

(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
14. Mai 2009 (14.05.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/059690 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/565 (2006.01) A61P 15/16 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)

(74) Anwalt: CRAMER, Eva-Maria; Jenapharm GmbH &
Co. KG, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/008900

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Oktober 2008 (22.10.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
07021465.5 5. November 2007 (05.11.2007) EP

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
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, LY, MA, MD, ME, 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,
ST, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGE-
SELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178, 13353
Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRICKE, Sabine
[DE/DE]; An der Riese 1 b, 07749 Jena (DE). PFEIFER,
Manuela [DE/DE]; Geraer Strasse 97, 07745 Jena (DE).
CLAUSSEN, Claus [DE/DE]; Botzstrasse 8, 07743 Jena
(DE). LADWIG, Ralf [DE/DE]; Im Bürgergarten 33,
07747 Jena (DE). BÜRGLEN, Beate [DE/DE]; Am
Planetarium 9 b, 07743 Jena (DE).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Identität des Erfinders (Regel 4.17 Ziffer i)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: USE OF A GESTAGEN IN COMBINATION WITH AN ESTROGEN AND ONE OR MORE PHARMACEUTICALLY
TOLERABLE EXCIPIENTS/CARRIERS FOR LACTOSE-FREE ORAL CONTRACEPTIVE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINES GESTAGENS IN KOMBINATION MIT EINEM ESTROGEN UND EINEM ODER
MEHREREN PHARMAZEUTISCH ANNEHMBAREN HILFSSTOFFEN/TRÄGERN ZUR LAKTOSEFREIEN ORALEN KON-
TRAZEPTION

(57) Abstract: The invention relates to gestagens, preferably dienogest, chlormadinone acetate, or levonorgestrel in combination
with estrogens such as, for example, ethinylestradiol, 17 β -estradiol, or estradiol valerate and one or more pharmaceutically tolerable
excipients/carriers, which create a lactose-free oral contraceptive. The invention proposes a possibility for improving the prophylaxis
of lactose intolerance in a possibly contributing factor, also with regard to expensive examinations of lactose intolerance. The
invention is also suitable for long-term use.

(57) Zusammenfassung: Gestagene, bevorzugt Dienogest, Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel in Kombination mit Estroge-
nen, wie beispielsweise Ethinylestradiol, 17 β -estradiol oder Estradiolvalerat und einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren
Hilfsstoffen/ Trägern realisieren eine laktosefreie orale Kontrazeption. Es wird eine Möglichkeit zur Verbesserung der Prophylaxe
der Laktoseintoleranz in einem eventuell beitragenden Faktor gegeben, auch im Hinblick auf aufwendige Untersuchungen zur Lak-
toseintoleranz. Die Erfindung ist auch zur Langzeitanwendung geeignet.

WO 2009/059690 A1

Verwendung eines Gestagens in Kombination mit einem Estrogen und einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/ Trägern zur laktosefreien oralen Kontrazeption

5 Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Gestagens in Kombination mit einem Estrogen und einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/ Trägern zur Herstellung eines einphasischen pharmazeutischen Präparates zur laktosefreien oralen Kontrazeption. Es wird eine Möglichkeit zur Verbesserung der Prophylaxe der Laktoseintoleranz in einem eventuell beiträgenden Faktor gegeben, auch im Hinblick auf aufwendige Untersuchungen zur Laktoseintoleranz.

