorzugsweise wenigstens 90 Gew.-%, besonders bevorzugt wenigstens 92 Gew.-%, ganz besonders wenigstens 94 Gew.-%, am meisten bevorzugt wenigstens 96 Gew.-%, bezogen auf den ursprünglichen Östrogengehalt.

**[0035]** Wichtig ist, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bei Umgebungsbedingungen stabiler sind als herkömmliche Zusammensetzungen. Die hier offenbarten Zusammensetzungen haben somit bei einer 12monatigen Lagerung bei 25 °C und 60 % relativer Feuchtigkeit (RF) eine verbesserte Stabilität, so daß das Östrogen in einer Menge von wenigstens 95 Gew.-%, bezogen auf den ursprünglichen Östrogengehalt, vorliegt. Vorzugsweise beträgt der Östrogengehalt wenigstens 96 Gew.-%, besonders bevorzugt wenigstens 97 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt wenigstens 98 Gew.-%, bezogen auf den ursprünglichen Östrogengehalt nach einer 12monatigen Lagerung bei 25 °C und 60 % relativer Feuchtigkeit (RF).

**[0036]** Wie dem Fachmann einleuchten wird, kann man das Östrogen aus der aus Ethinylöstradiol (EÖ), Östradiol, Östradiolsulfamaten, Östradiolvalerat, Östradiolbenzoat, Östron, Östriol, Östriolsuccinat und konjugierten Östrogenen einschließlich konjugierten Pferde-Östrogenen wie Östronsulfat, 17 $\beta$ -Östradiolsulfat, 17 $\alpha$ -Östradiolsulfat, Equilinsulfat, 17 $\beta$ -Dihydroequilinsulfat, 17 $\alpha$ -Dihydroequilinsulfat, Equileninsulfat, 17 $\beta$ -Dihydroequileninsulfat und 17 $\alpha$ -Dihydroequileninsulfat oder Mischungen davon bestehenden Gruppe auswählen. Besonders interessante Östrogene sind aus der aus Ethinylöstradiol (EÖ), Östradiolsulfamaten, Östradiolvalerat, Östradiolbenzoat, Östron und Östronsulfat oder Mischungen davon bestehenden Gruppe ausgewählt, besonders Ethinylöstradiol (EÖ), Östradiolvalerat, Östradiolbenzoat und Östradiolsulfamate. Ganz besonders bevorzugt ist Ethinylöstradiol (EÖ).

**[0037]** In der bevorzugten Ausführungsform, bei der es sich bei dem Östrogen um Ethinylöstradiol (EÖ) handelt, sind einige der Abbauprodukte gut bekannt. Instabile Zusammensetzungen, beispielsweise die, die einen empfindlichen Komplex zwischen einem Ethinylöstradiol und einem Cyclodextrin enthalten, die nach den herkömmlichen Granulationsverfahren hergestellt wurden, enthalten somit Abbauprodukte von Ethinylöstradiol, insbesondere nach einer längeren Lagerung. Außerdem können die herkömmlichen Zusammensetzungen, da in diesen herkömmlichen Zusammensetzungen mehr Ethinylöstradiol zersetzt wird als in den durch die Erfinder der vorliegenden Erfindung entwickelten (siehe Beispiel 2, Tabelle 1.3), höhere Mengen dieser Abbauprodukte enthalten.

**[0038]** Dementsprechend ist die Stabilität gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung so, daß das molare Summenprodukt der bekannten Abbauprodukte von Ethinylöstradiol bezogen auf den ursprünglichen Gehalt an Ethinylöstradiol höchstens 0,8 % beträgt. Handelt es sich bei dem Östrogen um Ethinylöstradiol, so beläuft sich das molare Summenprodukt von 6- $\alpha$ -Hydroxyethinylöstradiol, 6- $\beta$ -Hydroxyethinylöstradiol, 6-Ketoethinylöstradiol,  $\Delta$ 6,7-Ethinylöstradiol und  $\Delta$ -9,11-Ethinylöstradiol insgesamt auf höchstens 0,8 %, bezogen auf den ursprünglichen molaren Gehalt an Ethinylöstradiol, bestimmt nach einer 12monatigen Lagerung bei 25 °C und 60 % relativer Feuchtigkeit (RF). Vorzugsweise betragen die molaren Summenprodukte unter diesen Lagerungsbedingungen insgesamt höchstens 0,7 % und besonders bevorzugt höchstens 0,6 %.

**[0039]** Weiterhin ist die Stabilität so, daß das nach einer 12monatigen Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit (RF) bestimmte molare Summenprodukt von 6- $\alpha$ -Hydroxyethinylöstradiol, 6- $\beta$ -Hydroxyethinylöstradiol, 6-Ketoethinylöstradiol,  $\Delta$ 6,7-Ethinylöstradiol und  $\Delta$ -9,11-Ethinylöstradiol bezogen auf den ursprünglichen molaren Gehalt an Ethinylöstradiol insgesamt höchstens 3 % ausmacht. Vorzugsweise beläuft sich das molare Summenprodukt unter diesen Lagerungsbedingungen auf höchstens 2 % und besonders bevorzugt auf höchstens 0,6 %.

**[0040]** Wie bereits erwähnt ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine pharmazeutische Zusammensetzung/pharmazeutische Formulierung bereitzustellen, die einen Komplex zwischen einem Östrogen und Cyclodextrin enthält, wobei die Stabilität des Östrogens im Vergleich zu der bei herkömmlichen Zusammensetzungen/Formulierungen beträchtlich verbessert ist. Zur weiteren Verbesserung der Stabilität bzw. zur Sicherstellung der erfindungsgemäßen Ausführungsformen enthalten die Zusammensetzungen/Formulierungen weiterhin ein Antioxidationsmittel. Das Antioxidationsmittel kann entweder mit in die Granulatzubereitung aufgenommen werden oder der Zusammensetzung als weiterer Hilfsstoff zugesetzt werden.

**[0041]** Das Cyclodextrin kann aus  $\alpha$ -Cyclodextrin,  $\beta$ -Cyclodextrin,  $\gamma$ -Cyclodextrin und Derivaten davon ausgewählt werden. Das Cyclodextrin kann so modifiziert sein, daß einige oder alle der primären oder sekundären

Hydroxylgruppen des Makrocyclus, oder beide, alkyliert oder acyliert sind. Der Fachmann ist mit Verfahren zur Modifikation dieser Alkohole gut vertraut, und viele sind im Handel erhältlich. Einige oder alle der Hydroxylgruppen von Cyclodextrin können somit zu Cyclodextrinen modifiziert sein, die mit einer O-R-Gruppe oder einer O-C(O)-R-Gruppe substituiert sind, wobei R für eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte C<sub>2-6</sub>-Alkenylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte C<sub>2-6</sub>-Alkynylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe steht. R kann somit für eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl- oder Hexylgruppe stehen. Bei O-C(O)-R kann es sich dementsprechend um ein Acetat handeln. Weiterhin kann man mit der gewöhnlich verwendeten 2-Hydroxyethylgruppe oder 2-Hydroxypropylgruppe R zur Derivatisierung von Cyclodextrin verwenden. Außerdem können die Cyclodextrinalkohole perbenzyliert, perbenzoyliert oder nur auf einer Seite des Makrocyclus benzyliert oder benzoyliert sein, oder es sind nur 1, 2, 3, 4, 5 oder 6-Hydroxylgruppen benzyliert oder benzoyliert. Natürlich kann man die Cyclodextrinalkohole peralkylieren oder peracylieren wie z.B. permethylieren oder peracetylieren oder auf nur einer Seite des Makrocyclus alkylieren oder acylieren, wie z.B. methylieren oder acetylieren, oder es werden nur 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Hydroxylgruppen alkyliert oder acyliert, wie z.B. methyliert oder acetyliert.

**[0042]** Der Östrogen-Cyclodextrin-Komplex läßt sich nach dem Fachmann bekannten Verfahren (siehe beispielsweise US 5,798,338) erhalten.

**[0043]** Der Ethinylöstradiol-β-Cyclodextrin-Komplex läßt sich auch wie folgt durch gemeinsames Ausfällen erhalten: Ethinylöstradiol wird in Ethanol gelöst; β-Cyclodextrin wird bei 45 °C in Wasser gelöst; die Ethinylöstradiollösung wird zu der β-Cyclodextrinlösung gegeben; die so erhaltene Suspension wird einige Stunden lang bei 20 bis 25 °C und anschließend bei 2 °C gerührt; das Kristallisationsprodukt wird isoliert und getrocknet.

**[0044]** Alternativ dazu kann man den Ethinylöstradiol-β-Cyclodextrin-Komplex wie folgt erhalten: Ethinylöstradiol wird in Aceton gelöst; β-Cyclodextrin wird bei 45 °C in Wasser gelöst; die Ethinylöstradiollösung wird zu der β-Cyclodextrinlösung gegeben; die so erhaltene Suspension wird einige Stunden lang bei Temperaturen unter 25 °C gerührt; anschließend wird das Kristallisationsprodukt isoliert und getrocknet.

**[0045]** Vorzugsweise kann der Komplex zwischen einem Cyclodextrin und einem Östrogen eine gegebene Lipophilizität (Hydrophobizität) haben. Geeignete Ausführungsformen der Erfindung betreffen somit die, in denen der Komplex einen n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten des Komplexes bei einem pH-Wert von 7 im Bereich von etwa 2 bis 5, vorzugsweise von etwa 3 bis 4, aufweist. Weitere interessante Ausführungsformen enthalten den Komplex in kristalliner Form. In engerem Sinne betrifft die Erfindung somit kristalline Komplexe zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin. Der Ausdruck „kristallin“ bezieht sich auf verschiedene Modifikationen der physischen Struktur einer Verbindung, wobei die Verbindung teilweise in amorpher Form vorliegen kann. Kristalline Verbindungen können dadurch gekennzeichnet sein, daß sie hydratisiert sind und Kristallwasser enthalten. Schließlich können die Komplexe durch die hier angeführten Beispiele definiert werden, wie z.B. durch die in Beispiel 12 offenbarten hydratisierten Komplexe. Außerdem kann der kristalline Komplex Teile an freiem Ethinylöstradiol und freiem Cyclodextrin enthalten.

**[0046]** Vorzugsweise enthält der Komplex β-Cyclodextrin oder ein Derivat davon, ganz besonders bevorzugt β-Cyclodextrin. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, bei der es sich um eine Kombination bevorzugter Ausführungsformen handelt, handelt es sich bei dem Östrogen um Ethinylöstradiol und bei dem Cyclodextrin um β-Cyclodextrin.

