(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. August 2007 (02.08.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/085420 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/565 (2006.01) *A61P 15/18* (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/000552

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Januar 2007 (23.01.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 003 508.9 24. Januar 2006 (24.01.2006) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstr. 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **SCHRAMM, Georg** [DE/DE]; Am Hügel 38, 52224 Stolberg (DE). **KNEIP, Christa** [DE/DE]; Kalkbergstr. 87, 52080 Aachen (DE).

(74) Anwälte: **KUTZENBERGER, Helga** usw.; Kutzenberger & Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** MEDICAMENT COMPRISING A HORMONE COMBINATION

(54) **Bezeichnung:** ARZNEIMITTEL UMFASSEND EINE HORMONKOMBINATION

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of a hormone combination of ethinyl estradiol or estradiol as an estrogen component and at least one chlormadinone acetate metabolite selected from the group comprising 3α-hydroxy-6-chloro-17α-acetoxy-4,6-pregnadiene-20-one (3α-hydroxy-chlormadinone acetate), 3β-hydroxy-6-chloro-17α-acetoxy-4,6-pregnadiene-20-one (3β-hydroxy-chlormadinone acetate), 3α-hydroxy-6-chloro-17α-acetoxy-5β-pregnane-20-one, and 3β-hydroxy-17α-acetoxy-5β-pregnane-20-one, optionally mixed with chlormadinone acetate as a gestagen component for producing a medicament that is utilized for at least alleviating mood swings related to the menstruation cycle and optionally as a hormonal contraceptive in women.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Hormonkombination aus Ethinylestradiol oder Östradiol als Östrogenkomponente und wenigstens einem Metaboliten des Chlormadinonacetats ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 3α-Hydroxy-6-chlor-17α-acetoxy-4,6-pregnadien-20-on (3α-Hydroxy- chlormadionacetat), 3β-Hydroxy-6-chlor-17α-acetoxy-4,6-pregnadien-20-on (3β- Hydroxy-chlormadionacetat), 3α-Hydroxy-6-chlor-17α-acetoxy-5β-pregnan-20-on und 3β-Hydroxy-17α-acetoxy-5β-pregnan-20-on, gegebenenfalls gemischt mit Chlormadionacetat als Gestagenkomponente zur Herstellung eines Arzneimittels zumindest zu einer Linderung von menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen und gegebenenfalls zur hormonalen Kontrazeption bei Frauen.

WO 2007/085420 A1

Arzneimittel umfassend eine Hormonkombination

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Hormonkombination aus wenigstens einem Östrogen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethinylestradiol (I) und Östradiol (II) als Östrogenkomponente und wenigstens einem Metaboliten des Chlormadinonacetats ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 3α-Hydroxy-6-chlor-17α-acetoxy-4,6-pregnadien-20-on (3α-Hydroxy-chlormadionacetat), 3β-Hydroxy-6-chlor-17α-acetoxy-4,6-pregnadien-20-on (3β-Hydroxy-chlormadionacetat), 3α-Hydroxy-6-chlor-17α-acetoxy-5β-pregnan-20-on und 3β-Hydroxy-17α-acetoxy-5β-pregnan-20-on, gegebenenfalls gemischt mit Chlormadionacetat als Gestagenkomponente zur Herstellung eines Arzneimittels zumindest zu einer Linderung von menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen und gegebenenfalls zur hormonalen Kontrazeption bei Frauen.

Viele Frauen leiden während ihres Menstruationszyklus unter Stimmungsschwankungen, die auch auftreten können, selbst wenn keine äußeren, erkennbaren Einflüsse, Beschwerden und/oder Störungen und/oder keine Beschwerden und/oder Störungen verbunden mit dem Menstruationszyklus einer Frau vorliegen. Diese Stimmungsschwankungen können sich nicht nur in einer erhöhten Gereiztheit in bestimmten Phasen des Menstruationszyklus, sondern auch in Niedergeschlagenheit und/oder erhöhter Empfindlichkeit bis hin zur Trauer ausdrücken, ohne dass es dafür eine erkennbare Erklärung gibt.

Es versteht sich von selbst, dass solche Stimmungsschwankungen, die von vielen Frauen als psychische Beeinträchtigung empfunden werden, die Lebensqualität von Frauen beeinträchtigt. Hinzu kommt noch, dass diese Stimmungsschwankungen regelmäßig mit Ablauf des Menstruationszyklus immer wieder auftreten, so dass viele Frauen das Bedürfnis haben, solchen Stimmungsschwankungen nicht immer wieder ausgesetzt sein zu müssen bzw. diese Stimmungsschwankungen zumindest im Ablauf eines Menstruationszyklus lindern und/oder sogar die Stimmung insgesamt verbessern zu können.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Es besteht daher ein Bedarf, ein Arzneimittel für Frauen zur Verfügung zu stellen, das zumindest zu einer Linderung, vorzugsweise zur Verhinderung, von menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen, die üblicherweise ohne erkennbaren (weiteren) Grund auftreten, bis hin zu einer insgesamten Gemütsaufhellung während des gesamten Menstruationszyklus geeignet ist.