Stand der Technik

Laktoseintoleranz, bezeichnet auch als Milchzuckerunverträglichkeit, ist eine Erkrankung, die primär bei ca. 10 Mio. Menschen in Deutschland vorkommt. Typische Beschwerdebilder der Laktoseintoleranz sind je nach Schweregrad Bauchschmerzen, Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit und Durchfall. Man unterscheidet grundsätzlich in genetisch bedingter Laktoseintoleranz, beispielsweise durch angeborenen Enzymdefekt, oder erworbener Laktoseintoleranz, deren Ursache noch weitgehend unbekannt ist. Zur Diagnose der Laktoseintoleranz muss ein H₂-Atemtest bzw. eine Dünndarmbiopsie durchgeführt werden. Laktose, ein Disaccharid und das Kohlehydrat der Milch, wird mittels Laktase im Dünndarm in die Einzelzucker gespalten, danach in der Mukosazelle aufgenommen und im Blut weitertransportiert. Gelangt nun der Milchzucker auf Grund fehlender Laktase oder deren verminderten Aktivität ungespalten bzw. teilweise ungespalten in den Dickdarm, so wird der Milchzucker hier durch die angesiedelten Bakterien zu Milch- und Essigsäure, Kohlendioxid, Wasserstoff und Methan zersetzt. In Folge entsteht ein osmotischer Druck, welcher eine verstärkte Darmperistaltik mit Durchfall bewirkt. Gleichzeitig führen die entstandenen Gase im Darm zu Blähungen oder Krämpfen. Je nach Schweregrad der Laktoseintoleranz wird den Betroffenen eine laktosefreie bzw. laktosearme Ernährung (< 3mg Laktose/Tag) angeraten. Der gesunde Erwachsene nimmt täglich 20 bis 30 g Laktose in einer vollwertigen Nahrung auf. 100 g Kuhmilch entsprechen ca. 5 g Laktose. Auch verschiedene Brotsorten und Backwaren, Wurstsorten, Butter

und Margarine, Schokolade und Süßstofftabletten enthalten technologisch bedingt Laktose.

Therapieempfehlungen sind auch laktasehaltige Enzympräparate, welche gleichzeitig mit der Nahrungsaufnahme einzunehmen sind, um die Milchezuckerspaltung anzuregen.

US 6,881,428 offenbart die Herstellung laktosefreier Milch, wobei der Milch ein Enzym (Laktase) zugesetzt wird.

Aus der pharmazeutischen Technologie ist bekannt, orale Kontrazeptiva (OC) ausschließlich auf Laktosebasis herzustellen. Laktose als Füllstoff in den Formulierungen besitzt aufgrund seiner herausragenden Eigenschaften besondere Eignung. Die entstehenden Formulierungen zeichnen sich durch Festigkeit, guten Zerfall und gute Stabilität aus. Die Steroidhormone, einzeln oder in Kombination sind in einem Laktosegranulat sehr günstig auf die einzelnen Korngrößenklassen verteilt. Entmischungen des Granulats, die sich in einer ungenügenden Gleichverteilung im Gehalt der Wirkstoffe in den Tablettenkernen bemerkbar machen würden, sind hier kaum bekannt. Man kann davon ausgehen, dass bei einem OC auf Laktosebasis auch im sehr niedrigen Dosisbereich (mindestens 15 µg Ethinylestradiol pro Einheit) der Wirkstoff gleichmäßig verteilt vorliegt. Laktose selbst lässt sich gut granulieren und das Granulat problemlos zu Tabletten verarbeiten. Eine Direkttablettierung, die mit spezieller Laktose denkbar wäre, wird bisher aufgrund von Gehalts-

ungleichförmigkeiten der Wirkstoffe in den einzelnen Formulierungen nicht in Erwägung gezogen und nicht in der Praxis angewendet. Bisher werden OC mit geringer Wirkstoffdosierung durch Granulierung, anschließende Tablettierung und in den meisten Fällen durch einen Umhüllungsprozess hergestellt.

WO 2005030175 offenbart eine Zusammensetzung mit Norethisteronacetat und Estradiol und Cellulosebindern, wobei die als Beispiel ausgewiesene pharmazeutische Zusammensetzung zu 45 % Laktose enthält.

WO 2005030176 offenbart eine Zusammensetzung mit Gestagenen und Cellulosebindern, wobei die als Beispiel ausgewiesene pharmazeutische Zusammensetzung ebenfalls Norethisteronacetat und Estradiol auch zu 45 % Laktose enthält.

Darstellung der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Möglichkeit zu finden, für Patientinnen mit Laktoseintoleranz bzw. für Frauen, welche bisher ihre Laktoseintoleranz noch nicht erkannt haben, ein orales Kontrazeptivum zu realisieren.

Damit soll gleichzeitig eine Möglichkeit zur Verbesserung der Prophylaxe der Laktoseintoleranz in einem eventuell beitragenden Faktor gegeben werden, auch im Hinblick auf aufwendige Untersuchungen zur Laktoseintoleranz.