**[0047]** Bei einer alternativen Ausführungsform der Erfindung enthält die Zusammensetzung weiterhin ein oder mehrere therapeutisch wirksame Mittel. Bei dieser Ausführungsform enthält die Zusammensetzung somit weiterhin ein Progestogen. Das Progestogen kann aus der aus Drospirenol, Levonorgestrel, Norgestrel, Gestoden, Dienogest, Cyproteronacetat, Norethisteron, Norethisteronacetat, Desogestrel und 3-Ketodesogestrel bestehenden Gruppe ausgewählt sein. Das bevorzugte Progestogen ist jedoch Drospirenol.

**[0048]** Bei der bevorzugten Ausführungsform, bei der es sich bei der therapeutisch wirksamen Substanz um Drospirenol handelt, kann das Drospirenol gegebenenfalls mikronisiert sein. Bei der bevorzugten Ausführungsform, bei der es sich bei der therapeutisch wirksamen Substanz um Drospirenol handelt, kann das gesamte oder im wesentlichen das gesamte Drospirenol als ein Komplex mit Cyclodextrin vorliegen. Dem Fachmann wird bewußt sein, daß die Dissoziation des Drospirenol-Cyclodextrin-Komplexes zu einer Mischung von mit Cyclodextrin komplexiertem Drospirenol und nicht komplexiertem (freiem) Drospirenol führen kann. Wie bei dem nicht komplexierten Drospirenol kann auch das komplexierte Drospirenol mikronisiert sein.

**[0049]** Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft somit eine Zusammensetzung

zung/Formulierung, bei der es sich bei dem Östrogen um Ethinylöstradiol und bei dem einen oder mehreren therapeutisch wirksamen Mitteln um Drospirenon handelt. Eine weitere interessante Ausführungsform, die hiermit in Zusammenhang steht, ist die, bei der sowohl der Östrogen-Cyclodextrin-Komplex als auch das Drospirenon mikronisiert sind.

**[0050]** Wie angegeben enthalten die Zusammensetzungen und Formulierungen niedrige Wirkstoffdosen, so daß typische Ausführungsformen der Erfindung Östrogen in einer Menge enthalten, die einer therapeutisch äquivalenten Menge an Ethinylöstradiol von etwa 0,002 Gew.-% bis 2 Gew.-% entspricht.

**[0051]** Bei noch anderen typischen Ausführungsformen enthält die Zusammensetzung/Formulierung das Östrogen Ethinylöstradiol in einer Menge von etwa 0,002 Gew.-% bis 2 Gew.-%. Vorzugsweise beläuft sich die Menge auf etwa 0,004 Gew.-% bis 0,2 Gew.-%, besonders bevorzugt auf etwa 0,008 Gew.-% bis 0,1 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt auf etwa 0,02 Gew.-% bis 0,05 Gew.-%.

**[0052]** Zieht man die Cyclodextrinmenge mit in Betracht, wie bei bevorzugten Ausführungsformen, bei denen es sich bei dem Östrogen um Ethinylöstradiol und bei dem Cyclodextrin um  $\beta$ -Cyclodextrin handelt, so liegt das Ethinylöstradiol, bezogen auf den Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex in einer Menge von etwa 5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 8 Gew.-% bis 15 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von etwa 9 Gew.-% bis 13 Gew.-%, vor.

**[0053]** Weiterhin kann man erfindungsgemäß das Verhältnis vom Östrogen zum Cyclodextrin einstellen. Bei geeigneten Ausführungsformen liegt das Östrogen deshalb bezogen auf das Cyclodextrin in einer solchen Menge vor, daß das Molverhältnis von Östrogen zu Cyclodextrin von etwa 2:1 bis 1:10, vorzugsweise von etwa 1:1 bis 1:5, ganz besonders bevorzugt von etwa 1:1 bis 1:3, wie z.B. 1:1 und 1:2 beträgt.

**[0054]** Bei Ausführungsformen, bei denen die Zusammensetzung weiterhin eine therapeutisch wirksame Verbindung enthält und es sich bei der Verbindung um Drospirenon handelt, liegt das Drospirenon in einer Menge von etwa 0,4 % bis 20 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,8 Gew.-% bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt von etwa 1,5 Gew.-% bis 5 Gew.-%, vor.

**[0055]** Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer wie oben beschriebenen Zusammensetzung bzw. Formulierung, formuliert als Einheitsdosisform, vorzugsweise als eine Tablette, als eine Kapsel oder als Beutel.

**[0056]** Eine typische Ausführungsform der Erfindung betrifft eine Zusammensetzung bzw. eine Formulierung in Form eines Granulats, in Form von Pellets oder in Form trockener, verpreßter Mischungen, die sich in Hartgelatine kapseln oder Beutel füllen oder zu Tablettenkernen verpressen lassen. In diesem Fall enthält die Zusammensetzung bzw. Formulierung (Gew.-%):

- i) Wirkstoff: Komplex zwischen Ethinylöstradiol und  $\beta$ -Cyclodextrinen;
- ii) 0-95 Gew.-% an Füllstoffen wie Lactose, Stärke, Cellulose und/oder anderen;
- iii) 0-15 Gew.-% an Bindemitteln wie Stärke, Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Maltodextrin und/oder anderen;
- iv) 0-5 Gew.-% an Gleitmitteln wie kolloidalem Siliciumdioxid und/oder anderen;
- v) 0-15 Gew.-% an Sprengmitteln wie Stärke, Carmellose-Calcium, Crosscarmellose-Natrium, Carboxymethylstärke-Natrium und/oder anderen;
- vi) 0-5 Gew.-% an Stabilisatoren/Antioxidationsmitteln wie Tocopherolacetat, Propylgallat, Ascorbinsäure, Ascorbinsäurepalmitat und/oder anderen; und
- vii) 0-5 Gew.-% an Schmierstoffen wie Magnesiumstearat und/oder anderen.

**[0057]** In der Ausführungsform, bei der die Zusammensetzung/Formulierung weiterhin eine therapeutisch wirksame Verbindung wie ein Progestogen, vorzugsweise Drospirenon, enthält, kann eine typische Formulierung weiterhin 0,1-15 Gew.-% Drospirenon enthalten.

**[0058]** Eine besonders interessante Ausführungsform betrifft eine Einheitsdosisform, die folgendes enthält:

|                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------|------------|
| Drospirenon (mikronisiert)                                         | 3,00 mg    |
| Ethinylöstradiol als $\beta$ -Cyclodextrin-Clathrat (mikronisiert) | 0,02 mg*   |
| Lactose                                                            | 48,18 mg** |
| Maisstärke                                                         | 28,00 mg   |



Magnesiumstearat

0,8 mg

Wasser

(Verarbeitungshilfsstoff)

\*0,02 ist die Konzentration an Ethinylöstradiol (wobei das  $\beta$ -Cyclodextrin außer acht gelassen wird). Die Menge an Ethinylöstradiol im  $\alpha$ -Cyclodextrin-Clathrat beträgt 9,5 bis 12,5 %.

\*\*die Menge an Lactose ist auf die Menge an  $\beta$ -Cyclodextrin einzustellen.

**[0059]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Verbesserung der Stabilität eines Östrogens in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die ein Östrogen und einen oder mehrere Hilfsstoffe in einer Granulatzubereitung enthält, wobei dieses Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

- i) Bilden eines Komplexes zwischen dem Östrogen und einem Cyclodextrin; und
- ii) Mischen des Komplexes unter Granulierungsbedingungen mit einem oder mehreren Hilfsstoffen, so daß die bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C bestimmte relative Feuchtigkeit des letztlich erhaltenen Granulats 60 % nicht übersteigt.

**[0060]** Wie hier beschrieben führt dieses Stabilisierungsverfahren zu Zusammensetzungen, die stabiler sind, als dies von herkömmlichen Zusammensetzungen berichtet wurde. Die wichtigen zur verbesserten Stabilität beitragenden Merkmale betreffen wenigstens teilweise das Granulationsverfahren und die sorgfältige Auswahl der Hilfsstoffe. Das Verfahren zur Verbesserung der Stabilität betrifft somit die sorgfältige Einstellung der relativen Feuchtigkeit der Granulatzubereitung. Entscheidend ist, daß die bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C bestimmte relative Feuchtigkeit 60 % relative Feuchtigkeit nicht überschreiten darf. Vorzugsweise liegt die bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C bestimmte relative Feuchtigkeit nicht über 55 %, besonders bevorzugt nicht über 45 %, ganz besonders bevorzugt nicht über 40 %.

**[0061]** Bei einem weiteren hiermit in Zusammenhang stehenden Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Verbesserung der Stabilität eines Östrogens in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die ein Östrogen und einen oder mehrere Hilfsstoffe enthält, wobei dieses Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

- i) Bilden eines Komplexes zwischen dem Östrogen und einem Cyclodextrin; und
- ii) Zugabe der Hilfsstoffe in einer solchen Menge, daß die Gesamtmenge an Hilfsstoffen mit einem Oxidationspotential größer als oder ähnlich dem von Polyvinylpyrrolidon auf einem Minimum gehalten wird. Das Ziel ist es, die Menge an Hilfsstoffen mit einem Oxidationspotential größer als oder ähnlich dem von Polyvinylpyrrolidon zu begrenzen bzw. auf einem Minimum zu halten.

**[0062]** Dieses Stabilisierungsverfahren betrifft somit auch die Begrenzung des Gehalts an Hilfsstoffen mit einem Oxidationspotential größer als oder ähnlich dem von Polyvinylpyrrolidon, einschließlich der Begrenzung des Gehalts an Polyvinylpyrrolidon in den Zusammensetzungen/Formulierungen. Interessante Ausführungsformen der Erfindung betreffen somit die, in denen der eine bzw. die mehreren Hilfsstoffe Polyvinylpyrrolidon in einer Menge von höchstens 2 Gew.-% enthalten. Vorzugsweise beträgt der Anteil höchstens 1 Gew.-%, besonders bevorzugt höchstens 0,5 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt höchstens 0,2 Gew.-%.

**[0063]** Bei einer sehr bevorzugten Ausführungsform betrifft das Verfahren zur Verbesserung der Stabilität den Ausschluß von Polyvinylpyrrolidon aus der pharmazeutischen Zusammensetzung. Ein Verfahren zur Stabilisierung eines Östrogens in einer pharmazeutischen Zusammensetzung betrifft somit eine Zusammensetzung/Formulierung, die im wesentlichen frei von Polyvinylpyrrolidon ist.