Diese Aufgabe wird durch die Verwendung einer Hormonkombination aus wenigstens einem Östrogen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethinylestradiol (I) und Östradiol (II) als Östrogenkomponente und wenigstens einem Metaboliten des Chlormadinonacetats ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 3α-Hydroxy-6-chlor-17α-acetoxy-4,6-pregnadien-20-on (3α-Hydroxy-chlormadionacetat), 3β-Hydroxy-6-chlor-17α-acetoxy-4,6-pregnadien-20-on (3β-Hydroxy-chlormadionacetat), 3α-Hydroxy-6-chlor-17α-acetoxy-5β-pregnan-20-on und 3β-Hydroxy-17α-acetoxy-5β-pregnan-20-on, gegebenenfalls gemischt mit Chlormadionacetat als Gestagenkomponente zur Herstellung eines Arzneimittels zumindest zu einer Linderung von menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen, vorzugsweise bis hin zur Gemütsaufhellung, und gegebenenfalls zur hormonalen Kontrazeption bei Frauen, gelöst.

Das Arzneimittel wird vorzugsweise in Form von Tages-Einheiten bereitgestellt. Vorzugsweise wird zur Herstellung einer Tages-Einheit eine Hormonkombination bestehend aus vorzugsweise 0,001 bis 50 μg, besonders bevorzugt aus 5 bis 50 μg, ganz besonders bevorzugt aus 5 bis 30 μg, der Östrogenkomponente (I) oder vorzugsweise 0,5 bis 4 mg, ganz besonders bevorzugt 0,5 bis 2 mg, ganz besonders bevorzugt aus 1 mg, der Östrogenkomponente (II) und vorzugsweise 1 bis 10 mg, besonders bevorzugt 1 bis 5 mg, ganz besonders bevorzugt ≥ 2 mg der Gestagenkomponente und gegebenenfalls übliche Hilfsstoffe eingesetzt.

Erfindungsgemäß kann als Gestagenkomponente eine der folgenden Komponenten a) bis k),

a) 3α-Hydroxy-chlormadinonacetat oder
b) 3β-Hydroxy-chlormadinonacetat oder

c) eine Mischung von a) und b) in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder
d) 3α-Hydroxy-17α-acetoxy-5β-pregnan-20-on oder
e) 3β-Hydroxy-17α-acetoxy-5β-pregnan-20-on oder
f) eine Mischung von d) und e) in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder
g) eine Mischung von a) und/oder b) mit d) und/oder e) in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder
h) eine Mischung von Chlormadinonacetat (CMA) mit a) und/oder b) in einem Mischungsverhältnis von 10 bis 90 Gew.% CMA und 90 bis 10 Gew.% von a) und/oder b), bezogen auf die Gesamtmischung, oder
i) eine Mischung von Chlormadinonacetat mit d) und/oder e) in einem Mischungsverhältnis von 10 bis 90 Gew.% Chlormadinonacetat und 90 bis 10 Gew.% von d) und/oder e), bezogen auf die Gesamtmischung, oder
j) eine Mischung von Chlormadinonacetat mit c) und f) in einem Mischungsverhältnis von 10 bis 90 Gew.% Chlormadinonacetat und 90 bis 10 Gew.% von c) und f), bezogen auf die Gesamtmischung, oder
k) eine Mischung von Chlormadinonacetat mit g) in einem Mischungsverhältnis von 10 bis 90 Gew.% CMA und 90 bis 10 Gew.% von g), bezogen auf die Gesamtmischung,

eingesetzt werden.

Sofern auch ein ausreichender kontrazeptiver Schutz bei den Frauen erzielt werden soll, sollte zur Herstellung einer Tages-Einheit eine Hormonkombination bestehend aus jeweils mindestens 15 µg, vorzugsweise 20 µg oder 30 µg Ethinylestradiol und/oder mindestens 0,5 mg, vorzugsweise 1mg oder 2 mg Östradiol und jeweils wenigstens 2, vorzugsweise 2, 3, 4 oder 5 mg einer der Gestagenkomponenten a) bis k) mit Ausnahme von d), e) oder f) und gegebenenfalls üblichen Hilfsstoffen eingesetzt werden.

Ganz besonders bevorzugt eignet sich auch zur Erzielung einer kontrazeptiven Wirkung der Einsatz einer Hormonkombination aus jeweils 20 µg Ethinylestradiol

oder 1 mg Östradiol und ≥ 2 mg der Gestagenkomponenten a) bis k) mit Ausnahme von d), e) oder f).

Das erfindungsgemäß zum Einsatz kommende Arzneimittel wird vorzugsweise in Form von Tabletten formuliert, die neben der aufgeführten Hormonkombination gegebenenfalls noch übliche Hilfsstoffe enthalten. Diese Tabletten werden insbesondere in Form von mindestens 21, vorzugsweise 21 bis 25, die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten, die für eine ununterbrochene, orale Einnahme gedacht sind, gefolgt von einer 3 bis 7-tägigen Einnahmepause oder in Kombination mit 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten für eine ununterbrochene, orale Einnahme bereitgestellt.