Es wurde nun gefunden, dass die Aufgabe erfindungsgemäß gelöst wird durch die Verwendung in Kombination mit Estrogenen und einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/ Trägern zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur laktosefreien oralen Kontrazeption. Vorzugsweise werden als Gestagen Dienogest in der Dosierung von 2.0 mg oder 1.5 mg oder Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel in äquivalenter Dosierung und als Estrogen Ethinylestradiol in der Dosierung von 0.030 mg oder 0.020 mg oder 0.015 mg oder Estradiol oder Estradiolvalerat in äquivalenter Dosis verwendet. Das Ethinylestradiol kann auch als Clathrat vorliegen.

Es sind auch weitere Gestagene in der erfindungsgemäßen Lösung denkbar.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen laktosefreien oralen Kontrazeptiva erfolgt auf Cellulosebasis. Die Formulierungen werden durch Granulierung, Tablettierung oder oft durch Überziehen hergestellt.

Eine bisher nicht praktizierte Herstellungsweise für niedrig dosierte OC's ist die Anwendung von Cellulosen als Füllstoff und die Granulierung der Wirkstoffe mit Bindemitteln. Als Bindemittel wird vorzugsweise Hydroxypropylcellulose (HPC) 1 bis 5% bezogen auf die Kernmasse eingesetzt. Aber auch Hypromellose oder Maltodextrin oder Gelatine oder Stärkekleister können als Bindemittel verwendet werden. Dies wurde bisher nicht in Erwägung gezogen, da bei den im Korngrößenspektrum sehr begrenzten Cellulosen vor allem Probleme bei der Wirkstoffverteilung auftraten.

Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß auch dadurch gelöst, dass durch Auswahl und ggf. Kombination verschiedener Arten mikrokristalliner Cellulose (MCC), die sich in Schüttdichte, Partikelgröße und Feuchtigkeit unterscheiden wie Avicel PH 101 oder Avicel PH 102 oder Avicel PH 112 oder

Kombinationen aus MCC und dibasisches Calciumphosphat oder Mannitol bei gleichzeitiger optimaler Wahl des Verhältnisses Bindemittel zur Gesamtmasse der Formulierung (1-5% zu 100%) überraschenderweise eine Gleichverteilung der meist sehr niedrig dosierten Gestagene und Estrogene in den einzelnen Granulatfraktionen und folgend in der Tablette erzielt wurde. Im Fall des besonders niedrig dosierten EE (minimal sind zur Zeit 15 µg pro Tablette möglich) kann der Wirkstoff zur besseren Verteilung als ethanolische Ethinylestradiol-Lösung während des Granulierprozesses in das Wirbelbett gesprüht werden.

Die Aufgabe wird auch durch das Verfahren zur Herstellung eines einphasischen pharmazeutischen Präparates zur laktosefreien oralen Kontrazeption gelöst, wobei eine Kombination von einem Gestagen und einem Estrogen zu nx21 täglichen Dosiseinheiten mit nachfolgend nach nx21 maximal 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltige Dosiseinheiten verwendet wird und wobei n gleich 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, und 17 ist. Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Ansprüchen 18 bis 27 aufgezeigt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Wirkstoffkombination:

2.0 mg Dienogest (DNG)/ 0.030 mg Ethinylestradiol (EE)

Beispiel 2

Wirkstoffkombination:

2.0 mg Chlormadinonacetat (CMA)/ 0.030 mg EE

Beispiel 3

Wirkstoffkombination:

0.125 mg Levonorgestrel (LNG)/ 0.030 mg EE

Beispiel 4

1.5 mg DNG/ 0.015 mg EE, davon 0.825 mg DNG und 0.015 mg EE als Filmbestandteil

Die detaillierte Zusammensetzung der Ausführungsbeispiele ist in Tabelle 1 beschrieben.

In Tabelle 2 ist der Vergleich verschiedener Celluloserezepturen hinsichtlich Wirkstoffverteilung im Granulat und Tablettenkernen in Abhängigkeit vom Cellulosityp und Menge Bindemittel beschrieben.

Gleichverteilung der Wirkstoffe wird über die Bestimmung der Wirkstoffgehalte in den einzelnen Siebfraktionen (Feinkorn, Mittelkorn, Grobkorn) und über die Bestimmung des CUT der Tablettenkerne über den Tablet-
tierprozess (Anfang, Mitte, Ende) angegeben.