**[0064]** Noch eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von Zusammensetzungen und Formulierungen, die stabil und homogen und wie oben beschrieben sind. Die geeigneten Verfahrensbedingungen umfassen die Schritte der Herstellung einer Granulationsflüssigkeit, das individuelle Einbringen der Wirkstoffe und des einen Wirkstoffs bzw. der mehreren Wirkstoffe in für die Granulierung geeignetes Gerät, Granulieren und Trocknen. Bei einer bevorzugten Ausführungsform hiervon hat das so erhaltene Granulat eine relative Feuchtigkeit von nicht mehr als 60 %.

**[0065]** Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung einer einen Komplex zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin enthaltenden Granulatzubereitung, wobei das Verfahren der Granulatzubereitung die folgenden Schritte umfaßt:

- i) Einbringen des Komplexes und eines oder mehrerer Hilfsstoffe in einen Granulator;
- ii) Aufbringen einer Flüssigkeit auf den eingebrachten Komplex und den einen Hilfsstoff bzw. die mehreren Hilfsstoffe unter Granulationsbedingungen, so daß das erhaltene Granulat eine bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C bestimmte relative Feuchtigkeit von nicht mehr als 60 % aufweist.

**[0066]** Das Verfahren hat zu neuen Zusammensetzungen geführt, die weniger zersetztes Östrogen und weniger Zersetzungsprodukte enthalten als die durch herkömmliche Verfahren wie Granulierungsverfahren, bei denen Polyvinylpyrrolidon verwendet wird, und/oder Verfahren, bei denen die relative Feuchtigkeit nicht sorgfältig eingestellt wird, hergestellten Zusammensetzungen.

**[0067]** Bei bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsformen sind die Granulierungsbedingungen somit sogar noch enger gefaßt, so daß die bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C bestimmte relative Feuchtigkeit der Granulatzubereitung nicht mehr als 55 %, vorzugsweise nicht mehr als 45 %, ganz besonders bevorzugt nicht mehr als 40 % beträgt. Weiterhin ist die Menge an Polyvinylpyrrolidon begrenzt.

**[0068]** Wie angegeben enthält die Formulierung niedrige Dosen der Wirkstoffe, insbesondere des Ethinyl-Östradiol-Cyclodextrin-Komplexes. Es ist infolgedessen entscheidend, homogene Formulierungen anzufertigen und die Anforderungen hinsichtlich der Einheitlichkeit des Inhalts zu erfüllen. Eine wichtige Frage, die bei der Herstellung von Zusammensetzungen/Formulierungen mit niedrigen Wirkstoffdosen in Betracht zu ziehen ist, ist die Homogenität der Granulatzubereitung. Bei der Herstellung von Formulierungen mit niedrigen Dosierungen kommen die herkömmlichen Vorgehensweisen für die Verwendung von Vormischungen des Wirkstoffs mit einem Hilfsstoff wie z.B. Lactose zur Anwendung. Die Vormischung wird normalerweise in einem separaten Mischschritt hergestellt. Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben jedoch ein Verfahren zur Herstellung von Formulierungen mit niedrigen Dosierungen entwickelt, das ohne den Schritt des Vormischens des Wirkstoffs mit einem geeigneten Hilfsstoff auskommt.

**[0069]** Eine interessante Ausführungsform der Erfindung betrifft somit ein wie oben beschriebenes Verfahren, bei dem man den Komplex und das bzw. die gegebenenfalls vorhandene(n) weitere(n) therapeutisch wirksame(n) Mittel als einzelne(s) Mittel, das bzw. die nicht mit Hilfsstoffen vorgemischt wird bzw. werden, bereitstellt. Bei einer weiteren, hiermit in Zusammenhang stehenden Ausführungsform gibt man weiterhin ein oder mehrere therapeutisch wirksame Mittel wie Drospirenolone in den Granulator.

**[0070]** Wie angeführt lassen sich mit dem sorgfältig eingestellten Verfahren der Erfindung homogene Chargen der Granulatzubereitung herstellen. Führt das Verfahren weiter zu Einheitsdosisformen wie einer Tablette, so erhält man einen einheitlichen Inhalt. Bei sehr geeigneten Ausführungsformen der Erfindung entsprechen Chargen des letztendlich erhaltenen Granulats und/oder der letztendlich erhaltenen Einheitsdosisformen dem Kriterium der Einheitlichkeit des Inhalts dahingehend, daß sie im Bereich von 85 % bis 115 %, vorzugsweise im Bereich von 90 % bis 110 % und ganz besonders bevorzugt von 95 % bis 105 % liegen. Die Einheitlichkeit des Inhalts wird bestimmt, indem man 10 beliebig ausgewählte Proben der Granulatzubereitung entnimmt oder 10 beliebige Tabletten aus einer Charge von Tabletten entnimmt, den quantitativen Östrogengehalt der einzelnen Proben bzw. Tabletten bestimmt und schließlich auf der Basis der einzelnen Östrogenmengen den Variationskoeffizienten berechnet.

**[0071]** Die niedrigen Dosen, auf die in diesem Zusammenhang verwiesen wurde, beziehen sich auf Zusammensetzungen/Formulierungen, die den Komplex in einer Menge von etwa 0,005 Gew.-% bis 20 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,01 Gew.-% bis 2 Gew.-%, besonders bevorzugt von etwa 0,05 Gew.-% bis 1 Gew.-%, noch mehr bevorzugt von etwa 0,1 Gew.-% bis 0,7 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt von etwa 0,15 Gew.-% bis 0,5 Gew.-% enthalten.

**[0072]** Das Granulieren kann durch ein beliebiges Gerät erfolgen, das ein stabiles und homogenes erfindungsgemäßes Granulat liefert. Das heißt jegliches Gerät, das sich dafür eignet, Granulat mit einer relativen Feuchtigkeit von nicht mehr als 60 % bei Temperaturen von 20 °C bis 40 °C zu erhalten. Bei einer bevorzugten Ausführungsform werden die Granulierungsbedingungen jedoch durch eine Wirbelschichtgranulierung geschaffen.

**[0073]** Eine weitere Aufgabe der Erfindung betrifft die Verwendung von hier und in den Beispielen beschriebenen Zusammensetzungen zur Herstellung eines Medikaments zur Empfängnisverhütung bei Frauen, zur Hormonersatztherapie oder zur Behandlung von Akne oder PMDD (Premenstrual Dysfunction Disorder, prämenstruelle Dysphorie).

**[0074]** Die Verwendung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung zur Hormonersatztherapie betrifft die Behandlung von menopausalen, prämenopausalen und/oder postmenopausalen Symptomen bei Frauen. Das Medikament ist in geeigneter Weise nach dem für einen Fachmann auf dem Gebiet der Pharmazie allgemeinen Kenntnisstand typisch für die orale Verabreichung formuliert. Bei einer bevorzugten Ausführungsform eignet sich das Medikament dafür, die Ovulation in Frauen zu hemmen. Es wurde gefunden, daß die erfindungsge-

mäße Zusammensetzung neben ihrer Fähigkeit zum Hemmen der Ovulation ausgeprägte antiandrogene Eigenschaften aufweist und sich daher zur Prävention oder Behandlung von durch Androgene induzierten Erkrankungen, insbesondere Akne, verwenden läßt. Eine solche Verwendung kann unabhängig von oder parallel zu der oben offenbarten Verwendung als empfängnisverhütendes Mittel erfolgen. Weiterhin weist Drospirenon als Aldosteronantagonist diuretische Eigenschaften auf und eignet sich daher dafür, den wasserzurückhaltenden Eigenschaften von Ethinylöstradiol entgegenzuwirken.

**[0075]** Wie angeführt beinhaltet die Verwendung von Zusammensetzungen zur Herstellung eines Medikaments für die orale Verabreichung vorzugsweise die Verwendung von Zusammensetzungen, die einen Komplex zwischen Ethinylöstradiol und  $\beta$ -Cyclodextrin und weiterhin ein therapeutisch wirksames Mittel enthalten. Ganz besonders bevorzugt handelt es sich bei dem Mittel um Drospirenon. Bei einer Kombination bevorzugter Ausführungsformen beträgt die Ethinylöstradioldosis bei einer Tagesdosiseinheit von 0,015 mg bis 0,04 mg, insbesondere von etwa 0,015 mg bis 0,03 mg, und die Drospirenondosis beläuft sich auf etwa 2,5 mg bis 3,5 mg, insbesondere etwa 3 mg. Ganz insbesondere enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine Drospirenonmenge, die einer Tagesdosis von etwa 3,0 bis 3,5 mg entspricht, und eine Ethinylöstradiolmenge, die von etwa 0,015 bis 0,03 mg entspricht.

**[0076]** Bei dem für die Inhibierung der Ovulation verwendeten Medikament kann es sich um eine Einphasenzusammensetzung handeln, d.h. eine Zubereitung, bei der die Mengen der Wirkstoffe über die gesamte wenigstens 21 Tage lange Periode konstant bleiben, oder die Mengen eines oder beider Wirkstoffe können über die wenigstens 21 Tage lange Periode variiert werden, so daß man eine Mehrphasenzubereitung erhält, beispielsweise eine Zwei- oder Dreiphasenzubereitung, im wesentlichen wie beispielsweise in der EP 148 724 offenbart.

**[0077]** Bei einer interessanten, die Verwendung eines Medikaments zur Inhibierung der Ovulation betreffenden Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Medikament täglich an wenigstens 21 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, wobei eine Kombination von Drospirenon in einer Menge von etwa 2 mg bis etwa 4 mg und Ethinylöstradiol in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 0,05 mg enthaltende Tagesdosiseinheit verabreicht wird, worauf sich, über 7 oder weniger aufeinanderfolgende Tage, die tägliche Verabreichung einer keinen Wirkstoff enthaltenden Tagesdosiseinheit oder alternativ dazu die Verabreichung, über 7 oder weniger aufeinanderfolgende Tage, keiner Dosiseinheiten anschließt.