Zur Linderung bzw. Vermeidung von menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen neben einer gegebenenfalls hormonalen Kontrazeption kann das Arzneimittel in Form von die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten auch für eine ununterbrochene Verabreichung über mehrere Jahre, vorzugsweise bis zu 2 Jahren, besonders bevorzugt bis zu 1 Jahr, gegebenenfalls in Kombination mit 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten zur ununterbrochenen Verabreichung oder gefolgt von einer 7 bis 3-tägigen Einnahmepause zur Verfügung gestellt werden.

Das erfindungsgemäß zubereitete Arzneimittel kann aber auch für die erfindungsgemäße Verwendung in einer Darreichungsform mit weniger als 365 die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten, wie z. B. mit 77 bis 193 bzw. 42 bis 52, die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten zur ununterbrochenen oralen Verabreichung, gefolgt von einer Einnahmepause über 7 bis 3 Tage oder in Kombination mit 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten zur ununterbrochenen Verabreichung bereitgestellt werden.

Wie bereits dargelegt, kann anstelle der 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten auch eine entsprechend lange Einnahmepause gemacht werden. Dementsprechend kann die orale Darreichungsform mit den vorstehend aufgeführten Zahl an die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten auch als Kit vorliegen, das mehrere dieser Darreichungsformen zur fortgeführten Einnahme, unterbrochen von

einer entsprechenden Einnahmepause umfasst. Selbstverständlich kann ein Kit auch mehrere orale Darreichungsformen umfassen, die eine ununterbrochene Einnahme von die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten in Kombination für eine ununterbrochene Einnahme der aufgeführten Zahl von hormonfreien Tages-Einheiten aufweist.

Vorzugsweise weist jede der die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten dieselbe Menge der Östrogenkomponente bzw. der Gestagenkomponente auf, d. h. sowohl die Menge an Ethinylestradiol und/oder Östradiol als auch an einer der Gestagenkomponenten a) bis k) wird über einen Einnahmezyklus, der wie vorstehend ausgeführt bis zu mehreren Jahren dauern kann, konstant gehalten.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthalten alle die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten jeweils ≥ 2 mg einer der Gestagenkomponenten a) bis k) mit Ausnahme von d), e) oder f) und 20 µg Ethinylestradiol und/oder 1 mg Östradiol und werden nicht nur zur Behandlung von menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen, d. h. zu deren Linderung oder Verhinderung eingenommen, sondern auch als einphasiges Kontrazeptivum für eine 21 bis 25-tägige ununterbrochene Einnahme von die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten gefolgt von einer Einnahmepause oder einer ununterbrochenen Einnahme von hormonfreien Tages-Einheiten über einen Zeitraum von 7 bis 3 Tagen.

In einer weiteren Ausführungsform können die die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten gemäß einem zweiphasigen oder dreiphasigen Einnahmezyklus über 21 bis 25 Tage in ihrem Gehalt an Ethinylestradiol oder Östradiol bzw. der Gestagenkomponenten a) bis k) mit Ausnahme von d), e) oder f) in bekannter Weise variieren, wenn sie nicht nur zur Behandlung von menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen, sondern auch zur Kontrazeption vorgesehen sind.

Dazu weisen die die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten vorzugsweise eine Menge von gleich oder weniger 20 µg Ethinylestradiol, vorzugsweise 20 µg oder 30 µg Ethinylestradiol oder 1 mg Östradiol über alle

Phasen und eine phasenabhängige unterschiedliche Menge von 2 bis 5 mg einer der Gestagenkomponenten a) bis k) mit Ausnahme von d), e) oder f) auf.

Bei einem Zweiphasen-Kontrazeptivum wird der Einnahmezyklus vorzugsweise mit einer täglichen Einnahme einer Tages-Einheit enthaltend 2 bis 3 mg einer dieser Gestagenkomponenten a) bis k) mit Ausnahme von d), e) oder f) neben Ethinylestradiol oder Östradiol über einen Zeitraum von 7 bis 12 Tagen, gefolgt von einer täglichen Einnahme einer Tages-Einheit enthaltend 3 bis 4 mg derselben Gestagenkomponente über einen Zeitraum von 9 bis 18 Tagen begonnen, wobei die Menge der Gestagenkomponente in der ersten Phase immer geringer als in der zweiten Phase ist, aber jeweils konstant bleibt, wogegen die Menge an Ethinylestradiol bzw. Östradiol pro Tages-Einheit über beide Phasen konstant bei 20 µg oder 30 µg bzw. 1 mg liegt.