5 Figur 1 zeigt die Freisetzungsdigramme der cellulosehaltigen Kombination (2.0 mg DNG und 0.30 mg EE) im Vergleich zur laktosehaltigen Kombination (2.0 mg DNG und 0.030 mg EE), wie mit dem Dissolutiontest in der Freisetzungssapparatur: Paddle unter Verwendung von Wasser mit 37 °C als
10 Dissolutionmedium und 100 U/Min als Rührgeschwindigkeit bestimmt. Es ist ersichtlich, dass die laktosefreie, cellulosehaltigen Wirkstoffkombination in gleicher Art freisetzt wie die laktosehaltigen Wirkstoffkombination.

 Figur 2 zeigt die Freisetzungsdigramme der cellulosehaltigen Kombination (2.0 mg CMA und 0.30 mg EE) im Vergleich zur laktosehaltigen Kombination (2.0 mg CMA und 0.030 mg EE), wie mit dem Dissolutiontest in der
15 Freisetzungssapparatur: Paddle unter Verwendung von Natriumdodecylsulfat mit 37 °C als Dissolutionmedium und 75 U/Min als Rührgeschwindigkeit bestimmt. Es ist ersichtlich, dass die laktosefreie, cellulosehaltigen Wirkstoffkombination in gleicher Art freisetzt wie die laktosehaltigen Wirkstoffkombi-
20 nation.

20

25

30

Formulierung (Kern)	1	2	3	4 (MR)*
Wirkstoff	2 mg DNG 0,03 mg EE	2 mg CMA 0,03 mg EE	0,125 mg LNG 0,03 mg EE	0,675 mg DNG
Füllstoff	43,52 mg MCC	43,52 mg MCC	45,395 mg MCC	58,425 mg MCC
Matrixbildner	-----	-----	-----	9 mg Hypromellose
Sprengmittel	1,95 mg Croscarmellose Natrium	1,95 mg Croscarmellose Natrium	1,95 mg Croscarmellose Natrium	15 mg Maisstärke
Bindemittel	2 mg Hydroxypropylcellulose	2 mg Hydroxypropylcellulose	2 mg Hydroxypropylcellulose	6 mg Maltodextrin
Gleitmittel	0,5 mg Magnesiumstearat	0,5 mg Magnesiumstearat	0,5 mg Magnesiumstearat	0,9 mg Magnesiumstearat

*0,825 mg DNG und 0,015 mg EE werden zusätzlich als Filmbestandteile in einer Wirkstoffschicht aufgebracht

Tabelle 1

5

		Charg.-Nr. 550907	Charg.-Nr. 621007	Charg.-Nr. 631007
Zusammensetzung		CMA 2 mg EE 0,03 mg Avicel PH 102 44,52 mg HPC 1 mg Croscarmellose Na 1,95 mg Mg-sterat 0,5 mg	CMA 2 mg EE 0,03 mg Avicel PH 102 28,52 mg Avicel PH 112 15 mg HPC 2 mg Croscarmellose Na 1,95 mg Mg-sterat 0,5 mg	CMA 2 mg EE 0,03 mg Avicel PH 101 36,02 mg Avicel PH 112 7,5 mg HPC 2 mg Croscarmellose Na 1,95 mg Mg-sterat 0,5 mg
Verteilung Siebfractionen	Feinkorn	CMA 125% EE 148 %	CMA 90,5% EE 104,9 %	CMA 99,4% EE 107,7 %
	Mittelkorn	CMA 92% EE 93%	CMA 114,9% EE 118,5%	CMA 97,3% EE 96,9%
	Grobkorn	CMA 79 % EE 52 %	CMA 125,9 % EE 116 %	CMA 111,9% EE 102,5 %
CUT Kerne (AV-Wert) Soll: < 15	Anfang	CMA 2,75 EE 3,78	CMA 3,89 EE 4,20	CMA 2,27 EE 9,65
	Mitte	CMA 4,59 EE 5,33	CMA 7,15 EE 8,59	CMA 3,74 EE 3,01
	Ende	CMA 4,68 EE 4,62	CMA 3,58 EE 6,71	CMA 7,12 EE 9,24