**[0078]** Bei einer weiteren geeigneten Ausführungsform sind die jeweils eine Kombination von Drospirenon und Ethinylöstradiol enthaltenden Tagesdosiseinheiten über 21, 22, 23 oder 24 aufeinanderfolgende Tage zu verabreichen, und die keinen Wirkstoff enthaltenden Tagesdosiseinheiten können jeweils je nach Fall über 7, 6, 5 bzw. 4 aufeinanderfolgende Tage verabreicht werden. Weiterhin können die die Kombination von Drospirenon und Ethinylöstradiol enthaltenden Tagesdosiseinheiten über 28 aufeinanderfolgende Tage oder 30 oder 31 aufeinanderfolgende Tage verabreicht werden. Geeigneterweise verabreicht man bei der Verwendung dieses Medikaments an wenigstens 21 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Tagesdosiseinheit enthaltend eine Kombination von Drospirenon in einer Menge von etwa 2 mg bis etwa 4 mg und Ethinylöstradiol in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 0,05 mg, worauf sich, über 7 oder weniger aufeinanderfolgende Tage, die Verabreichung von jeweils einer lediglich Ethinylöstradiol in einer Menge von etwa 0,01 mg bis etwa 0,05 mg enthaltenden Tagesdosiseinheit anschließt.

**[0079]** Bei diesem alternativen Verfahren können die die Kombination von Drospirenon und Ethinylöstradiol enthaltenden Tagesdosiseinheiten geeigneterweise über 21, 22, 23 oder 24 aufeinanderfolgende Tage verabreicht werden, wobei die nur Ethinylöstradiol enthaltenden Tagesdosiseinheiten dann je nach Fall über 7, 6, 5 bzw. 4 aufeinanderfolgende Tage verabreicht werden können. Bei einer weiteren Ausführungsform des Verfahrens werden die die Kombination von Drospirenon und Ethinylöstradiol enthaltenden Tagesdosiseinheiten 2- bis 4mal, vorzugsweise 2- oder 3mal über 28 aufeinanderfolgende Tage verabreicht, worauf sich die Verabreichung der die Kombination von Drospirenon und Ethinylöstradiol enthaltenden Tagesdosiseinheiten über 21 aufeinanderfolgende Tage und die darauf folgende Verabreichung der lediglich Ethinylöstradiol enthaltenden Tagesdosiseinheiten über 7 aufeinanderfolgende Tage anschließt.

**[0080]** Die vorliegende Erfindung wird durch die Beispiele näher definiert.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER BEISPIELE

**[0081]** In Beispiel 1 wird ein pharmazeutisches Produkt gemäß einiger Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung zusammen mit dem Fachmann bekannten pharmazeutischen Produkten offenbart. Tabelle 1.3 ver-

anschaulicht das Abschneiden hinsichtlich der Stabilität im Vergleich zu bekannten Formulierungen nach einer festgelegten Zeitspanne unter kontrollierten Umgebungsbedingungen. Aus den Daten geht hervor, daß man durch das direkte Verpressen der Pulvermischung Ethinylöstradiol mit einer guten Stabilität erhält, wenn dieses in Form eines Cyclodextrin-Komplexes (Produkt D) bereitgestellt wird. Das Produkt E wurde gemäß der vorliegenden Erfindung polyvinylpyrrolidonfrei hergestellt. Auch bei diesem Produkt hat das Ethinylöstradiol eine gute Stabilität, obwohl es durch Granulieren hergestellt wurde. Enthält das Produkt jedoch Polyvinylpyrrolidon und wird gemäß Beispiel 3 in US 5,798,338 (Tablette A) hergestellt, so ist die Stabilität des Produkts schlecht.

**[0082]** Beispiel 2 veranschaulicht die Stabilität von EÖ in den Formulierungen D und E im Vergleich zu anderen Formulierungen, bezogen auf die aus den Proben nach einer Lagerung über eine festgelegte Zeitspanne unter kontrollierten Umgebungsbedingungen isolierten Zersetzungsprodukte.

**[0083]** In Beispiel 3 werden die Bestandteile einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung offenbart, wobei die Zusammensetzung weiterhin Drospirenon enthält.

**[0084]** In Beispiel 4 wird die Morphologie bzw. einige physikalische Kennzeichen einer typischen Dosierungsform einer Formulierung gemäß der vorliegenden Erfindung beschrieben.

**[0085]** In Beispiel 5 wird ein typisches Verfahren zur Herstellung einer Tablette offenbart.

**[0086]** In Beispiel 6 wird ein Verfahren beschrieben, mit dem bestimmte physikalische Eigenschaften, nämlich die Geschwindigkeitskonstante der Dissoziationskonstante des Komplexes zwischen EÖ und CD, untersucht wurde. Die Halbwertszeit für den 1:1-Komplex wurde als 155,8 s bestimmt, und die Dissoziationskonstante wurde als  $4,45 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  bestimmt.

**[0087]** In Beispiel 7 wird das Verfahren beschrieben, mit dem die Gleichgewichtsstabilitätskonstante (Bildungskonstante) des Komplexes zwischen EÖ und CD untersucht wurde. Es wurde gefunden, daß die Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes  $9,5 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}$  beträgt. Die Löslichkeit von komplexiertem Ethinylöstradiol war besser als die des freien Steroids.

**[0088]** In Beispiel 8 wird das Verfahren beschrieben, mit dem die Gleichgewichtsstabilitätskonstante (Bildungskonstante) des Komplexes zwischen EÖ und CD in saurem Medium untersucht wurde. Die Stabilitätskonstante des 1:1- und 1:2-Komplexes in saurem Medium wird offenbart. Die Löslichkeit von komplexiertem Ethinylöstradiol in saurem Medium war besser als die des freien Steroids.

**[0089]** In Beispiel 9 ist das Verfahren offenbart, mit dem festgestellt wurde, daß die Säuredissoziationskonstante ( $\text{pK}_a$ ) des EÖ-CD-Komplexes in wäßrigen Medien ungefähr 10,51 beträgt, im Vergleich zum  $\text{pK}_a$  des freien Steroids von ungefähr 10,25.

**[0090]** In Beispiel 10 wird das Verfahren beschrieben, mit dem der n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient des EÖ-CD-Komplexes und dessen Abhängigkeit vom pH-Wert bestimmt wurde. Seine log P-Werte liegen im Bereich von 3,20 bis 3,53.

**[0091]** In Beispiel 11 wird diskutiert, ob der Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex in mehreren festen Zustandsformen vorliegen kann und wie Testverfahren bereitgestellt werden können, mit denen sich solche Formen nachweisen und unterscheiden lassen.

**[0092]** In Beispiel 12 werden typische Zubereitungen eines EÖ-CD-Komplexes beschrieben.

## BEISPIELE

### Beispiel 1.

#### Abbau von Ethinylöstradiol in verschiedenen Formulierungen.

**[0093]** Es wurden vergleichende Stabilitätsdaten von fünf Ethinylöstradiol enthaltenden Tablettenformulierungen untersucht. Die verschiedenen Formulierungen unterscheiden sich hinsichtlich des Herstellungsverfahrens, der Verwendung von Ethinylöstradiol in Form eines Cyclodextrin-Komplexes und der Verwendung von Polyvinylpyrrolidon 25000 (PVP) voneinander. Tablette A wurde wie in US 5,798,338, Beispiel 3, offenbart hergestellt, beispielsweise durch Wirbelschichtgranulation mit vorherigem Mischen des Wirkstoffs mit Lactose und

ohne Einstellen der relativen Feuchtigkeit des Granulats. Die Tabletten B, C und E wurden nach dem hier offenbarten Herstellungsverfahren hergestellt.

Tabelle 1.1

| Zusammenfassung der Parameter von filmbeschichteten Tabletten |                            |                         |            |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|------------|
| Tablette                                                      | Herstellungsverfahren      | Wirkstoff               | Hilfsstoff |
| A                                                             | Wirbelschichtgranulation*  | EÖ- $\beta$ -CD-Komplex | + PVP      |
| B                                                             | Wirbelschichtgranulation** | EÖ                      | + PVP      |
| C                                                             | Wirbelschichtgranulation** | EÖ                      |            |
| D                                                             | direktes Verpressen        | EÖ- $\beta$ -CD-Komplex |            |
| E                                                             | Wirbelschichtgranulation** | EÖ- $\beta$ -CD-Komplex |            |

\* Wirbelschichtgranulation wie im Beispiel 3 der US 5,798,338 offenbart, \*\*Wirbelschichtgranulation wie hier im Beispiel 5 offenbart, PVP = Polyvinylpyrrolidon.

Tabelle 1.2

| Zusammensetzung der Testformulierungen |           |   |   |   |   |
|----------------------------------------|-----------|---|---|---|---|
| Zusammensetzung:                       | Tabletten |   |   |   |   |
|                                        | A         | B | C | D | E |
| EÖ                                     | -         | ✓ | ✓ | - | - |
| EÖ- $\beta$ -CD                        | ✓         | - | - | ✓ | ✓ |
| DRSP                                   | -         | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Lactose                                | ✓         | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Maisstärke                             | ✓         | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Mikrocellulose                         | -         | - | - | ✓ | - |
| Stärke 1500                            | ✓         | ✓ | - | - | - |
| PVP 25000                              | ✓         | ✓ | - | - | - |
| Mg-Stearat                             | ✓         | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

## Ergebnisse

**[0094]** Der Gehalt an Ethinylöstradiol wurde durch HPLC unmittelbar nach der Herstellung (Beginn) und nach einer 3- und 12monatigen Lagerung unter verschiedenen Bedingungen bestimmt. Der Gehalt an Ethinylöstradiol ist bezogen auf den ursprünglichen Gehalt an der jeweiligen Formulierung zugesetztem Ethinylöstradiol.

Tabelle 1.3

| <b>Ethinylöstradiolgehalt (% zurückgewonnen)</b> |        |              |              |              |              |
|--------------------------------------------------|--------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Formulierung                                     | Beginn | 3 Monate     |              | 12 Monate    |              |
|                                                  |        | 40°C, 75% RF | 60°C, 75% RF | 25°C, 60% RF | 40°C, 75% RF |
| A                                                | 93,1   | 86,3         | 77,8         | 93,8         | 75,9         |
| B                                                | 98,9   | 94,9         | 70,7         | 95,6         | 85,7         |
| C                                                | 100,1  | 95,8         | 86,1         | 100,1        | 92,1         |
|                                                  | 99,1   | 96,2         | 86,1         | 99,1         | 92,1         |
| D                                                | 101,5  | 98,8         | 96,4         | 101,4        | 99,9         |
|                                                  | 102,7  | 100,7        | 98,6         | 101,8        | 100,0        |
| E                                                | 103,2  | 101,3        | 96,4         | 100,5        | 98,9         |
|                                                  | 103,3  | 102,0        | 96,6         | 101,8        | 99,3         |

Beispiel 2.