Sofern das Arzneimittel zur Behandlung von menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen als auch als Dreiphasen-Kontrazeptivum wirken soll, beginnt der Einnahmezyklus vorzugsweise mit einer ununterbrochenen, täglichen Einnahme einer Tages-Einheit enthaltend 2 bis 3 mg einer der Gestagenkomponenten a) bis k) mit Ausnahme von d), e) oder f) neben Ethinylestradiol oder Östradiol über einen Zeitraum von 6 bis 7 Tagen, gefolgt von einer täglichen Einnahme einer Tages-Einheit enthaltend 3 mg einer der genannten Gestagenkomponenten neben Ethinylestradiol oder Östradiol über einen ununterbrochenen Zeitraum von 5 bis 9 Tagen, und endet mit einer täglichen, ununterbrochenen Einnahme einer Tages-Einheit enthaltend 3 bis 5 mg einer der genannten Gestagenkomponenten über einen Zeitraum von 5 bis 14 Tagen. Auch bei einem Dreiphasen-Kontrazeptivum enthalten die Tages-Einheiten von Phase zu Phase jeweils unterschiedliche Mengen der identischen Gestagenkomponenten, wobei von der ersten bis zur dritten Phase die jeweilige Menge der Gestagenkomponenten pro Tages-Einheit ansteigt, innerhalb einer Phase aber konstant bleibt, ebenso wie die Menge an Ethinylestradiol oder Östradiol über alle Phasen konstant gehalten wird.

Sowohl bei einem Arzneimittel, das eine sogenannte Zweiphasen-Kontrazeptionswirkung entfaltet, als auch bei einer Dreiphasen-

Kontrazeptionswirkung enthalten die die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten vorzugsweise jeweils 20 bis 50 µg, besonders bevorzugt jeweils 30 µg, ganz besonders bevorzugt jeweils 20 µg Ethinylestradiol und/oder vorzugsweise jeweils 1 bis 4 mg, bevorzugt 2 mg, besonders bevorzugt 1 mg Östradiol. Außerdem ist zur Erzielung einer maximalen Sicherheit in der kontrazeptiven Wirkung die Einhaltung einer ununterbrochen aufeinanderfolgenden Einnahme von 21 bis 25 die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten pro Einnahmezyklus besonders wichtig. Nach der Einnahme der die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten kann sich eine ununterbrochene Einnahme über 7 bis 3 Tage von hormonfreien Tages-Einheiten oder eine dementsprechend gleich lange Einnahmepause unmittelbar anschließen.

Durch die Verwendung insbesondere eines monophasigen Arzneimittels gelingt es erfindungsgemäß, menstruationszyklusabhängige Stimmungsschwankungen nicht nur zu lindern, sondern zu verhindern, wobei nicht nur eine Verschlechterung des Gemütszustandes bis hin zu einem seelischen Tiefstand bei Frauen verhindert wird, die unter menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen leiden, sondern auch das seelische Befinden, d. h. den Gemütszustand einer Frau während ihres gesamten Menstruationszyklus so zu verbessern, dass die Stimmung insgesamt dabei aufgehellt wird.

Das zum Einsatz kommende Arzneimittel liegt vorzugsweise als orale Darreichungsform, ganz besonders bevorzugt in Form von Tabletten, vor. Dabei entsprechen Tages-Einheiten jeweils einer Tablette, die entsprechend einen Einnahmezyklus, vorzugsweise in Blistern verpackt, vorzugsweise unter Kennzeichnung der jeweils einzunehmenden Tages-Einheit, und als Arzneimittelpackung enthaltend mindestens einen solchen Blister, vorzugswiese mindestens 3 Blister für die jeweilige Anzahl von Einnahmezyklen bzw. für eine angestrebte ununterbrochene Verabreichung marktgeführt werden.

***In vitro*-Daten**

Es ist bekannt, dass das endogen gebildete Neurosteroid Allopregnanolon einen positiven Effekt auf die Stimmung hat. Plasmakonzentrationen von Allopregnanolon sind in Patientinnen mit depressiver Stimmung vermindert. Die positive Wirkung des Allopregnanolons auf die Stimmung wird auf dessen Wechselwirkung mit $GABA_A$-Rezeptoren zurückgeführt. An diesem Rezeptor des Zentralnervensystems wirkt Allopregnanolon als positiver allosterischer Modulator und führt damit zu anxiolytischen und stimmungsaufhellenden Effekten.

Es wurde gefunden, dass 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA Bindungseigenschaften an $GABA_A$-Rezeptoren zeigen, die denen des Allopregnanolons sehr ähnlich sind. Allopregnanolon beeinflusst die Bindung von radioaktiv markiertem Muscimol (Agonist) an diese Rezeptoren.

1) Einfluss von Allopregnanolon, 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA auf die Bindung von Muscimol an $GABA_A$-Rezeptoren (Rattenhirn)

Die nachfolgenden Bestimmungen des Einflusses von Allopregnanolon, 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA auf die Bindung von Muscimol an $GABA_A$-Rezeptoren (Ratte) basieren auf der Veröffentlichung der experimentellen Vorschriften von Snodgrass, S.R. (Nature, 1979, V273, p.392-394). Die entsprechende Offenbarung wird hiermit als Referenz eingeführt und ist Teil der Offenbarung der vorliegenden Anmeldung.

A) Allopregnanolon

Membranpräparationen aus cerebralem Rattencortexmaterial werden hergestellt. Als Referenzsubstanz wird 5 nM [^{3}H] Muscimol, zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wird 10 µM Muscimol eingesetzt. Die Inkubationsdauer der Substanzen ([^{3}H] Muscimol, Allopregnanolon) am Rezeptor beträgt jeweils 10 Minuten bei einer Temperatur von ca. 4°Celsius. Die Stammlösung (5 x 10^{-2} M) von Allopregnanolon wird jeweils in 75%-igem DMSO 1:10 vorverdünnt und anschließend 1:5 in 25%-igem DMSO weiterverdünnt. Die finale Konzentration von Allopregnanolon im Test ist jeweils 1x10^{-10} M, 1x10^{-9} M, 1x10^{-8} M, 1x10^{-7} M, 1x10^{-6} M und 1x10^{-5} M. Nach der

vorstehend genannten Inkubationsdauer der Substanzen werden die Inkubationsansätze nach Standardvorschriften filtriert, gewaschen und die Radioaktivität der Filter mit einem Scintillationsmeßgerät bestimmt. Derartige Standardvorschriften sind dem Fachmann bekannt. Die Experimente werden jeweils in Doppelansätzen durchgeführt.

Es kann gezeigt werden, dass bei einer Konzentration von 1 µM Allopregnanolon die Bindung des radioaktiv markierten Muscimols (5 nM) um 38% erhöht wird.

B) 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA

Die Bestimmung des Einflusses von 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA auf die Bindung von Muscimol an $GABA_A$-Rezeptoren (Ratte) erfolgt analog zu der vorstehend beschriebenen Methode. Statt Allopregnanolon wird 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA verwendet.

Es kann gezeigt werden, dass bei einer Konzentration von 0,1 µM 3-β-OH-CMA die Bindung des radioaktiv markierten Muscimols (5 nM) um 31% und bei einer Konzentration von 0,001 µM 3-α-OH-CMA um 12% erhöht wird.

Daraus kann auf einen stimmungsaufhellenden Effekt von 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA geschlossen werden.

2) Bestimmung der Affinität von 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA zum humanen Progesteronrezeptor

Die nachfolgende Bestimmung der Affinität von 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA zum humanen Progesteronrezeptor basiert auf der Veröffentlichung der experimentellen Vorschriften von Eckert et al. (Cancer Research, 1982, V42, p.139-144). Die entsprechende Offenbarung wird hiermit als Referenz eingeführt und ist Teil der Offenbarung der vorliegenden Anmeldung.

Die cytosolischen Fraktionen von MCF-7-Zellen, welche den humanen Progesteronrezeptor enthalten, werden verwendet. Als Referenzsubstanz wird 2 nM

[^{3}H] R 5020, zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wird 1 µM R 5020 eingesetzt. Die Inkubationsdauer der Substanzen ([^{3}H] R 5020, 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA) am Rezeptor beträgt jeweils 20 Stunden bei einer Temperatur von ca. 4°Celsius. Stammlösungen (5 x 10^{-2} M) von 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA werden jeweils in 75%-igem DMSO 1:10 vorverdünnt und anschließend 1:5 in 25%-igem DMSO weiterverdünnt. Die finalen Konzentrationen von 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA im Test sind 3x10^{-10} M, 3x10^{-9} M, 1x10^{-8} M, 3x10^{-8} M, 1x10^{-7} M, 3x10^{-7} M, 1x10^{-6} M und 1x10^{-5} M. Nach der vorstehend genannten Inkubationsdauer der Substanzen werden die Inkubationsansätze nach Standardvorschriften filtriert, gewaschen und die Radioaktivität der Filter mit einem Scintillationsmeßgerät bestimmt. Derartige Standardvorschriften sind dem Fachmann bekannt. Die Experimente werden jeweils in Doppelansätzen durchgeführt.

Die entsprechenden IC_{50}-Werte werden über eine nicht-lineare Regressionsanalyse der Verdrängungskurven über die Hill-Kurvenangleichungsformel berechnet. Ein derartiges Berechnungsverfahren ist dem Fachmann bekannt.

Die entsprechenden K_i-Werte (Inhibitionskonstante) werden über die Cheng-Prusoff-Gleichung bestimmt ($K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$, wobei L der Konzentration des Radioliganden im Test und K_D der Affinität des Radioliganden zum Rezeptor entspricht).

Die Messwerte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

3) Bestimmung der Affinität von 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA zum humanen Androgenrezeptor

Die nachfolgende Bestimmung der Affinität von 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA zum humanen Androgenrezeptor basiert auf der Veröffentlichung der experimentellen Vorschriften von Zava et al. (Endocrinology, 1979, V104, p.1007-1012). Die entsprechende Offenbarung wird hiermit als Referenz eingeführt und ist Teil der Offenbarung der vorliegenden Anmeldung.

Die cytosolischen Fraktionen von LNCaP-Zellen, welche den humanen Androgenrezeptor enthalten, werden verwendet. Als Referenzsubstanz wird 0.5 nM [^{3}H] Methyltrienolon, zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wird 1 µM Miboleron eingesetzt. Die Inkubationsdauer der Substanzen ([^{3}H] Methyltrienolon, 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA) am Rezeptor beträgt jeweils 24 Stunden bei einer Temperatur von ca. 4°Celsius. Die Stammlösungen, die Verdünnungsreihen von 3-α-OH-CMA bzw. 3-β-OH-CMA, die Waschschritte, die Bestimmung der Radioaktivität, sowie die Methoden zur Berechnungen der jeweiligen IC_{50} und K_i-Werte entsprechen dem unter Punkt 2) beschriebenen experimentellen Protokoll.

Die Messwerte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Progesteronrezeptor (human)		
Substanz	**IC_{50}** [nM]	**K_i** [nM]
3-α-OH-CMA	39	13
3-β-OH-CMA	18	6

Androgenrezeptor (human)		
Substanz	**IC_{50}** [nM]	**K_i** [nM]
3-α-OH-CMA	100	83
3-β-OH-CMA	25	20

Aus den Daten geht hervor, dass sowohl 3-α-OH-CMA als auch 3-β-OH-CMA eine hohe Affinität zum humanen Progesteronrezeptor und zum humanen Androgenrezeptor haben. Daraus ist deren jeweilige kontrazeptive und anti-androgene Wirkung ableitbar.

Beispiele

a) Herstellung des Arzneimittels

Beispiel 1:

Zusammensetzung

	Pro Tablette	Pro Charge
Ethinylestradiol	0,020 mg	0,0020 kg
3α-Hydroxychlormadinonacetat	3,000 mg	0,3000 kg
3β-Hyrdoxychlormadinonacetat	2,000 mg	0,2000 kg
Povidon K30	3,000 mg	0,3000 kg
Lactose	31,980 mg	3,1980 kg
Maisstärke	0,500 mg	1,0500 kg
Hochdisperses Siliciumdioxid	0,500 mg	0,0500 kg

Ethinylestradiol (EE) und Povidone K 30 (PVP) wurden in 600 ml Ethanol gelöst. 3α-Hydroxychlormadinonacetat und 3β-Hydroxychlormadinonacetat (Partikelgröße 90% <50µm), Lactose und Maisstärke wurden in einem Mischer/Granulierer (Diosna P25) 5 min gemischt und anschließend mit der ethanolischen EE/PVP Lösung durchfeuchtet und gemischt. Die feuchte Masse wurde durch ein 3 mm Sieb getrieben und in einem Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das trockene Granulat wurde durch ein 0,6 mm Sieb desagglomeriert, mit hochdispersem Siliciumdioxid gemischt und auf einer Tablettenpresse mit 5 mm Stempeln zu Tabletten mit einem Gewicht von 50 mg gepresst.

Die Tabletten wurden mit einem Lack auf Basis Methylhydroxypropylcellulose mit folgender Zusammensetzung überzogen (Überzugsmasse 2 mg pro Tablette)

Methylhydroxypropylcellulose 6 mPa · s,	0,1351 kg
Polyethylenglykol 6000	0,0395 kg
Propylenglykol	0,0054 kg
Gereinigtes Wasser	1,6200 kg

Jeweils 24 überzogene Tabletten wurden als die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten und jeweils 4 entsprechend zusammengesetzte hormonfreie, überzogene Tabletten in einem Blister verpackt.

Beispiel 2:

Analog zu Beispiel 1 wurden Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

	Pro Tablette	Pro Charge
Ethinylestradiol	0,030 mg	0,0030 kg
Chlormadinonacetat	1,000 mg	0,1000 kg
3α-Hydroxychlormadinonacetat	2 mg	0,2000 kg
3β-Hydroxychlormadinonacetat	1 mg	0,1000 kg
3α-Hydroxy-17β-acetoxy-5β-pregnan-20-on	1 mg	0,1000 kg
Povidon K30	3,000 mg	0,3000 kg
Lactose	31,970 mg	3,1970 kg
Maisstärke	0,500 mg	0,0500 kg
Hochdisperses Siliciumdioxid	0,500 mg	0,0500 kg

Wie in Beispiel 1 angegeben wurden die Tabletten mit dem in Beispiel 1 beschriebenen Überzug versehen (Überzugsmasse 2 mg pro Tablette).

Jeweils 24 überzogene Tabletten wurden als die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten und jeweils 4 entsprechend zusammengesetzte, hormonfreie, überzogene Tabletten in einem Blister verpackt.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Hormonkombination aus wenigstens einem Östrogen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethinylestradiol (I) und Östradiol (II) als Östrogenkomponente und wenigstens einem Metaboliten des Chlormadinonacetats ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 3α-Hydroxy-6-chlor-17α-acetoxy-4,6-pregnadien-20-on (3α-Hydroxy-chlormadionacetat), 3β-Hydroxy-6-chlor-17α-acetoxy-4,6-pregnadien-20-on (3β-Hydroxy-chlormadionacetat), 3α-Hydroxy-6-chlor-17α-acetoxy-5β-pregnan-20-on und 3β-Hydroxy-17α-acetoxy-5β-pregnan-20-on, gegebenenfalls gemischt mit Chlormadionacetat als Gestagenkomponente zur Herstellung eines Arzneimittels zumindest zu einer Linderung von menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen und gegebenenfalls zur hormonalen Kontrazeption bei Frauen.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von Tages-Einheiten bereitgestellt wird.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung einer Tages-Einheit eine Hormonkombination bestehend aus 5 bis 50 µg der Östrogenkomponente (I) und/oder 0,5 bis 4 mg der Östrogenkomponente (II) und 1 bis 10 mg der Gestagenkomponente und gegebenenfalls übliche Hilfsstoffe eingesetzt werden.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung einer Tages-Einheit eine Hormonkombination bestehend aus 5 bis 30 µg der Östrogenkomponente (I) und/oder 0,5 bis 2 mg der Östrogenkomponente (II) und 1 bis 10 mg der Gestagenkomponente und gegebenenfalls übliche Hilfsstoffe eingesetzt werden.

5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Gestagenkomponente einer der folgenden Komponenten a) bis k),

a) 3α-Hydroxy-chlormadinonacetat oder
b) 3β-Hydroxy-chlormadinonacetat oder
c) eine Mischung von a) und b) in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder
d) 3α-Hydroxy-17α-acetoxy-5β-pregnan-20-on oder
e) 3β-Hydroxy-17α-acetoxy-5β-pregnan-20-on oder
f) eine Mischung von d) und e) in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder
g) eine Mischung von a) und/oder b) mit d) und/oder e) in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder
h) eine Mischung von Chlormadinonacetat mit a) und/oder b) in einem Mischungsverhältnis von 10 bis 90 Gew.% CMA und 90 bis 10 Gew.% von a) und/oder b), bezogen auf die Gesamtmischung, oder
i) eine Mischung von Chlormadinonacetat mit d) und/oder e) in einem Mischungsverhältnis von 10 bis 90 Gew.% Chlormadinonacetat und 90 bis 10 Gew.% von d) und/oder e), bezogen auf die Gesamtmischung, oder
j) eine Mischung von Chlormadinonacetat mit c) und f) in einem Mischungsverhältnis von 10 bis 90 Gew.% Chlormadinonacetat und 90 bis 10 Gew.% von c) und f), bezogen auf die Gesamtmischung, oder
k) eine Mischung von Chlormadinonacetat mit g) in einem Mischungsverhältnis von 10 bis 90 Gew.% CMA und 90 bis 10 Gew.% von g), bezogen auf die Gesamtmischung,

eingesetzt werden.

6. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung einer Tages-Einheit eine Hormonkombination bestehend aus jeweils mindestens 15 µg, vorzugsweise 20 µg oder 30 µg Ethinylestradiol und/oder mindestens 0,5 mg, vorzugsweise 1 mg oder 2 mg Östradiol und

jeweils mindestens 1, vorzugsweise 2, 3, 4 oder 5 mg einer der Gestagenkomponenten a) bis k) und gegebenenfalls üblichen Hilfsstoffen eingesetzt werden.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Hormonkombination aus jeweils 20 µg oder 30 µg Ethinylestradiol und/oder 1 mg Östradiol und ≥ 2 mg der Gestagenkomponenten a) bis k) mit Ausnahme von d), e) oder f) besteht.

8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von mindestens 21, die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten zur ununterbrochenen Verabreichung gegebenenfalls gefolgt von einer 7 bis 3-tägigen Einnahmepause oder von 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten zur ununterbrochenen Verabreichung bereitgestellt wird.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten für eine ununterbrochene Verabreichung über mehrere Jahre, vorzugsweise bis zu 2 Jahren, besonders bevorzugt bis zu 1 Jahr, und von 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten zur ununterbrochenen Verabreichung oder gefolgt von einer Einnahmepause von 3 bis 7 Tagen bereitgestellt wird.

10. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von 77 bis 193, die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten zur ununterbrochenen Verabreichung und von 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten zur ununterbrochenen Verabreichung oder gefolgt von einer Einnahmepause von 3 bis 7 Tagen bereitgestellt wird.

11. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von 42 bis 52, die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten zur ununterbrochenen Verabreichung und von 7 bis 3

hormonfreien Tages-Einheiten zur ununterbrochenen Verabreichung oder gefolgt von einer Einnahmepause von 3 bis 7 Tagen bereitgestellt wird.

12. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von 21 bis 25, die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten zur ununterbrochenen Verabreichung und von 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten zur ununterbrochenen Verabreichung oder gefolgt von einer 3 bis 7-tägigen Einnahmepause bereitgestellt wird.

13. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in jeder der die Hormonkombination enthaltenden Tages-Einheiten mengenmäßig dieselbe Kombination aus Ethinylestradiol oder Östradiol und eine Gestagenkomponenten a) bis k) aufweist.

14. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verhinderung von menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen, vorzugsweise zur Verhinderung einer Verschlechterung des Gemütszustandes und gegebenenfalls zur hormonalen Kontrazeption bei Frauen.

15. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zum Ausgleich von menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen.

16. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verbesserung des Gemütszustandes und Stimmungsaufhellung während eines gesamten weiblichen Menstruationszyklus.

17. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 13 zumindest zu einer Linderung von menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen und zur hormonalen Kontrazeption bei Frauen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/000552

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/565 A61K31/57 A61P15/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 43 39 934 A1 (UMBREIT KLAUS DR MED [DE]) 10 November 1994 (1994-11-10) example 6	1-17
A	DE 43 21 957 A1 (EHRLICH MARIKA DR MED [DE]; KUHL HERBERT PROF DR PHIL NAT [DE]) 12 January 1995 (1995-01-12) claim 7; example 2	1-17
A	BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V UND WEITERE: "Rote Liste 2002" 2002, ROTE LISTE SERVICE GMBH, FRANKFURT/MAIN , GERMANY , XP002432757 siehe "Belara" N.: 76131	1-17

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 May 2007	12/06/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Economou, Dimitrios

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/000552

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with Indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HONMA S ET AL: "IDENTIFICATION AND ANTI-ANDROGENIC ACTIVITY OF THE METABOLITES OF 17ALPHA-ACETOXY-6-CHLOROPREGNA-4,6-DIENE-3,20-DIONE (CHLORMADINONE ACETATE) IN THE RAT, RABBIT, DOG AN DMAN" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 25, no. 8, 25 August 1977 (1977-08-25), pages 2019-2031, XP009083454 ISSN: 0009-2363 the whole document page 2022, paragraphs 2,3 figure 2; compounds V,VI	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/000552

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4339934 A1	10-11-1994	NONE	
DE 4321957 A1	12-01-1995	AT 205716 T	15-10-2001
		AU 695894 B2	27-08-1998
		AU 6840894 A	24-01-1995
		BR 9407340 A	08-10-1996
		CA 2166121 A1	12-01-1995
		WO 9501180 A1	12-01-1995
		DK 710111 T3	10-12-2001
		EP 0710111 A1	08-05-1996
		ES 2164103 T3	16-02-2002
		HU 73234 A2	29-07-1996
		JP 9500112 T	07-01-1997
		NO 955347 A	29-12-1995
		PT 710111 T	28-02-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/000552

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/565 A61K31/57 A61P15/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 43 39 934 A1 (UMBREIT KLAUS DR MED [DE]) 10. November 1994 (1994-11-10) Beispiel 6	1-17
A	DE 43 21 957 A1 (EHRLICH MARIKA DR MED [DE]; KUHL HERBERT PROF DR PHIL NAT [DE]) 12. Januar 1995 (1995-01-12) Anspruch 7; Beispiel 2	1-17
A	BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V UND WEITERE: "Rote Liste 2002" 2002, ROTE LISTE SERVICE GMBH, FRANKFURT/MAIN , GERMANY , XP002432757 siehe "Belara" N.: 76131	1-17

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14. Mai 2007	12/06/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Economou, Dimitrios

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/000552

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	HONMA S ET AL: "IDENTIFICATION AND ANTI-ANDROGENIC ACTIVITY OF THE METABOLITES OF 17ALPHA-ACETOXY-6-CHLOROPREGNA-4,6-DIENE-3,20-DIONE (CHLORMADINONE ACETATE) IN THE RAT, RABBIT, DOG AN DMAN" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, Bd. 25, Nr. 8, 25. August 1977 (1977-08-25), Seiten 2019-2031, XP009083454 ISSN: 0009-2363 das ganze Dokument Seite 2022, Absätze 2,3 Abbildung 2; Verbindungen V,VI	1-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/000552

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4339934 A1	10-11-1994	KEINE	
DE 4321957 A1	12-01-1995	AT 205716 T	15-10-2001
		AU 695894 B2	27-08-1998
		AU 6840894 A	24-01-1995
		BR 9407340 A	08-10-1996
		CA 2166121 A1	12-01-1995
		WO 9501180 A1	12-01-1995
		DK 710111 T3	10-12-2001
		EP 0710111 A1	08-05-1996
		ES 2164103 T3	16-02-2002
		HU 73234 A2	29-07-1996
		JP 9500112 T	07-01-1997
		NO 955347 A	29-12-1995
		PT 710111 T	28-02-2002