Tabelle 2

Ansprüche

1. Verwendung eines Gestagens in Kombination mit einem Estrogen und einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/ Trägern zur Herstellung eines einphasischen pharmazeutischen Präparates zur laktosefreien oralen Kontrazeption.
5
2. Verwendung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die Gestagenkomponente 17α -Cyanomethyl- 17β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest), Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, dass die
10 Estrogenkomponente ein synthetisches Estrogen oder ein natürliches Estrogen bzw. dessen Ester ist.
4. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das synthetische Estrogen Ethinylestradiol und das natürliche Estrogen 17β -Estradiol (Estradiol) oder Estradiolvalerat ist.
- 15 5. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Gestagendosis gleich oder kleiner 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel beträgt.
6. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet,
20 dass die tägliche Gestagendosis 2 mg oder 1.5 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel beträgt.
7. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Estrogendosis gleich oder kleiner 0.030 mg Ethinylestradiol oder eine äquivalente Menge an Estradiol oder Estradiolvalerat
25 beträgt.
8. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Estrogendosis 0.030 mg oder 0.020 mg oder 0.015 mg Ethinylestradiol oder eine äquivalente Menge an Estradiol oder Estradiolvalerat beträgt.
- 30 9. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat hergestellt wird für die Anwendung von mindestens 21 täglichen Dosiseinheiten und von maximal 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltigen Dosiseinheiten des pharmazeutischen Präparates mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren
35 Hilfsstoffen/ Trägern.

10. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat hergestellt wird für die Anwendung in 21, 22, 23, 24 oder 25 Tagesdosiseinheiten des pharmazeutischen Präparates und in 7, 6, 5, 4 oder 5 einnahmefreien oder placebohaltigen Tagesdosiseinheiten, so dass die Gesamtzahl an Zyklustagen 28 beträgt.

11. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat hergestellt wird für die Anwendung von mindestens $nx21$ täglichen Dosiseinheiten des pharmazeutischen Präparates mit n gleich 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, und 17 und von maximal 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltigen Dosiseinheiten.

12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat hergestellt wird für die Anwendung von 3, 4, 5, 6 oder 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltigen Dosiseinheiten.

13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat hergestellt wird für die Anwendung in 84 Tagesdosiseinheiten mit der Kombination von Gestagen und Estrogen und in 7 einnahmefreien oder placebohaltigen Tagesdosiseinheiten, so dass die Gesamtzahl an Zyklustagen pro Jahr $4x(nx21plus 7)$ mit n gleich 4 ist.

14. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat in Form von Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln oder Pulvern vorliegt.

15. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneiform eine Filmtablette darstellt, bestehend aus einem Tablettenkern mit einem retardierend freizusetzenden anteiligem Gehalt zum Gesamtgehalt an Gestagen und einem Filmüberzug mit einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden anteiligen Gehalt zum Gesamtgehalt an Gestagen und einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden Gesamtgehalt an Estrogen.

16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 10%, vorzugsweise 30% an Gestagen retardiert nach größer 30 Minuten aus dem Tablettenkern herausgelöst werden, wie mit dem Dissolutionstest unter Verwendung von Wasser mit 37 °C als Dissolutionmedium und 50 U/Min als Rührgeschwindigkeit bestimmt.

17. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Gestagen Dienogest oder Chlormadinonacetat und das Estrogen Ethinylestradiol ist.

18. Verfahren zur Herstellung eines einphasischen pharmazeutischen Präparates zur laktosefreien oralen Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, dass

eine Kombination von einem Gestagen und einem Estrogen zu nx21 täglichen Dosiseinheiten mit nachfolgend nach nx21 maximal 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltige Dosiseinheiten verwendet wird und wobei n gleich 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, und 17 ist.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Gestagenkomponente 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest), Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel ist.

20. Verfahren nach den Ansprüchen 18 und 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Estrogenkomponente ein synthetisches Estrogen oder ein natürliches Estrogen bzw. dessen Ester ist.

21. Verfahren nach den Ansprüchen 18, bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das synthetische Estrogen Ethinylestradiol und das natürliche Estrogen 17 β -Estradiol (Estradiol) oder Estradiolvalerat ist.