## Bildung von Produkten des oxidativen Abbaus von Ethinylöstradiol

**[0095]** Der Gehalt bekannter Produkte des oxidativen Abbaus von Ethinylöstradiol wurde nach 12monatiger Lagerung bei 25 °C und 60 % relativer Feuchtigkeit (RF) über 12 Monate bestimmt. Der molare Gehalt an den jeweiligen Abbauprodukten ist bezogen auf den ursprünglichen molaren Gehalt an der jeweiligen Formulierung zugesetztem Ethinylöstradiol. Es wurden vier Formulierungen sowie reines Ethinylöstradiol und der Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex untersucht.

Tabelle 2.1. Stabilitätsergebnisse nach 12 Monaten, 25 °C, 60 % RF

| <b>Bildung von Abbauprodukten (% des ursprünglichen EÖ-Gehalts)</b> |                    |                   |           |                  |                |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|-----------|------------------|----------------|
| Formulierungen                                                      | 6- $\alpha$ -OH-EÖ | 6- $\beta$ -OH-EÖ | 6-Keto-EÖ | $\Delta$ 9,11-EÖ | Gesamt bekannt |
| EÖ                                                                  | 0,004              | 0,005             | n.n.      | 0,38             | 0,389          |
| EÖ- $\beta$ -CD                                                     | 0,002              | 0,003             | n.n.      | 0,38             | 0,385          |
| B                                                                   | 0,04               | 0,07              | 0,32      | 0,74             | 1,20           |
| C                                                                   | 0,05               | 0,09              | 0,11      | 0,73             | 1,00           |
|                                                                     | 0,04               | 0,07              | 0,08      | 0,70             | 0,91           |
| D                                                                   | 0,01               | 0,02              | n.n.      | 0,49             | 0,52           |
|                                                                     | 0,01               | 0,01              | n.n.      | 0,45             | 0,47           |
| E                                                                   | 0,03               | 0,01              | n.n.      | 0,46             | 0,50           |
|                                                                     | 0,02               | 0,01              | n.n.      | 0,40             | 0,43           |

n.n. = nicht nachweisbar; 6- $\alpha$ -OH-EÖ = 6- $\alpha$ -Hydroxyethinylöstradiol; 6- $\beta$ -OH-EÖ = 6- $\beta$ -Hydroxyethinylöstradiol; 6-Keto-EÖ = 6-Ketoethinylöstradiol;  $\Delta$ 9,11-EÖ =  $\Delta$ 9,11-Ethinylöstradiol.

Tabelle 2.2. Stabilitätsergebnisse nach 12 Monaten, 40 °C, 75 % RH

| <b>Bildung von Abbauprodukten (% des ursprünglichen EÖ-Gehalts)</b> |                    |                   |           |                  |                |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|-----------|------------------|----------------|
| Formulierungen                                                      | 6- $\alpha$ -OH-EÖ | 6- $\beta$ -OH-EÖ | 6-Keto-EÖ | $\Delta$ 9,11-EÖ | Gesamt bekannt |
| EÖ                                                                  | 0,004              | 0,005             | n.n.      | 0,38             | 0,389          |
| EÖ- $\beta$ -CD                                                     | 0,002              | 0,003             | n.n.      | 0,38             | 0,385          |
| B                                                                   | 0,16               | 0,25              | 1,92      | 3,14             | 5,47           |
| C                                                                   | 0,33               | 0,61              | 1,03      | 1,86             | 3,83           |
|                                                                     | 0,28               | 0,54              | 0,87      | 1,59             | 3,28           |
| D                                                                   | 0,03               | 0,09              | 0,10      | 0,79             | 1,01           |
|                                                                     | 0,03               | 0,10              | 0,09      | 0,79             | 0,98           |
| E                                                                   | 0,08               | 0,19              | 0,30      | 0,93             | 1,50           |
|                                                                     | 0,08               | 0,19              | 0,41      | 0,89             | 1,58           |

n.n. = nicht nachweisbar; 6- $\alpha$ -OH-EÖ = 6- $\alpha$ -Hydroxyethinylöstradiol; 6- $\beta$ -OH-EÖ = 6- $\beta$ -Hydroxyethinylöstradiol; 6-Keto-EÖ = 6-Ketoethinylöstradiol;  $\Delta$ 9,11-EÖ =  $\Delta$ 9,11-Ethinylöstradiol.

Beispiel 3.

**[0096]** Es werden typische Zusammensetzungen bestehend aus einem Tablettenkern beschrieben. Der Tablettenkern kann gegebenenfalls mit den beschriebenen Inhaltsstoffen filmbeschichtet oder zuckerbeschichtet sein. Die spezifischen Inhaltsstoffe sind typische erfindungsmäßig geeignete Inhaltsstoffe, jedoch nicht darauf beschränkt.

Tabelle 3.

| Inhaltsstoff          | spezifischer Inhaltsstoff                                                             | Menge Gew.-% |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Tablettenkern:</b> |                                                                                       |              |
| Wirkstoff I           | Östrogene in Form eines Komplexes mit einem Cyclodextrin                              |              |
| Wirkstoff II          | ein Progestogen                                                                       |              |
| Füllstoff             | Lactose, Stärke, Cellulose                                                            | 0-95%        |
| Bindemittel           | Stärke, Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Maltodextrin | 0-15%        |

|                                            |                                                                                        |         |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Gleitmittel                                | kolloidales Siliciumdioxid                                                             | 0-5%    |
| Sprengmittel                               | Stärke, Carmellose-Calcium,<br>Crosscarmellose-Natrium,<br>Carboxymethylstärke-Natrium | 0-15%   |
| Stabilisierungsmittel/Antioxidationsmittel | Tocopherolacetat, Propylgallat,<br>Ascorbinsäure, Ascorbinsäurepalmitat                | 0-5%    |
| Schmiermittel                              | Magnesiumstearat                                                                       | 0-5%    |
| <b>Filmüberzug</b>                         |                                                                                        |         |
| Filmbildner                                | Hydroxypropylmethylcellulose,<br>Polyacrylsäurederivate, Eudragit                      | 20-100% |
| Weichmacher                                | Polyethylenglykol                                                                      | 0-20%   |
| Füllstoff                                  | Talk, Titandioxid, Calciumcarbonat                                                     | 0-20%   |
| Pigment                                    | Titandioxid, Calciumcarbonat                                                           | 0-20%   |
| Farbstoff                                  | Eisenoxidpigmente                                                                      | 0-10%   |
| <b>Zuckerüberzug</b>                       |                                                                                        |         |
| Überzugsmittel                             | Saccharose                                                                             | 30-90%  |
| Weichmacher                                | Povidon 700000, Polyethylenglykol 6000                                                 | 0-10%   |
| Füllstoff/Beschichtungsmittel:             | Talk, Titandioxid, Calciumcarbonat                                                     | 10-50%  |
| Feuchthaltemittel                          | Glycerin                                                                               | 0-5%    |
| Pigment                                    | Titandioxid, Calciumcarbonat                                                           | 0-10%   |
| Farbstoff                                  | Eisenoxidpigmente                                                                      | 0-10%   |
| Poliermittel                               | Wachs                                                                                  | 0-0,5%  |

Beispiel 4.

## Bevorzugte Zusammensetzungen

**[0097]** Eine bevorzugte Zusammensetzung besteht aus den unten aufgeführten Komponenten. Die Chargengröße beträgt 200000 – 550000 Tabletten (Pilotanlage) beziehungsweise 2,5 Millionen Tabletten bis zu 5 Millionen Tabletten (Produktionsanlage). Wasser wird als Verarbeitungshilfsmittel zur Herstellung des Tablettenmaterials (Wirbelschichtgranulation) und der Filmbeschichtung verwendet.



| Inhaltsstoff                                           | eine Tablette<br>(mg) | Pilotanlage (kg) | Produktion<br>(kg) |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|--------------------|
| Drospirenon, Mikro 15                                  | 3,0                   | 1,650            | 7,500              |
| Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex, Mikro | 0,020*                | 0,011*           | 0,050*             |
| Lactose-monohydrat                                     | 48,18                 | 26,499           | 120,450            |
| Maisstärke                                             | 28,0                  | 15,400           | 70,000             |
| Magnesiumstearat                                       | 0,8**                 | 0,440**          | 2,000**            |
| Gewicht des Tablettenmaterials                         | 80,0 mg               | 44,000 kg        | 200,000 kg         |
| Hydroxypropylmethylcellulose                           | 1,5168                | 0,83424          | 3,792              |
| Talkum                                                 | 0,3036                | 0,16698          | 0,759              |
| Titandioxid                                            | 1,1748                | 0,64614          | 2,937              |
| rotes Eisenoxidpigment                                 | 0,0048                | 0,00264          | 0,012              |
| Gewicht des Filmüberzugs                               | 3,0 mg                | 1,650 kg         | 7,500 kg           |
| Gesamtgewicht                                          | 83,0 mg               | 45,650 kg        | 207,500 kg         |

\*: die angegebenen Mengen beziehen sich auf die Menge an Ethinylöstradiol.

#### Beispiel 5.

#### Herstellungsverfahren

**[0098]** Das Herstellungsverfahren umfaßt die folgenden Schritte:

- Zubereitung der Granulationsflüssigkeit: Maisstärke in gereinigtem Wasser suspendieren und diese Suspension unter Rühren zu gereinigtem Wasser geben.
- Zubereitung des Granulats: Lactose, Drospirenon Mikro 15, Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex Mikro und Maisstärke (Teil) in den Wirbelschichtgranulator geben. Aktivieren einer kontinuierlichen Wirbelschicht und Aufbringen der Granulationsflüssigkeit. Trocknen. Prüfen der relativen Feuchtigkeit der Granulatmasse. Falls erforderlich Trocknen der Granulatmasse, bis der gewünschte Bereich relativer Feuchtigkeit (30 %-45 %) erreicht ist.
- Zubereitung der Tablettenmasse: Maisstärke (Teil) und Magnesiumstearat in den Wirbelschichtgranulator geben. Mischen.
- Verpressen der Tablettenmasse: Wird auf einer Rotationstablettiermaschine durchgeführt und liefert die Tablettenkerne
- Zubereitung der Suspension für die Filmbeschichtung: Talkum, rotes Eisenoxidpigment und Titandioxid in gereinigtem Wasser suspendieren und die Suspension homogenisieren. Die Hydroxypropylmethylcellulose unter Rühren in gereinigtem Wasser lösen. Die Mischung vereinigen und homogenisieren, und die Ausbeute überprüfen.
- Filmbeschichtung: Die Tabletten in einen geeigneten Beschichtungskessel geben und erwärmen. Die entsprechende Menge der Suspension für die Filmbeschichtung kontinuierlich auf die rotierenden Kerne sprühen und dabei mit warmer Luft trocknen. Polieren und Einheitlichkeit des Gewichts, Zerfallszeit und Ausbeute überprüfen.