22. Verfahren nach den Ansprüchen 18, bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Gestagendosis gleich oder kleiner 2 mg Dienogest

oder eine äquivalente Menge an Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel beträgt.

23. Verfahren nach den Ansprüchen 18 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Gestagendosis 2 mg oder 1.5 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel beträgt.

24. Verfahren nach den Ansprüchen 18 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Estrogendosis gleich oder kleiner 0.030 mg Ethinylestradiol oder eine äquivalente Menge an Estradiol oder Estradiolvalerat beträgt.

25. Verfahren nach den Ansprüchen 18 bis 24,

dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Estrogendosis 0.030 mg oder

0.020 mg oder 0.015 mg Ethinylestradiol oder eine äquivalente Menge an Estradiol oder Estradiolvalerat beträgt.

26. Verfahren nach Anspruch 18 bis 25,

dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneiform des einphasischen pharmazeutischen Präparates eine Filmtablette darstellt, bestehend aus einem Tablettenkern mit einem retardierend freizusetzenden anteiligem Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest oder Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel und einem Filmüberzug mit einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden anteiligem Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest oder Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel und einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden Gesamtgehalt an Ethinylestradiol oder Estradiolvalerat.

27. Verfahren nach den Ansprüchen 18 bis 26,

dadurch gekennzeichnet, dass aus der Arzneiform mindestens 10 %, vorzugsweise 30 % an Dienogest retardiert nach größer 30 Minuten aus dem Tablettenkern heraus gelöst werden, wie mit dem Dissolutionstest unter Verwendung von Wasser mit 37 °C als Dissolutionmedium und 50 U/Min als Rührgeschwindigkeit bestimmt.