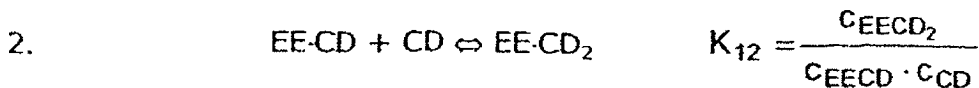
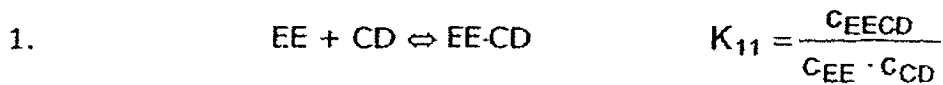
#### Beispiel 6.

#### Dissoziation des EÖ- $\beta$ -CD-Komplexes

**[0099]** Es wurde die Geschwindigkeitskonstante der Dissoziationskonstante des EÖ- $\beta$ -CD-Komplex in wäßriger Lösung bestimmt.

## Testverfahren

**[0100]** Beim Lösen in Wasser dissoziiert der Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex nach dem Gesetz des Massenwirkungsgleichgewichts in seine Komponenten Ethinylöstradiol (EÖ) und den Liganden  $\beta$ -Cyclodextrin (CD)



**[0101]** Bei dieser Untersuchung wurde die Dissoziationsgeschwindigkeit des 1:1-Komplexes nach einem „gestoppter Fluß“-Relaxationsverfahren mit konduktometrischem Nachweis bestimmt. Zur Anwendung kam ein indirektes, auf einer konkurrierenden Reaktion mit Natriumdodecylsulfat (sodium docecylsulfate, SDS), das ebenfalls einen Komplex bildet, basierendes Verfahren. Als Salz ist SDS in wäßriger Lösung dissoziiert und trägt in ausreichendem Maße zur Leitfähigkeit bei. Bindet sich das SD-Anion an  $\beta$ -Cyclodextrin, so ist der gebildete Komplex in Wasser weniger beweglich als das freie SD-Ion, und die elektrische Leitfähigkeit der Lösung nimmt ab. Die Unterschiede bei der Leitfähigkeit des freien DS-Anions und des komplexierten Anions wurden zur Feststellung der Kinetik der Freisetzung von Ethinylöstradiol aus dem Clathratkomplex mit einem „gestoppter Fluß-Kinetik“-Apparat mit Leitfähigkeitsdetektor verwendet.

## Zusammenfassung der Ergebnisse

**[0102]** Die Dissoziationsgeschwindigkeitskonstante des Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin 1:1-Komplexes wurde als:  $K_d = 4,45 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  bestimmt.

**[0103]** Unter Annahme von Bedingungen erster Ordnung wurde die Dissoziationshalbwertszeit des Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin 1:1-Komplexes als:  $t_{1/2} = 155,8 \text{ s}$  (2,6 min) berechnet.

## Beispiel 7.

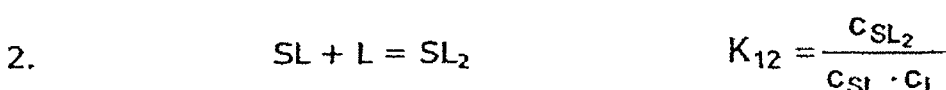
**[0104]** Stabilitätskonstante des EÖ- $\beta$ -CD-Komplexes in wäßriger Lösung.

**[0105]** Es wurde die Gleichgewichtsstabilitätskonstante (Bildungskonstante) des EÖ- $\beta$ -CD-Komplexes in wäßriger Lösung bestimmt.

## Hintergrund

**[0106]** Bei der Arzneimittelsubstanz Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex handelt es sich um einen Clathratkomplex, der ein Molekül Ethinylöstradiol und zwei Moleküle  $\beta$ -Cyclodextrin enthält.

**[0107]** Die Bildung des Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Clathrats in wäßriger Lösung aus seinen Komponenten Ethinylöstradiol (S) und dem Liganden  $\beta$ -Cyclodextrin (L) ist durch die folgenden Gleichungen nach dem Massenwirkungsgesetz definiert.



**[0108]** Die Gleichgewichtsstabilitätskonstante (Bildungskonstante)  $K_{11}$  wurde durch ein Phasenlöslichkeitsverfahren bestimmt. Für  $K_{12}$  wurde lediglich eine ungefähre Abschätzung erhalten.

## Zusammenfassung der Ergebnisse

**[0109]** Durch das Phasenlöslichkeitsdiagrammverfahren (PSD-Verfahren) wurden in wäßrigen Lösungen bei 20 °C die folgenden Daten erhalten.

|                                         |                                                                              |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes: | $K_{11} = 9,5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$                                     |
| Löslichkeit von Ethinylöstradiol:       | $S_{EÖ} = 2,17 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l}$<br>(6,43 · 10 <sup>-3</sup> g/l) |
| Löslichkeit des 1:1-Komplexes:          | $S_{11} = 1,92 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$<br>(2,75 g/l)                    |
| Löslichkeit des 1:2-Komplexes:          | $S_{12} = 1,44 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$<br>(3,7 g/l)                     |

## Beispiel 8.

**[0110]** Stabilitätskonstante des EÖ-β-CD-Komplexes in 0,1 M HCl Die Gleichgewichts-Stabilitätskonstante (Bildungskonstante) des EÖ-β-CD-Komplexes in 0,1 M HCl wurde wie in Beispiel 7 beschrieben bestimmt.

## Zusammenfassung der Ergebnisse

**[0111]** Durch das Phasenlöslichkeitsdiagrammverfahren (PSD-Verfahren) wurden in 0,1 M HCl bei 20 °C die folgenden Daten erhalten.

|                                                                          |                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Stabilitätskonstante des 1:1-Komplexes:                                  | $K_{11} = 1,56 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$                   |
| Gesamtstabilitätskonstante des 1:2-Komplexes (= $K_{11} \cdot K_{12}$ ): | $K_{12}^* = \text{ungefähr } 1,6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ |
| Löslichkeit von Ethinylöstradiol:                                        | $S_{EÖ} = 1,68 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$<br>(0,05 g/l)   |
| Löslichkeit des 1:1-Komplexes:                                           | $S_{11} = 2 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$<br>(2,9 g/l)       |
| Löslichkeit des 1:2-Komplexes:                                           | $S_{12} = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$<br>(1,3 g/l)       |

## Beispiel 9.

## Dissoziationskonstante des EÖ-β-CD-Komplexes in wässriger Lösung

**[0112]** Es wurde die Säuredissoziationskonstante des EÖ-β-CD-Komplexes in wässrigem Medium bestimmt.

## Hintergrund

**[0113]** Bei der Arzneimittelsubstanz Ethinylöstradiol-β-Cyclodextrin-Komplex handelt es sich um einen Clathratkomplex, der ein Molekül Ethinylöstradiol und zwei Moleküle β-Cyclodextrin enthält.

**[0114]** In wässriger Lösung dissoziiert der Ethinylöstradiol-β-Cyclodextrin-Komplex nach dem Massenwirkungsgesetz in seine Komponenten. Zur Unterdrückung der Dissoziation des Ethinylöstradiol-β-Cyclodextrin-Komplexes wurde eine wässrige Lösung mit einem ungefähr 300fachen (0,0114 molaren) Überschuß an β-Cyclodextrin über Ethinylöstradiol bei den Messungen verwendet. Der pKa wurde durch ein photometrisches Titrationsverfahren nach den Anweisungen im Environmental Assessment Technical Handbook gemessen.

## Zusammenfassung der Ergebnisse

**[0115]** Die Säuredissoziationskonstante des Ethinylöstradiol-β-Cyclodextrin-Komplexes wurde bei 20 °C als:  $\text{pK}_a = 10,51 \pm 0,03$  bestimmt

**[0116]** Zum Vergleich: der pKa von Ethinylöstradiol in Abwesenheit von β-Cyclodextrin beträgt:  $\text{pK}_a = 10,25 \pm 0,04$

## Beispiel 10.

## log P-Wert des EÖ-β-CD-Komplexes

## Hintergrund

**[0117]** Bei der Arzneimittelsubstanz Ethinylöstradiol-β-Cyclodextrin-Komplex handelt es sich um einen Clath-

ratkomplex, der ein Molekül Ethinylöstradiol und zwei Moleküle  $\beta$ -Cyclodextrin enthält.

**[0118]** Die Verteilung des Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplexes wird nach Äquilibrieren im Zweiphasensystem n-Octanol/Wasser bestimmt. Es läßt sich lediglich die Gesamtmenge an Ethinylöstradiol in der wäßrigen und der octanolischen Phase bestimmen. Das Ergebnis ist der scheinbare n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient von Ethinylöstradiol. Zur Bestimmung der pH-Wert-Abhängigkeit des scheinbaren n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten von Ethinylöstradiol wurden bei pH-Werten von 5, 7 und 9 Messungen mit dem Kolbenschüttelverfahren gemäß OECD-Richtlinie 107<sup>1)</sup> durchgeführt. Die Messungen wurden mit auf pH-Werte von 5, 7 bzw. 9 gepufferten wäßrigen Lösungen durchgeführt. Die Ethinylöstradiolkonzentrationen in den jeweiligen Phasen wurden nach Äquilibrieren bei 25 °C durch HPLC bestimmt.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse

| Abhängigkeit des scheinbaren Verteilungskoeffizienten von Ethinylöstradiol vom pH-Wert |                                                       |                        |                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------|
| pH-Wert                                                                                | durchschn. scheinb. $P_{ow}$ mit Standardabweichungen | scheinb. $\log P_{ow}$ | 95% Vertrauensbereich für den scheinb. $\log P_{ow}$ |
| 5                                                                                      | 2395 $\pm$ 623                                        | 3,38                   | 3,28 – 3,46                                          |
| 7                                                                                      | 3424 $\pm$ 1298                                       | 3,53                   | 3,35 – 3,67                                          |
| 9                                                                                      | 1579 $\pm$ 505                                        | 3,20                   | 3,08 – 3,29                                          |

#### Beispiel 11.

#### Feste Zustandsformen des Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplexes.

**[0119]** Es wurden mehrere feste Zustandsformen des Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin festgestellt und Testverfahren, mit denen sich solche Formen nachweisen und unterscheiden lassen, bereitgestellt.