20

25

30

35

1/2

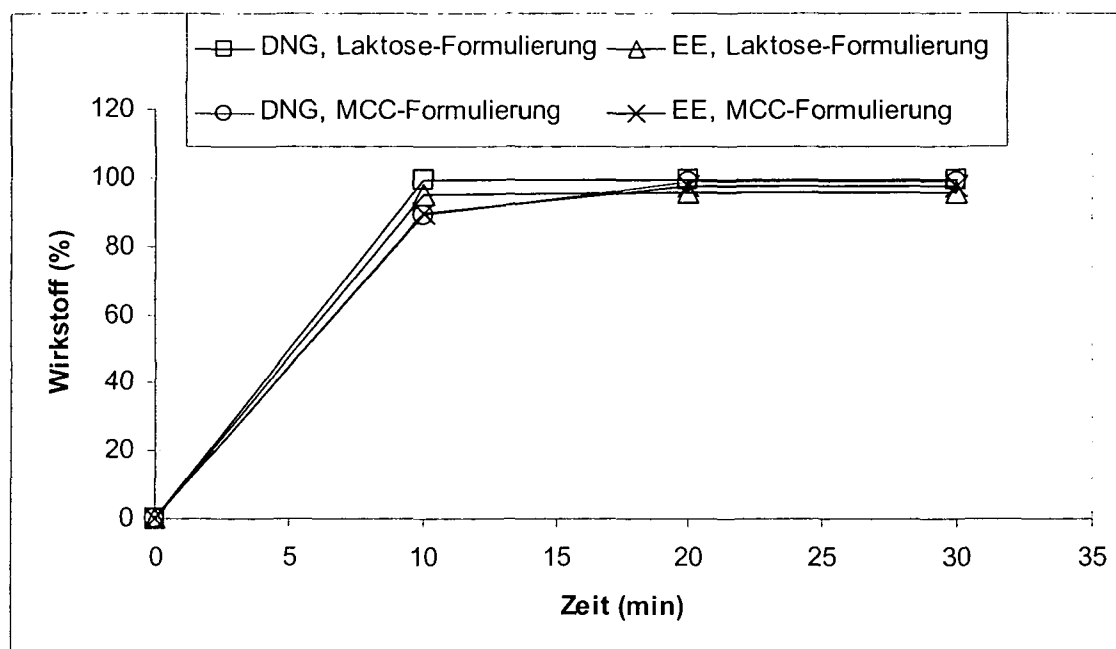


Fig. 1

2/2

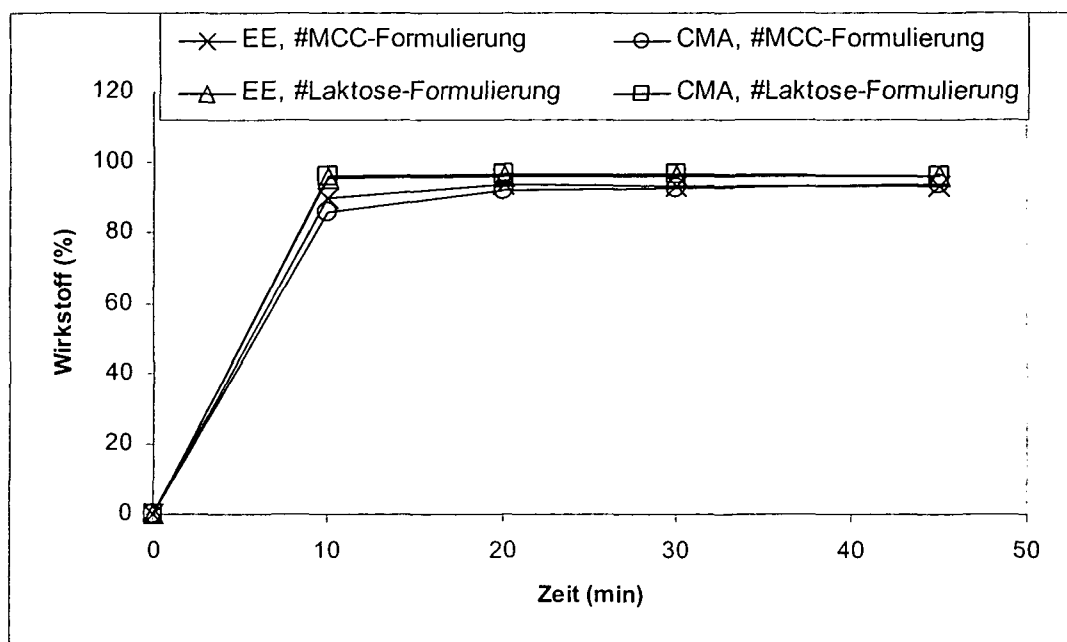


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/008900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/565 A61K31/57 A61P15/16

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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/042110 A (SCHERING AG [DE]; HUEBLER DORIS [DE]; FRICKE SABINE [DE]) 19 April 2007 (2007-04-19) the whole document	1-27
Y	EP 1 690 543 A (SCHERING AG [DE]) 16 August 2006 (2006-08-16) the whole document	1-16
X	WO 02/19971 A (JENAPHARM GMBH [DE]; MENZENBACH BERND [DE]; ELGER WALTER [DE]; DROESCH) 14 March 2002 (2002-03-14)	1,3,4
Y	abstract	1-27
X	WO 2005/100376 A (SCHERING AG [DE]; BOTHE ULRICH [DE]; MENZENBACH BERND [DE]; DROESCHER) 27 October 2005 (2005-10-27)	1,3,4
Y	abstract	1-27
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 Januar 2009

Date of mailing of the international search report

05/02/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zimmer, Barbara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/008900

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/115351 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; KLOSE JANINE [DE]; BARTHOLOMAEUS JOHANNES [DE];) 8 December 2005 (2005-12-08) the whole document -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/008900

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007042110	A	19-04-2007	AR 056581 A1 UY 29860 A1	10-10-2007 31-05-2007
EP 1690543	A	16-08-2006	AR 053545 A1 AU 2006215818 A1 CA 2590004 A1 CN 101119732 A WO 2006087173 A1 JP 2008527018 T KR 20070086380 A	09-05-2007 24-08-2006 24-08-2006 06-02-2008 24-08-2006 24-07-2008 27-08-2007
WO 0219971	A	14-03-2002	AT 319733 T AU 1047002 A AU 2002210470 B2 BG 107594 A BR 0113618 A CA 2421302 A1 CN 1452628 A DE 10043846 A1 DK 1423407 T3 EE 200300087 A EP 1423407 A1 ES 2260294 T3 HK 1060135 A1 HR 20030256 A2 HU 0300936 A2 JP 2004513084 T MX PA03001912 A NO 20030989 A NZ 524485 A PL 360669 A1 PT 1423407 T SK 2442003 A3 UA 74592 C2 YU 16403 A ZA 200301715 A	15-03-2006 22-03-2002 20-07-2006 30-09-2003 15-07-2003 03-03-2003 29-10-2003 04-04-2002 03-07-2006 15-02-2005 02-06-2004 01-11-2006 12-01-2007 31-10-2005 28-11-2003 30-04-2004 08-07-2004 02-05-2003 25-11-2005 20-09-2004 31-07-2006 05-08-2003 16-06-2003 25-05-2006 13-08-2004
WO 2005100376	A	27-10-2005	AR 048829 A1 DE 102004019406 A1 EP 1737880 A1 JP 2007532688 T SV 2006002086 A UY 28857 A1	31-05-2006 03-11-2005 03-01-2007 15-11-2007 15-02-2006 30-11-2005
WO 2005115351	A	08-12-2005	AR 049197 A1 DE 102004026670 A1 EP 1753408 A1 US 2005267084 A1	05-07-2006 15-12-2005 21-02-2007 01-12-2005

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K31/565 A61K31/57 A61P15/16

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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2007/042110 A (SCHERING AG [DE]; HUEBLER DORIS [DE]; FRICKE SABINE [DE]) 19. April 2007 (2007-04-19) das ganze Dokument	1-27
Y	EP 1 690 543 A (SCHERING AG [DE]) 16. August 2006 (2006-08-16) das ganze Dokument	1-16
X	WO 02/19971 A (JENAPHARM GMBH [DE]; MENZENBACH BERND [DE]; ELGER WALTER [DE]; DROESCH) 14. März 2002 (2002-03-14)	1,3,4
Y	Zusammenfassung	1-27
X	WO 2005/100376 A (SCHERING AG [DE]; BOTHE ULRICH [DE]; MENZENBACH BERND [DE]; DROESCHER) 27. Oktober 2005 (2005-10-27)	1,3,4
Y	Zusammenfassung	1-27
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



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

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Januar 2009

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/02/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zimmer, Barbara

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2005/115351 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; KLOSE JANINE [DE]; BARTHOLOMAEUS JOHANNES [DE];) 8. Dezember 2005 (2005-12-08) das ganze Dokument -----	1-27

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/008900

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007042110 A	19-04-2007	AR 056581 A1 UY 29860 A1	10-10-2007 31-05-2007
EP 1690543 A	16-08-2006	AR 053545 A1 AU 2006215818 A1 CA 2590004 A1 CN 101119732 A WO 2006087173 A1 JP 2008527018 T KR 20070086380 A	09-05-2007 24-08-2006 24-08-2006 06-02-2008 24-08-2006 24-07-2008 27-08-2007
WO 0219971 A	14-03-2002	AT 319733 T AU 1047002 A AU 2002210470 B2 BG 107594 A BR 0113618 A CA 2421302 A1 CN 1452628 A DE 10043846 A1 DK 1423407 T3 EE 200300087 A EP 1423407 A1 ES 2260294 T3 HK 1060135 A1 HR 20030256 A2 HU 0300936 A2 JP 2004513084 T MX PA03001912 A NO 20030989 A NZ 524485 A PL 360669 A1 PT 1423407 T SK 2442003 A3 UA 74592 C2 YU 16403 A ZA 200301715 A	15-03-2006 22-03-2002 20-07-2006 30-09-2003 15-07-2003 03-03-2003 29-10-2003 04-04-2002 03-07-2006 15-02-2005 02-06-2004 01-11-2006 12-01-2007 31-10-2005 28-11-2003 30-04-2004 08-07-2004 02-05-2003 25-11-2005 20-09-2004 31-07-2006 05-08-2003 16-06-2003 25-05-2006 13-08-2004
WO 2005100376 A	27-10-2005	AR 048829 A1 DE 102004019406 A1 EP 1737880 A1 JP 2007532688 T SV 2006002086 A UY 28857 A1	31-05-2006 03-11-2005 03-01-2007 15-11-2007 15-02-2006 30-11-2005
WO 2005115351 A	08-12-2005	AR 049197 A1 DE 102004026670 A1 EP 1753408 A1 US 2005267084 A1	05-07-2006 15-12-2005 21-02-2007 01-12-2005