#### Hintergrund

**[0120]** Verschiedene, unter unterschiedlichen Kristallisations-, Trocknungs- und Lagerungsbedingungen erhaltene Kristallisationsprodukte wurden auf ihre feste Zustandsform hin untersucht. Zur Identifizierung und Charakterisierung von festen Zustandsformen kommt, je nachdem, was für angemessen und möglich gehalten wird, eine Auswahl der folgenden analytischen Methoden zur Anwendung:

Röntgenpulverdiffraktion (XRPD)

Differentialthermoanalyse (DTA) in Kombination mit Thermogravimetrie (TG)

Kalorimetrie mit Differentialabtastung (differential scanning calorimetry, DSC) in Kombination mit Thermogravimetrie (TG)

#### Zusammenfassung der Ergebnisse

**[0121]** Hinweise auf eine Komplexbildung erhält man durch die Untersuchung von reinem Ethinylöstradiol und  $\beta$ -Cyclodextrin, mechanischen Mischungen beider Substanzen sowie des Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplexes durch Röntgenpulverdiffraktion und Thermoanalyse. Nach diesen Untersuchungen sollte wenigstens etwa 90 % des Ethinylöstradiols in den Komplex gebunden sein.

**[0122]** Die vorherrschende Form des Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplexes ist die eines Hydrates mit schwankenden Mengen an Wasser. Die Variabilität des Wassergehalts ist eine Konsequenz einer sowohl freiem Cyclodextrin als auch dessen Einschlußverbindungen (Komplexen oder Clathraten) eigenen Eigenschaft, dem Äquilibrieren wenigstens eines Teils des Hydratwassers mit der umgebenden Atmosphäre. Bei der Lagerung stellt sich ein Gleichgewichtswassergehalt ein, der von der Temperatur, dem Druck und der relativen Feuchtigkeit abhängt. Das Hydratwasser wird leicht aus dem Kristallgitter abgegeben. Unter schärferen Trocknungsbedingungen läßt sich das gesamte Kristallwasser entfernen, das so erhaltene Material ist jedoch extrem hygroskopisch und daher für die Arzneimittelsubstanz nicht relevant. Das gleiche trifft auf voll mit Wasser gesättigte Hydrate zu, die nur in Gegenwart von Mutterlauge oder unter einer relativen Feuchtigkeit von mehr als

97 % stabile sind. Eine Diskussion der festen Zustandsformen des Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplexes muß sich daher auf die Charakterisierung eines Bereichs von Hydraten mit mittleren Wassergehalten mit einer Obergrenze bei der Sättigung mit Wasser konzentrieren.

**[0123]** Das Hydratwasser ist Teil des Kristallgitters, und Veränderungen beim Wassergehalt sind daher mit Änderungen beim Kristallgitter verbunden. Dies manifestiert sich in unterschiedlichen Röntgenpulvermustern von Clathrarchargen mit verschiedenen Wassergehalten. Nach diesen Mustern lassen sich vier verschiedene Typen unterscheiden. Chargen vom Typ I enthalten weniger als 1 % Wasser. In Chargen der Typen II und III findet sich zwischen 4 % und 10 % Wasser bzw. zwischen 8 % und 15 % Wasser. Typ IV ist durch einen Wassergehalt von mehr als 15 % gekennzeichnet. Zwischen zwei benachbarten Typen gibt es jedoch keine klaren Trennlinien. Die Position der Beugungspeaks verändert sich aufgrund des Anschwellens und Schrumpfens des Kristallgitters während der Aufnahme bzw. Abgabe von Wasser schrittweise. Untersuchungen der vier Typen durch Differentialthermoanalyse in Kombination mit Thermogravimetrie haben gezeigt, daß die Dehydratisierung zwischen 25 °C und 170 °C stattfindet.

**[0124]** Die verschiedenen Formen lassen sich durch Einstellen der Umgebungsfeuchtigkeit leicht und reversibel ineinander umwandeln. Dieses Verhalten deutet auf eine beträchtliche Steifigkeit des Strukturgerüsts hin, die tiefergehende Veränderungen der zugrundeliegenden Anordnung der  $\beta$ -Cyclodextrin/Ethinylöstradiol-Bausteine des Feststoffs während der Hydratisierung und Dehydratisierung nicht zuläßt.

### Beispiel 12

#### Herstellung des Ethinylöstradiol-beta-Cyclodextrin-Komplexes

**[0125]** Der Ethinylöstradiol-beta-Cyclodextrin-Komplex wird wie folgt durch gemeinsames Ausfällen erhalten: Verfahren 1 (P1): Ethinylöstradiol wird in Ethanol gelöst.  $\beta$ -Cyclodextrin wird bei 45 °C in Wasser gelöst. Die Ethinylöstradiol-Lösung wird zu der  $\beta$ -Cyclodextrin-Lösung gegeben. Die so erhaltene Suspension wird einige Stunden lang bei 20 bis 25 °C und anschließend bei 2 °C gerührt. Das Kristallisationsprodukt wird nach den unten beschriebenen Methoden isoliert und getrocknet.

Verfahren 2 (P2): Ethinylöstradiol wird in Aceton gelöst.  $\beta$ -Cyclodextrin wird bei 45 °C in Wasser gelöst. Die Ethinylöstradiol-Lösung wird zu der  $\beta$ -Cyclodextrin-Lösung gegeben. Die so erhaltene Suspension wird einige Stunden lang bei Temperaturen unter 25 °C gerührt.

**[0126]** Anschließend wird das Kristallisationsprodukt nach den unten beschriebenen Methoden isoliert und getrocknet.

**[0127]** Die mechanischen Mischungen von  $\beta$ -Cyclodextrin und Ethinylöstradiol werden hergestellt, indem man auswiegt und anschließend durch Verreiben in einem Achatmörser homogenisiert.

Tabelle 12.1a: Kristallisationsprodukte des Komplexes

| Charge           | Lösungsmittel/Behandlungsbedingungen                                                                         | EÖ-Gehalt [%] | Wassergehalt [%] |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|
| Im2180           | P1, im Vakuumtrockenschrank getrocknet                                                                       | 10,9          | 5,57             |
| Im2181           | P1, im Vakuumtrockenschrank getrocknet                                                                       | 11,2          | 5,26             |
| Im2182/1         | P1, bei RT 1h in einem Vakuumexsikkator über P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> getrocknet                        | n.n           | 6,5              |
| Im2182/2         | P1, bei RT 2h in einem Vakuumexsikkator über P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> getrocknet                        | n.n           | 6,5              |
| Im2182/3         | P1, bei RT 4h in einem Vakuumexsikkator über P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> getrocknet                        | n.n           | 6,4              |
| Im2182/4         | P1, bei RT 4h in einem Vakuumexsikkator über P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> getrocknet                        | n.n           | 7,7              |
| Im2182/5         | P1, bei RT 43,5h in einem Vakuumexsikkator über P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> getrocknet                     | 10,8          | 4,47             |
| Im2182/6<br>Act. | P1, mit Aceton gewaschen, bei 2°C 3h in einem Vakuumexsikkator über P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> getrocknet | 10,9          | 4,65             |
| Im2182/7         | P1, mit Aceton und Wasser gewaschen, bei 2°C 3h in einem                                                     | 10,6          | 4,47             |

|                 |                                                                                  |      |       |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
|                 | Vakuummexsikkator über $P_2O_5$<br>getrocknet                                    |      |       |
| Im2183/V        | P1, einige Stunden bei RT in einem Vakuummexsikkator über $P_2O_5$<br>getrocknet | 11,4 | 4,21  |
| Im2183/VT       | P1, im Vakuumtrockenschrank<br>getrocknet                                        | 10,7 | 5,59  |
| Im2183/L        | P1, an der Luft gelagert                                                         | 11,4 | 10,2  |
| Im2183/VT+<br>L | P1, im Vakuumtrockenschrank<br>getrocknet und dann an der Luft<br>gelagert       | 10,6 | 8,75  |
| Im2184          | P1, im Vakuumtrockenschrank<br>getrocknet                                        | 10,9 | 5,60  |
| Im2188          | P1, 20h bei RT                                                                   | 10,8 | 11,85 |
| Im2190f.        | P1, im Vakuumtrockenschrank<br>getrocknet - 1d                                   | n.n  | -     |
| Im2191f.        | P1, im Vakuumtrockenschrank<br>getrocknet - 1d                                   | n.n  | -     |
| Im2190          | P1, im Vakuumtrockenschrank<br>getrocknet - 5d                                   | 10,6 | 7,5   |
| Im2191          | P1, im Vakuumtrockenschrank<br>getrocknet - 5d                                   | 10,6 | 7,7   |
| 28052591        | Charge Im2190 mikronisiert                                                       | 10,7 | 8,23  |
| Im2220          | P2, im Vakuumtrockenschrank<br>getrocknet                                        | 10,7 | 5,61  |
| Im2221          | P1, im Vakuumtrockenschrank<br>getrocknet                                        | 10,2 | 5,78  |
| Im2222          | P1, im Vakuumtrockenschrank<br>getrocknet                                        | 10,4 | 5,57  |
| Im2223          | P1, im Vakuumtrockenschrank<br>getrocknet                                        | 10,1 | 5,64  |
| Im2224          | P2, im Vakuumtrockenschrank<br>getrocknet                                        | 10,4 | 5,75  |

Tabelle 12.1b: Kristallisationsprodukte des Komplexes

| Charge              | Lösungsmittel/Behandlungsbedingungen                                                             | EÖ-Gehalt [%] | Wassergehalt [%]  |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|
| Im2225/1            | P1; 2 x mit Wasser gewaschen; im Vakuumtrockenschrank getrocknet                                 | 11.2          | 3.34              |
| Im2225/2            | P1; 2 x mit Wasser, 1 x mit Aceton gewaschen; im Vakuumtrockenschrank getrocknet                 | 10.5          | 3.31              |
| Im2225/3            | P1; 2 x mit Wasser, 1 x mit Aceton, 1 x mit Wasser gewaschen; im Vakuumtrockenschrank getrocknet | 10.9          | 3.8               |
| Im2230              | P1; 1 x mit Wasser, 1 x mit Aceton, 1 x mit Wasser gewaschen; im Vakuumtrockenschrank getrocknet | 10.8          | 4.35              |
| Im2231              | P1; 1 x mit Wasser, 1 x mit Aceton, 1 x mit Wasser gewaschen; im Vakuumtrockenschrank getrocknet | 11            | 2.63              |
| Im2240              | P1; 1 x mit Wasser, 1 x mit Aceton, 1 x mit Wasser gewaschen; im Vakuumtrockenschrank getrocknet | 10.5          | 6.71              |
| 28052591, DVS1 0%RH | Charge 28052591 nach einem Sorptions/Desorptionszyklus, gelagert bei 0% RF                       | n.n           | < 1% <sup>5</sup> |
| Im2180, DVS1 0% RH  | Charge Im2180 nach Sorptions/Desorptionszyklus, gelagert bei 0% RF                               | n.n           | < 1% <sup>5</sup> |
| Im2180, DVS1 45% RH | Charge Im2180 gelagert bei 45% RF                                                                | n.n           | 6.5 <sup>5</sup>  |
| Im2180, DVS1 70% RH | Charge Im2180 gelagert bei 70% RF                                                                | n.n           | 9.5 <sup>5</sup>  |
| Im2180, DVS1 75% RH | Charge Im2180 gelagert bei 75% RF                                                                | n.n           | 9.5 <sup>5</sup>  |



|                                                    |                                                                        |     |                    |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|
| Im2180,DVS<br>1 93% RH                             | Charge Im2180 gelagert bei 93%<br>RF                                   | n.n | ~15 <sup>5</sup>   |
| Im2180,3d<br>Mg (ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>   | Charge Im2180 3d über Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub><br>gelagert   | n.n | n.n                |
| Im2190,5d<br>97% RH                                | Charge Im2190 5d bei 97% RF<br>gelagert                                | n.n | ~16.7 <sup>5</sup> |
| Im2190,7d<br>97% RH                                | Charge Im2190 7d bei 97% RF<br>gelagert                                | n.n | ~16.5 <sup>5</sup> |
| 28052591,7<br>d Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> | Charge 28052591 7d über<br>Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> gelagert | n.n | <0.1 <sup>5</sup>  |
| 28052591,7<br>d 97% RH                             | Charge 28052591 7d bei 97% RF<br>gelagert                              | n.n | 16.9 <sup>5</sup>  |
| 28052591,<br>wet                                   | Charge 28052591 suspendiert in<br>Wasser, kein Trocknen                | -   | -                  |
| 28052591,7<br>d 75% RH                             | Charge 28052591 7d bei 75% RF<br>gelagert                              | n.n | 10.5 <sup>5</sup>  |

<sup>5</sup> berechnet aus dem Wassergehalt des Ausgangsmaterials und der beobachteten Massenveränderung

### Patentansprüche

1. Zusammensetzung, enthaltend:

- i) einen Komplex zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin in einer Granulatzubereitung, wobei, wenn die Granulatzubereitung Polyvinylpyrrolidon enthält, dieses in einer Konzentration von maximal 2 Gew.-% vorliegt; und gegebenenfalls
  - ii) einen oder mehrere Hilfsstoffe,
- wobei die Zusammensetzung so stabil ist, daß das Östrogen nach einer 12monatigen Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit (RF) in einer Menge von wenigstens 85 Gew.-%, bezogen auf den ursprünglichen Östrogengehalt, vorliegt.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Östrogen aus der aus Ethinylöstradiol (EÖ), Östradiol, Östradiolsulfamaten, Östradiolvalerat, Östradiolbenzoat, Östron und Östronsulfat oder Mischungen davon bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Östrogen aus der aus Ethinylöstradiol (EÖ), Östradiolsulfamaten, Östradiolvalerat, Östradiolbenzoat, Östron und Östronsulfat oder Mischungen davon bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, wobei es sich bei dem Östrogen um Ethinylöstradiol (EÖ) handelt.

5. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Cyclodextrin aus der aus  $\alpha$ -Cyclodextrin,  $\beta$ -Cyclodextrin,  $\gamma$ -Cyclodextrin und Derivaten davon bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, wobei es sich bei dem Cyclodextrin um  $\beta$ -Cyclodextrin oder Derivate davon handelt.

7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Östrogen in einer Menge vorliegt, die einer therapeutisch äquivalenten Menge an Ethinylöstradiol von etwa 0,002 Gew.-% bis 2 Gew.-% entspricht.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Östrogen in einer Menge von etwa 0,002 Gew.-% bis 2 Gew.-% vorliegt.

9. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei es sich bei dem Östrogen um Ethinylöstradiol und bei dem Cyclodextrin um  $\beta$ -Cyclodextrin handelt und das Ethinylöstradiol, bezogen auf den Ethinylöstradiol- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex, in einer Menge von etwa 5 Gew.-% bis 20 Gew.-% vorliegt.

10. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Östrogen, bezogen auf das Cyclodextrin, in einer solchen Menge vorliegt, daß das Molverhältnis von Östrogen zu Cyclodextrin etwa 2:1 bis 1:10 beträgt.

11. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, weiterhin enthaltend ein oder mehrere therapeutisch wirksame Mittel.

12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei es sich bei dem einen therapeutisch wirksamen Mittel bzw. den mehreren therapeutisch wirksamen Mitteln um ein Progestogen handelt.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, wobei das Progestogen aus der aus Drospirenon, Levonorgestrel, Norgestrel, Gestoden, Dienogest, Cyproteronacetat, Norethisteron, Norethisteronacetat, Desorgestrel und 3-Ketodesorgestrel bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

14. Zusammensetzung nach Anspruch 13, wobei es sich bei dem Progestogen um Drospirenon handelt.

15. Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei das Drospirenon mikronisiert ist.

16. Zusammensetzung nach Anspruch 14 oder 15, wobei Drospirenon in einer Menge von etwa 0,4 Gew.-% bis 20 Gew.-% vorliegt.

17. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Granulatzusammensetzung eine bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C bestimmte relative Feuchte von maximal 55% aufweist.

18. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend maximal 1 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon.

19. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Hilfsstoff bzw. die mehreren Hilfsstoffe aus der aus Stärke, Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Maltodextrin bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

20. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Komplex mikronisiert ist.

21. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, weiterhin enthaltend ein Antioxidationsmittel.

22. Einheitsdosisform, enthaltend eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-21.

23. Einheitsdosisform nach Anspruch 22, wobei die Einheitsdosisform in Form einer Tablette, in Form einer Kapsel oder in Form von Beuteln vorliegt.

24. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung enthaltend einen Komplex zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin, welches die folgenden Schritte umfaßt:

i) Herstellung eines Komplexes zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin;  
 ii) Einbringen des Komplexes und eines oder mehrerer Hilfsstoffe in einen Granulator;  
 iii) Aufbringen einer Flüssigkeit auf den eingebrachten Komplex und den einen Hilfsstoff bzw. die mehreren Hilfsstoffe unter Granulationsbedingungen, so daß das erhaltene Granulat eine bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C bestimmte relative Feuchtigkeit von nicht mehr als 60 % aufweist, wobei, wenn es sich bei dem einen oder den mehreren Hilfsstoffen um Polyvinylpyrrolidon handelt, dieses in der Zusammensetzung in einer Konzentration von maximal 2 Gew.-% vorliegt.

25. Verfahren nach Anspruch 24, wobei die bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C bestimmte relative Feuchtigkeit der Granulatzubereitung nicht mehr als 55 % beträgt.

26. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, wobei das Östrogen aus der aus Ethinylöstradiol (EÖ), Östradiol,

Östradiolsulfamaten, Östradiolvalerat, Östradiolbenzoat, Östron und Östronsulfat oder Mischungen davon bestehende Gruppe ausgewählt ist.

27. Verfahren nach Anspruch 26, wobei es sich bei dem Östrogen um Ethinylöstradiol (EÖ) handelt.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 bis 27, bei dem maximal 1 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon eingesetzt wird.

29. Zusammensetzung, erhältlich durch das in einem der Ansprüche 24 bis 28 definierte Verfahren.

30. Verfahren zur Verbesserung der Stabilität eines Östrogens in einer Zusammensetzung, welches die folgenden Schritte umfaßt:

i) Bildung eines Komplexes zwischen dem Östrogen und einem Cyclodextrin; und

ii) Mischen des Komplexes unter Granulationsbedingungen mit einem oder mehreren Hilfsstoffen, so daß die bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 40 °C bestimmte relative Feuchtigkeit des fertigen Granulats nicht mehr als 60 % beträgt,

wobei, wenn es sich bei dem einen oder den mehreren Hilfsstoffen um Polyvinylpyrrolidon handelt, dieses in der Zusammensetzung in einer Konzentration von maximal 2 Gew.-% vorliegt.

31. Verfahren nach Anspruch 30, bei dem maximal 1 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon eingesetzt wird.

32. Verwendung eines Komplexes zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin zur Empfängnisverhütung bei Frauen, wobei der Komplex in Form einer Zusammensetzung vorliegt, die eine granulierte Zubereitung des Komplexes enthält, wobei, wenn die Zusammensetzung Polyvinylpyrrolidon enthält, dieses in einer Konzentration von maximal 2 Gew.-% vorliegt, wobei die Zusammensetzung so stabil ist, daß das Östrogen nach einer 12monatigen Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit (RF) in einer Menge von wenigstens 85 Gew.-%, bezogen auf den ursprünglichen Östrogengehalt, vorliegt.

33. Verwendung nach Anspruch 32, wobei die Zusammensetzung wie in einem der Ansprüche 2 bis 21 oder wie in Anspruch 29 definiert ist.

34. Verwendung eines Komplexes zwischen einem Östrogen und einem Cyclodextrin zur Herstellung eines Medikaments zur Hormonersatztherapie bei Frauen,

wobei das Medikament eine Zusammensetzung enthält, die den Komplex in einer Granulatzubereitung enthält, wobei, wenn die Granulatzubereitung Polyvinylpyrrolidon enthält, dieses in einer Konzentration von maximal 2 Gew.-% vorliegt,

wobei das Medikament so stabil ist, daß das Östrogen nach einer 12monatigen Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit (RF) in einer Menge von wenigstens 85 Gew.-%, bezogen auf den ursprünglichen Östrogengehalt, vorliegt.

35. Verwendung nach Anspruch 34, wobei die Zusammensetzung wie in einem der Ansprüche 2 bis 21 oder wie in Anspruch 29 definiert ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen