

(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
23. April 2009 (23.04.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/049813 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/008515

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Oktober 2008 (09.10.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
60/979,210 11. Oktober 2007 (11.10.2007) US

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MITTMANN, Katrin [DE/DE]; Mittelstrasse 11, 07745 Jena (DE).

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

(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).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

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

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING A MONOPHASIC PHARMACEUTICAL PRODUCT FOR LIMITING/REDUCING THE RISK OF DEEP VEIN THROMBOSIS UNITED WITH ORAL CONTRACEPTION

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES EINPHASISCHEN PHARMAZEUTISCHEN PRÄPARATES ZUR BEGRENZUNG/MINDERUNG DES RISIKOS EINER TIEFEN-VEINEN-THROMBOSE IN EINHEIT MIT EINER ORALEN KONTRAZEPTION

(57) Abstract: Monophasic oral contraceptives comprising a combination of 2.0 mg of dienogest and 0.030 mg of ethinylestradiol or 2.0 mg of dienogest and 0.020 mg of ethinylestradiol for nx21 daily dose units with subsequent, after nx21, use of a maximum of 7 daily intake-free or placebo-containing dose units, where n is equal to 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, and 17, achieve a limitation/reduction of the risk of deep vein thrombosis united with oral contraception. A suitable contraceptive composition with prolonged intake time of the hormone-containing daily dose units is provided and, despite the prolonged intake time, keeps the risk of deep vein thrombosis at the same level as with corresponding conventional oral contraceptives and thus within acceptable limits.

(57) Zusammenfassung: Einphasische orale Kontrazeptiva, enthaltend eine Kombination von 2.0 mg Dienogest und 0.030 mg Ethinylestradiol oder 2.0 mg Dienogest und 0.020 mg Ethinylestradiol zu nx21 täglichen Dosiseinheiten mit nachfolgend nach nx21 maximal 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltige Dosiseinheiten verwendet, wobei n gleich 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, und 17 ist, realisieren eine Begrenzung/Verminderung des Risikos einer Tiefen-Venen-Thrombose in Einheit mit einer oralen Kontrazeption. Es wird ein geeignetes kontrazeptives Mittel mit verlängerter Einnahmezeit der hormonhaltigen Tagesdosiseinheiten bereit gestellt, welches trotz der verlängerten Einnahmezeit das Risiko einer Tiefen-Venen-Thrombose auf dem gleichen Niveau wie beim entsprechenden konventionellen oralen Kontrazeptivum hält und damit im vertretbaren Rahmen gestaltet.



WO 2009/049813 A2

Verfahren zur Herstellung eines einphasischen pharmazeutischen Präparates zur Begrenzung/Minderung des Risikos einer Tiefen-Venen-Thrombose in Einheit mit einer oralen Kontrazeption

5 Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines einphasischen pharmazeutischen Präparates zur Begrenzung/Verminde-
10 rung des Risikos einer Tiefen-Venen-Thrombose in Einheit mit einer oralen Kontrazeption. Es wird eine kontrazeptive Kombination mit 2.0 mg 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest) und 0.030 mg 17 α -Ethinylestradiol (Ethinylestradiol) oder 2.0 mg Dienogest und 0.020 mg Ethinylestradiol zu
15 nx21 täglichen Dosiseinheiten mit nachfolgend nach nx21 maximal 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltige Dosiseinheiten verwendet, wobei n gleich 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, und 17 ist.

15 Stand der Technik

Es ist bekannt, dass orale Kontrazeptiva das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen auf das 3- bis 4-fache erhöhen können (Birkhäuser, M et al: Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption – 34. Arbeitstreffen des „Züricher Gesprächskreises“, April 2005, Gyn. Geburtshilf.
20 Rundsch 2006; 46:58-63).

Venöse Thromboembolien kommen bei jungen Frauen eher selten vor. Für unter 45-jährige, die keine oralen Kontrazeptiva anwenden, wird mit 5 bis 10 Ereignissen pro 100.000 Frauenjahre gerechnet. In Die Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöht das Risiko (Birkhäuser, M et al: Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption – 34. Arbeitstreffen des „Züricher Gesprächskreises“, April 2005, Gyn. Geburtshilf. Rundsch 2006; 46:58-63). Es wurde ferner
25 festgestellt, dass das Risiko von der Dosis Ethinylestradiol abhängt, und diverse Beobachtungsstudien ließen erkennen, dass orale Kontrazeptiva, die Progestogene der sogenannten dritten Generation enthalten, wie Desogestrel und Gestoden, mit einem höheren Risiko assoziiert sein könnten als orale
30 Kontrazeptiva mit Progestogenen der sogenannten Zweitgeneration, wie Levonorgestrel (Weiss, G: Risk of venous thromboembolism with third-generation oral contraceptives: A review, Am J Obstet Gynecol, 1999: 180: 295-301).

35 Das relative Risiko einer Tiefen-Venen-Thrombose (TVT) nimmt besonders in den ersten Monaten der Anwendung oraler konventioneller Kontrazeptiva (21-tägige Anwendungszeit hormoneller Tagesdosiseinheiten) zu und deu

tet darauf hin, dass Veranlagung und Risikofaktoren eine wichtige Rolle spielen. Da jedoch TVT bei jungen Frauen nur selten auftritt, können hinreichend zuverlässige epidemiologische Ergebnisse nicht erwartet werden, bevor neue
5 Präparate von einer großen Zahl von Frauen ausreichend lange angewendet wurden. Als Ersatz fordern die Zulassungsbehörden kontrollierte Studien über die Wirkung neuer oraler Kontrazeptiva oder Einnahmeschemata auf die Haemostaseparameter. Die meisten Haemostasefaktoren werden in der Leber
10 gebildet und könnten von oralen Kontrazeptiva modifiziert werden. Dies wird hauptsächlich durch Ethinylestradiol beeinflusst, während Progestogene die östrogene Wirkung teilweise abschwächen könnten. Aus diesem Grund hängen die Wirkungen vieler Haemostase-Variablen von der Ethinylestradiol-Dosis ab, und die verschiedenen Progestogene könnten sich bezüglich ihrer modifizierenden Wirkung auf die östrogenabhängigen Haemostaseparameter
15 unterscheiden. Progestogene sind keine homogene Klasse von Hormonen, sondern differieren in ihrem hormonellen Aktivitätsmuster. Hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Koagulation und Fibrinolyse könnten Progestogene mit androgenen Eigenschaften wie Levonorgestrel die Wirkung von Ethinylestradiol auf einige Haemostasefaktoren behindern, während Progestogene ohne androgene Aktivität, z.B. Chlormadinonacetat oder Cyproteronacetat, keinen
20 Einfluss haben. Ungeachtet ihrer Wirkung auf die Haemostase können Ethinylestradiol und die verschiedenen Progestogene jedoch die Funktion des Endothels und der glatten Muskelzellen direkt beeinflussen. Ein Beispiel dafür sind bestimmte Progestogene wie Medroxyprogesteronacetat, Gestoden
25 oder 3-Keto-Desogestrel, die den Thrombinrezeptor und Gewebefaktor und damit die prokoagulatorische Aktivität in der Gefäßwand hochregulieren können. Dies ist wahrscheinlich auf ihre eigene glukokortikoide Wirkung zurückzuführen.

Obwohl orale Kontrazeptiva die meisten Haemostasefaktoren beeinflussen können, fehlt eine plausible biologische Erklärung für das erhöhte Risiko
30 thromboembolischer Erkrankungen, da einige Veränderungen prothrombotisch sind und andere wiederum als antithrombotisch angesehen werden können. Allerdings gibt es Erkenntnisse, die eine Verbindung zwischen den Besonderheiten der Haemostase und dem erhöhten Thromboserisiko offenlegen
35 könnten. Der Anstieg von Faktor VII und Faktor VIII und die Reduzierung von Antithrombin und Protein S, die während der Einnahme von oralen Kontrazeptiva beobachtet werden, war bei den Frauen, bei denen während der Anwen

5 dung oraler Kontrazeptiva TVT auftrat, ausgeprägter. Die gewebefaktorinduzierte Thrombinbildung ist durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva bei Frauen mit Thrombose in der Vorgeschichte deutlich verstärkt, was auf
10 prothrombotische Anomalien hindeutet. Es wurde in der Literatur angeführt, dass die Aktivierung prokoagulatorischer Faktoren durch orale Kontrazeptiva durch eine erhöhte fibrinolytische Aktivität ausgeglichen werden könnte. Andererseits könnte dem erhöhten fibrinolytischen Potential entgegengewirkt werden, und zwar durch eine stärkere Resistenz gegenüber der Gerinnselauflösung durch den thrombinaktivierbaren Fibrinolyseinhibitor (TAFI), der durch orale Kontrazeptiva erhöht wird, insbesondere durch solche, die Progestogene der dritten Generation enthalten.

15 Es bleibt die Frage, ob zwischen dem niedrigeren TVT-Risiko bei Frauen, welche orale Kontrazeptiva anwenden, die Levonorgestrel enthalten, im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva, die Gestoden, Desogestrel oder Cyproteronacetat enthalten, und den ausgeprägteren östrogeninduzierten Veränderungen der Haemostaseparameter eine kausale Verbindung besteht. Es wird diskutiert, dass die „Östrogenität“ der Präparate, gemessen an der Steigerung der hepatischen Produktion des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG), ein Maß für das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen
20 sein könnte.

25 Das konventionelle Einnahmeschema oraler Kontrazeptiva, welches in der Regel aus 21 Tagen der Anwendung einer Östrogen/Progestogen-Kombination und einem anschließenden hormonfreien Intervall von 7 Tagen besteht, wurde vor ca. 45 Jahren eingeführt und ist immer noch der Standard hormoneller Schwangerschaftsverhütung. Allerdings gibt es keinen medizinischen Grund für die regelmäßige Entzugsblutung, welche mit der raschen Abnahme der Serumkonzentrationen kontrazeptiver Steroide in der pillenfreien Woche einhergeht. Dieses Einnahmeschema wurde gewählt, um den natürlichen Zyklus nachzuahmen und die allgemeine Akzeptanz dieser neuen
30 Kontrazeptionsmethode zu begünstigen.

35 Andererseits sind die regelmäßigen zyklischen Schwankungen in den Serumspiegeln der kontrazeptiv wirkenden Steroide, d.h. ein Anstieg während der ersten Tage der Einnahme bis zum Erreichen eines Fließgleichgewichts gefolgt von einem raschen Abfall auf die Ausgangswerte in der hormonfreien Woche, nicht nur mit Veränderungen in vielen Stoffwechselfparametern, ins

besondere den Leberproteinen, verbunden, sondern auch mit möglichen somatischen und psychischen Beschwerden.

Aus diesem Grund haben Frauen mit zyklusabhängigen Symptomen bzw. menstruationsbedingten Beschwerden das Weglassen des hormonfreien Intervalls und die durchgängige Anwendung oraler Kontrazeptiva über mehrere Wochen oder Monate in Einzelfällen über Jahre hinweg praktiziert. Verschiedene internationale Umfragen haben in der Tat ergeben, dass die Mehrheit der Frauen die verlängerte Einnahme der konventionellen vorzieht.

Um diese Off-Label-Anwendung von oralen Kontrazeptiva durch eine Behandlung mit zugelassenen Einnahmeschemata zu ersetzen, wurden Langzyklus-Präparate entwickelt, die die häufigen Regelblutungen während der konventionellen Anwendung oraler Kontrazeptiva reduzieren sollen.

Viele Vorteile der Langzyklus-Einnahme von oralen Kontrazeptiva sind offensichtlich oder wahrscheinlich, bezüglich der damit verbundenen Risiken liegen jedoch noch keine ausreichenden Daten vor keine Daten vor.

Darstellung der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein geeignetes kontrazeptives Mittel mit verlängerter Einnahmezeit der hormonhaltigen Tagesdosisseinheiten bereit zu stellen, welches trotz der verlängerten Einnahmezeit das Risiko einer Tiefen-Venen-Thrombose für orale Kontrazeptiva im vertretbaren Rahmen gestaltet.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren zur Herstellung eines einphasischen pharmazeutischen Präparates zur Begrenzung/Minderung des Risikos einer Tiefen-Venen-Thrombose in Einheit mit einer oralen Kontrazeption gelöst, welches eine kontrazeptive Kombination mit 2.0 mg 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest) und 0.030 mg 17 α -Ethinylestradiol (Ethinylestradiol) oder 2.0 mg Dienogest und 0.020 mg Ethinylestradiol zu nx21 täglichen Dosisseinheiten mit nachfolgend nach nx21 maximal 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltige Dosisseinheiten verwendet 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 bestehen in den Merkmalen der Patentansprüche 2 und 3.

Die orale Arzneiform kann eine Tablette, eine Tablette mit einem Filmüberzug (Filmtablette) oder eine Tablette mit einer zuckerhaltigen Hülle (Dragee) sein.

Auch sind unter die erfindungsgemäßen peroralen Arzneiformen zu zählen: Hartgelatinekapsel, Weichgelatinekapsel mit öligen oder wässrigen Suspensionen als Füllmasse oder andere perorale Suspensionen. Die Freisetzung der Wirkstoffe, bzw. das Herauslösen dieser aus der Tablettenmarix/
5 Tablettenkern wird mit dem Dissolutionstest unter Verwendung von Wasser mit 37 °C als Dissolutionmedium und 50 U/Min als Rührgeschwindigkeit bestimmt.

Die Bestimmung erfolgt nach Ph.Eur. mittels Blattrührerapparatur unter
10 Verwendung von 1000 ml Wasser.

Ferner wird die Aufgabe durch ein Kit nach Anspruch 4 gelöst.

Das Kit kann außerdem zusätzlich 7, 6, 5, 4 oder 3 einnahmefreie oder placebohaltige Tagesdosiseinheiten enthalten. Diese sind zur Gabe im Anschluss an die Dauer von mindestens $n \times 21$ mit n gleich 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,
15 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, und 17 aufeinander folgenden Tagen bestimmt. Abhängig vom Wunsch der Frau nach kontinuierlicher Regulierung des Blutdrucks und einer kontinuierlichen Kontrazeption verbunden mit dem Bedürfnis nach Blutungsfreiheit über einen größeren Zeitraum kann die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, mit der Kombination von Dienogest und Ethinylestradiol
20 84 betragen, wobei die einnahmefreien oder placebohaltigen Tagesdosiseinheiten 7 betragen, so dass die Gesamtzahl an Zyklustagen pro Jahr $4 \times (n \times 21 + 7)$ mit n gleich 4 ist.

Es ist bekannt, dass der Anstieg von Haemostasefaktoren, wie Faktor VII und Faktor VIII und die Reduzierung von Antithrombin und Protein S, die
25 während der Einnahme von oralen Kontrazeptiva beobachtet werden, bei den Frauen, bei denen während der Anwendung konventioneller oraler Kontrazeptiva TVT auftrat, ausgeprägter ist.

Die nachfolgend aufgeführte Studie vergleicht die zeitabhängigen Veränderungen verschiedener Haemostase-Plasmaparametern während der konventionellen Behandlung mit Ethinylestradiol/Dienogest mit den Veränderungen,
30 die bei Frauen mit Ethinylestradiol/Dienogest-Behandlung im Langzyklus beobachtet wurden.

Für den Fachmann ist zu erwarten, dass die Veränderungen während der ununterbrochenen Behandlung ausgeprägter sein können als bei der konventionellen Einnahme von OK. Bei einem konventionellen oralen Kontrazeptiva-Zyklus nimmt die hepatische Produktion östrogensensitiver Haemostasefaktoren während der ersten Tage der Anwendung entweder zu (z.B. Fibrinogen,

Faktor VII) oder ab (z.B. Antithrombin), bis ein Fließgleichgewicht erreicht wird, welches in dem darauffolgenden hormonfreien Intervall rückläufig ist. Dieses Muster wiederholt sich während aller nachfolgenden Behandlungszyklen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen überraschenderweise eindeutig, dass während der Behandlung mit Ethinylestradiol/Dienogest zu keiner Zeit ein signifikanter Unterschied zwischen der konventionellen und der Langzyklus-Anwendung hinsichtlich der Haemostaseparameter besteht.

Diese Ergebnisse zeigen auf, dass die nach 3 Monaten der Anwendung beobachtete zwischenzeitliche Steigerung der prokoagulatorischen und fibrinolytischen Aktivität sich während der weiteren Behandlung nicht wesentlich änderte. Außerdem zeigen die Ergebnisse, dass ein Fließgleichgewicht der östrogenabhängigen Veränderungen bereits nach 3 Monaten erreicht wird.

Demzufolge lassen die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf schließen, dass es, insoweit die EE/DNG-induzierten Veränderungen der Haemostase als Marker des Risikos venöser thromboembolischer Erkrankungen angesehen werden kann, keinen Grund gibt anzunehmen, dass die Behandlung im Langzyklus verglichen mit der konventionellen Anwendung von EE/DNG ein höheres relatives Risiko aufweist.

Ausführungsbeispiele zur kontrazeptiven Kombination

Beispiel 1

Valette ist ein konventionelles Dragee zur oralen Kontrazeption, enthaltend 0.030 mg Ethinylestradiol und 2.0 mg Dienogest in einem Tablettenkern, der mit einer zuckerhaltigen Hülle überzogen ist.

Beispiel 2

2 mg Dienogest und 0.02 mg Ethinylestradiol, wobei 1 mg Dienogest verzögert und 1 mg Dienogest und 0.02 mg Ethinylestradiol schnell freigesetzt werden.

Das Beispiel beschreibt eine Filmtablette mit Matrixkern. Der Kern der Filmtablette enthält 1 mg Dienogest in einer hydrophilen Erosionsmatrix mit dem Grundbestandteil Metolose. Die Matrix gibt den Wirkstoff Dienogest retardiert frei. Der Kern wurde mit einem schnell löslichen Film überzogen, der 1.0 mg Dienogest und 0.02 mg Ethinylestradiol enthält. Zum Lichtschutz wurde die Filmtablette mit einer weiteren schnell löslichen, Eisenoxidpigmente enthaltenden Farbschicht überzogen.

Zusammensetzung:**Kern****Granulat 1**

Dienogest	1.000 mg
Metolose 90 SH-4000	7.500 mg
Laktose-Monohydrat	21.000 mg
Maisstärke	14.000 mg
Povidon K25 (10% in Ethanol)	1.500 mg

Granulat 2

Laktose-Monohydrat	54.000 mg
Maisstärke	27.100 mg
Maltodextrin (25% in Wasser)	6.900 mg

äußere Phase

Carboxymethylstärke-Natrium	1.500 mg
Magnesiumstearat	1.500 mg

Filmhülle**Film 1 - wirkstoffhaltig**

Dienogest	1.000 mg
Ethinylestra diol	0.020 mg
Methocel 5	2.250 mg
Talkum	0.450 mg
Titandioxid	0.280 mg

Film 2 – Farbschicht

Methocel 5	3.375 mg
Talkum	0.675 mg
Titandioxid	1.875 mg

Eisenoxid, rot 0.075 mg

5 Beispiel 3

Es werden Tabletten mit folgender Zusammensetzung hergestellt:

Kern:

Dienogest	2.000 mg
Ethinylestradiol	0.030 mg
10 Metafolin	0.451 mg
Laktose-Monohydrat	28.720 mg
Maisstärke	15.000 mg
Maltodextrin	3.750 mg
Magnesiumstearat	0.500 mg

15 Als Ethinylestradiol kann auch ein Ethinylestradiol-beta-Cyclodextrin-Komplex eingesetzt werden. Im Falle der Verwendung des Ethinylestradiol-beta-Cyclodextrin-Komplex (1:2) ist maximal bzw. in etwa die zehnfache Menge einzusetzen.

20 Alle Substanzen werden in geeigneter Weise gemischt und granuliert. Es erfolgt das Aufziehen des Metafolin nach Abschluss des Granulationsprozesses, erneutes Mischen, Tablettierung und gegebenenfalls Befilmung.

Untersuchungen zur Wirksamkeit der kontrazeptiven Kombination

Darstellung der Abbildungen

Die Erfindung wird unter Bezugnahme auf die beigefügten Abbildungen ge-
5 nauer beschrieben.

In Fig. 1 ist die Konzentration des prokoagulatorischen Parameters Fibi-
nogen in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer der oralen Kontrazeptiva
aufgezeigt, wobei Kontrollzyklus die Konzentration an Fibrinogen ohne An-
wendung der oralen Kontrazeptiva bedeutet. In der Abbildung stellt das ge-
10 streifte Segment die ununterbrochene Anwendung gleich Langzyklus (84
hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) und das gefüllte Seg-
ment die konventionelle Anwendung (21 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7
hormonfreie Tage) dar.

In Fig. 2 ist die Konzentration des prokoagulatorischen Parameters Fak-
15 tor-VII-Antigen in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer der oralen Kontra-
zeptiva aufgezeigt, wobei Kontrollzyklus die Konzentration an Faktor-VII-
Antigen ohne Anwendung der oralen Kontrazeptiva bedeutet. In der Abbil-
dung stellt das gestreifte Segment die ununterbrochene Anwendung gleich
Langzyklus (84 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) und das
20 gefüllte Segment die konventionelle Anwendung (21 hormonhaltige Tage
EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) dar.

In Fig. 3 ist die Konzentration des prokoagulatorischen Parameters Fak-
tor-VII-Aktivität in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer der oralen
Kontrazeptiva aufgezeigt, wobei Kontrollzyklus die Konzentration an Faktor-
25 VII-Aktivität ohne Anwendung der oralen Kontrazeptiva bedeutet. In der Ab-
bildung stellt das gestreifte Segment die ununterbrochene Anwendung gleich
Langzyklus (84 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) und das
gefüllte Segment die konventionelle Anwendung (21 hormonhaltige Tage
EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) dar.

In Fig. 4 ist die Konzentration des prokoagulatorischen Parameters Fak-
30 tor-VIII-Aktivität in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer der oralen
Kontrazeptiva aufgezeigt, wobei Kontrollzyklus die Konzentration an Faktor-
VIII-Aktivität ohne Anwendung der oralen Kontrazeptiva bedeutet. In der Ab-
bildung stellt das gestreifte Segment die ununterbrochene Anwendung gleich
35 Langzyklus (84 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) und das
gefüllte Segment die konventionelle Anwendung (21 hormonhaltige Tage
EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) dar.

In Fig. 5 ist die Konzentration des antikoagulatorischen Parameters Antithrombin-Aktivität in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer der oralen Kontrazeptiva aufgezeigt, wobei Kontrollzyklus die Konzentration an Antithrombin-Aktivität ohne Anwendung der oralen Kontrazeptiva bedeutet. In der Abbildung stellt das gestreifte Segment die ununterbrochene Anwendung gleich Langzyklus (84 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) und das gefüllte Segment die konventionelle Anwendung (21 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) dar.

In Fig. 6 ist die Konzentration des antikoagulatorischen Parameters Freies Protein S in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer der oralen Kontrazeptiva aufgezeigt, wobei Kontrollzyklus die Konzentration an Freiem Protein S ohne Anwendung der oralen Kontrazeptiva bedeutet. In der Abbildung stellt das gestreifte Segment die ununterbrochene Anwendung gleich Langzyklus (84 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) und das gefüllte Segment die konventionelle Anwendung (21 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) dar.

In Fig. 7 ist die Konzentration des antikoagulatorischen Parameters Protein-C-Aktivität in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer der oralen Kontrazeptiva aufgezeigt, wobei Kontrollzyklus die Konzentration an Protein-C-Aktivität ohne Anwendung der oralen Kontrazeptiva bedeutet. In der Abbildung stellt das gestreifte Segment die ununterbrochene Anwendung gleich Langzyklus (84 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) und das gefüllte Segment die konventionelle Anwendung (21 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) dar.

In Fig. 8 ist die Konzentration des profibrinologischen Parameters Plasminogen in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer der oralen Kontrazeptiva aufgezeigt, wobei Kontrollzyklus die Konzentration an Plasminogen ohne Anwendung der oralen Kontrazeptiva bedeutet. In der Abbildung stellt das gestreifte Segment die ununterbrochene Anwendung gleich Langzyklus (84 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) und das gefüllte Segment die konventionelle Anwendung (21 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) dar.

In Fig. 9 ist die Konzentration des profibrinologischen Parameters Gewebe-Plasminogen- Aktivator (t-PA)- Aktivität in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer der oralen Kontrazeptiva aufgezeigt, wobei Kontrollzyklus die Konzentration an (t-PA)- Aktivität ohne Anwendung der oralen Kontrazeptiva

bedeutet -gestreiftes Segment gleich Langzyklus-Anwendung und gefülltes Segment gleich konventionelle Anwendung von Ethinylestradiol/Dienogest.

In Fig. 10 ist die Konzentration des antifibrinologischen Parameters Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1 Antigen (PAI-1-Antigen) in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer der oralen Kontrazeptiva aufgezeigt, wobei Kontrollzyklus die Konzentration an PAI-1-Antigen ohne Anwendung der oralen Kontrazeptiva bedeutet. In der Abbildung stellt das gestreifte Segment die ununterbrochene Anwendung gleich Langzyklus (84 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) und das gefüllte Segment die konventionelle Anwendung (21 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) dar.

In Fig. 11 ist die Konzentration des Markers für Thrombin- und Fibrinbildung Plasmin-Antiplasmin-Komplex (PAP) in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer der oralen Kontrazeptiva aufgezeigt, wobei Kontrollzyklus die Konzentration an PAP ohne Anwendung eines oralen Kontrazeptivas bedeutet. In der Abbildung stellt das gestreifte Segment die ununterbrochene Anwendung gleich Langzyklus (84 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) und das gefüllte Segment die konventionelle Anwendung (21 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) dar.

In Fig. 12 ist die Konzentration des Markers für Thrombin- und Fibrinbildung Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT) in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer der oralen Kontrazeptiva aufgezeigt, wobei Kontrollzyklus die Konzentration an TAT ohne Anwendung der oralen Kontrazeptiva bedeutet. In der Abbildung stellt das gestreifte Segment die ununterbrochene Anwendung gleich Langzyklus (84 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) und das gefüllte Segment die konventionelle Anwendung (21 hormonhaltige Tage EE/DNG + 7 hormonfreie Tage) dar.

In einer prospektiven, randomisierten Vergleichsstudie wurden die Wirkungen der konventionellen Behandlung (21 + 7 Tage) mit einer monophasischen Kombination von 30 µg Ethinylestradiol und 2 mg DNG (EE/DNG) auf verschiedene prokoagulatorische, antikoagulatorische, profibrinolytische und antifibrinolytische Faktoren, Marker für Thrombin- und Fibrinumsatz und Gerinnungstests mit denen einer Anwendung im Langzyklus (verlängerte Einnahmezeit der hormonhaltigen Tagesdosiseinheiten, ununterbrochene Anwendung) (84 + 7 Tage) mit EE/DNG verglichen. Als Zeitpunkte wurden 3 Monate und 12 Monate gewählt.

Material und Methoden

1. Studiendesign

Nach der Voruntersuchung von 88 gesunden Frauen zwischen 20 und 33 Jahren, die eine Schwangerschaftsverhütung wünschen, wurden 80 Probandinnen mit regelmäßigen Menstruationszyklen und ohne Kontraindikationen für die Verabreichung oraler Kontrazeptiva in die prospektive, randomisierte Studie aufgenommen. Diese Frauen hatten mindestens vier Wochen vor der Studie keine hormonellen Medikamente angewendet und nahmen keine Arzneimittel ein, von denen ein Einfluss auf die Wirkungen oraler Kontrazeptiva bekannt ist.

Eine allgemeine und gynäkologische Untersuchung, einschließlich Zervixzytologie und Schwangerschaftstest, sowie die Bestimmung der allgemeinen Laborparameter für die Sicherheit erfolgten vor, während (nach 3 Monaten) und am Ende (nach 12 Monaten) der Behandlung.

Nach dem Kontrollzyklus wurden die Probandinnen randomisiert und erhielten Ethinylestradiol/Dienogest entweder konventionell (13 Zyklen mit 21 Behandlungstagen und 7 Tagen ohne Hormone) oder im Langzyklus (4 Langzyklen mit 84 Tagen ununterbrochener Einnahme und 7 Tagen ohne Hormone).

Blutproben wurden am 21.-26. Tag des Kontrollzyklus und am 82.-84. Tag des ersten und vierten Langzyklus (im 3. bzw. 12. Monat) oder am 19.-21. Tag des dritten und dreizehnten konventionellen Zyklus (im 3. bzw. 12. Monat) genommen. Die Blutentnahme erfolgte nach nächtlicher Nahrungskarenz am Morgen (zwischen 08.00 und 10.00 Uhr).

Jede Probandin führte ein Zyklustagebuch, in dem die Einnahme der Tabletten und eventuelle Blutungsereignisse täglich festgehalten wurden. Innerhalb von 28 Tagen nach Ende der Behandlung wurde eine Abschlussuntersuchung durchgeführt (eine allgemeine und gynäkologische Untersuchung, einschließlich Zervixzytologie, Laboruntersuchungen für die Sicherheit und Schwangerschaftstest). Bei den Untersuchungsterminen wurden die Probandinnen nach dem Auftreten eventueller unerwünschter Ereignisse befragt.

2. Labormethoden

Für die Analyse der Haemostaseparameter wurden die Blutproben zentrifugiert und das Citratplasma bis zur Untersuchung bei -70°C gelagert.

Prokoagulatorische Parameter:

Fibrinogen wurde koagulometrisch mithilfe der Claus'schen Methode unter Verwendung eines Testkits gemessen, die Faktor-VII-Aktivität (VIIc) wurde durch einen (einstufigen) Gerinnungstest unter Verwendung von Plasma mit Faktor-VII-Mangel bestimmt, der aktivierte Faktor VII (VIIa) wurde durch einen Gerinnungstest (Staclot® VIIa-rTF) gemessen, das Faktor-VII-Antigen wurde durch einen im Handel erhältlichen heterogenen Enzymimmunoassay (ELISA, Asserachrom® VII:Ag) bestimmt und die Faktor-VIII-Aktivität (VIIIc) durch einen (einstufigen) Gerinnungstest unter Verwendung von Plasma mit Faktor-VII-Mangel.

Antikoagulatorische Parameter:

Antithrombin-Antigen wurde nephelometrisch durch N Antiserum gegen Antithrombin III bestimmt, die Antithrombin-Aktivität wurde mittels chromogenem Substrat (Coamatic® LR Antithrombin) ermittelt, das Protein-C-Antigen durch einen ELISA (READS® Protein-C-Antigen-Testkit), die Protein-C-Aktivität mittels chromogenem Substrat (Coamatic® Protein C), das Freie Protein S und das Gesamte Protein S mithilfe eines ELISA (READS® Protein-S-Antigen-Testkit).

20 Profibrinolytische Parameter:

Plasminogen wurde mittels chromogenem Substrat (Coamatic® Plasminogen) gemessen, das Gewebe-Plasminogen-Aktivator(t-PA)-Antigen mittels ELISA (t-PA Antigen ELISA) und die t-PA-Aktivität durch einen ELISA (t-PA Actibind®).

25 Antifibrinolytische Parameter:

Das Plasminogenaktivator-Inhibitor-1-Antigen (PAI-1-Antigen) wurde durch einen ELISA (PAI-1 Actibind®) bestimmt.

Marker für Thrombin- und Fibrinbildung:

Der Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT) wurde mittels ELISA (Enzygnost TAT micro) gemessen, der Plasmin- α 2-Antiplasmin-Komplex (PAP) wurde durch einen ELISA (PAP micro), die Prothrombinfragmente 1+2 mittels ELISA (Enzygnost F 1+2 micro) und die D-Dimere mittels ELISA (Dimertest gold) bestimmt.

Gerinnungstests:

35 Die Prothrombinzeit (PT) (Quick-Test) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) wurden durch Gerinnungstests (Thromborel® S und Pathromtin SL) gemessen.

3. Statistische Analyse

Die Populationsgröße wurde auf 60 Teilnehmerinnen festgelegt, d.h. 30 pro Studienarm. Diese Populationsgröße wird häufig verwendet, um bei der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva hämostatische Veränderungen zu beschreiben. Alle Variablen wurden auf Grundlage des FAS (vollständiger Analysesatz) untersucht. Die Studienparameter wurden deskriptiv bewertet, indem die Mittelwerte bei jedem Untersuchungstermin und ihre Veränderungen über die Zeit verglichen wurden. Fehlende Daten wurden nicht ersetzt. Die Veränderungen über die Zeit (d.h. die absoluten Veränderungen der gruppeninternen Vergleiche zwischen den Zeitpunkten) wurden mithilfe des Vorzeichenrangtests von Wilcoxon bewertet. Die Vergleiche zwischen den Gruppen wurden unter Verwendung des Rangsummentests nach Wilcoxon vorgenommen. Das Signifikanzniveau lag bei $p = 0,05$.

15 Ergebnisse

1. Aufteilung der Probandinnen

Sechzig Probandinnen wurden für die Behandlung mit Ethinylestradiol/DienogestNG entweder über 13 konventionelle Zyklen (21 + 7 Tage) oder 4 Langzyklen (84 + 7 Tage) randomisiert. Eine für das konventionelle Schema randomisierte Studienteilnehmerin wurde im Kontrollzyklus schwanger und brach die Studie vor der ersten Medikamenteneinnahme ab, wodurch sich diese Gruppe auf $n = 29$ reduzierte. Zwei Frauen brachen die Studie während des ersten Langzyklus vorzeitig ab, eine aufgrund von unregelmäßigen Blutungen, die andere aufgrund von Tinnitus. Demzufolge führten 57 Probandinnen die Studie bis zum Ende durch (konventionelle Einnahme $n = 29$, Langzyklus $n = 28$). Die statistische Analyse wurde auf Grundlage des FAS (vollständiger Analysesatz) ($n = 59$) untersucht. Beide Behandlungsgruppen waren in Bezug auf die Baseline-Daten des Alters und des mittleren Body-Mass-Index vergleichbar. Der mittlere BMI änderte sich während der Behandlung nicht wesentlich. Außerdem wurde während der Studie keine relevante Veränderung im mittleren Blutdruck oder der Pulsrate beobachtet.

2. Prokoagulatorische Faktoren

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde zu keiner Zeit ein signifikanter Unterschied in der Konzentration oder Aktivität prokoagulatorischer Faktoren festgestellt. Fibrinogen war in beiden Gruppen im 3. und 12. Monat signifikant um ca. 20 % erhöht (Abb. 1). Sowohl während der konventionellen Einnahme als auch während der Behandlung im Langzyklus kam es zu einem

30-60%igen Anstieg des Faktor-VII-Antigens (Abb. 2), der FVII-Aktivität (Abb. 3) und des aktivierten FVII. Die im 3. Monat beobachtete Zunahme wurde bis zum 12. Behandlungsmonat nur noch leicht verstärkt. Bezüglich der Faktor-VIII-Aktivität (Abb. 4) wurde im 3. Monat in beiden Gruppen eine Steigerung um 15-20 % gemessen. Danach nahm die Aktivität bei der konventionellen Einnahme tendenziell ab, veränderte sich jedoch nicht in der Langzyklus-Gruppe. Die konventionelle Anwendung von Ethinylestradiol/Dienogest verursachte einen leichten Anstieg der Konzentration des Prothrombinfragments 1+2 und eine mäßige Zunahme beim Langzyklus-Schema, der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war jedoch nicht signifikant. Der Plasmaspiegel von TAT (Abb. 12) zeigte in beiden Gruppen große interindividuelle Unterschiede im Kontrollzyklus und während der Behandlung mit Ethinylestradiol/Dienogest). Die Änderungen im Vergleich zum Kontrollzyklus waren jedoch nicht signifikant.

3. Antikoagulatorische Faktoren

In beiden Gruppen wurde im 3. und 12. Behandlungsmonat eine marginale Senkung der Konzentration und Aktivität von Antithrombin beobachtet. Das freie Protein S (Abb. 6) und das gesamte Protein S wurden um rund 20 % reduziert. Im Gegensatz dazu stieg bei beiden Behandlungsgruppen im 3. und 12. Behandlungsmonat das Protein-C-Antigen und die Protein-C-Aktivität (Abb. 7) um 15-20 %.

4. Variablen der Fibrinolyse

Im 3. Behandlungsmonat kam es in beiden Gruppen zu einem vergleichbaren Anstieg der Plasminogenspiegel (etwa 50 %) (Abb. 8). Dieser änderte sich im 12. Monat nicht. Das t-PA-Antigen nahm sowohl bei konventioneller als auch Langzyklus-Einnahme um 30 % ab. In der konventionellen Gruppe war die t-PA-Aktivität (Abb. 9) nur im 3. Monat um 15 % erhöht, während sie in der Langzyklus-Gruppe im 3. Monat um 30 % und im 12. Monat um 25 % erhöht war. Es wurde eine deutliche Zunahme der zwei Aktivierungsmarker der Fibrinolyse, PAP (Abb. 11) um 30-40 % und D-Dimere um 20-55 %, festgestellt, jedoch ergab sich aufgrund der großen interindividuellen Variationen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden Gruppen nahm der PAI-1-Spiegel (Abb. 10) im 3. Monat um 40-50 % und im 12. Monat um 35-80 % ab.

5. Globale Gerinnungstests

Beide Gerinnungstests zeigten sich nur leicht beeinflusst; während die Prothrombinzeit um rund 10 % zunahm, wurde bei der APTT eine Beschleunigung von 10 % festgestellt.

In dieser randomisierten Studie wurden erstmalig die Wirkungen der konventionellen Einnahme und der Anwendung im Langzyklus eines oralen Kontrazeptivums auf verschiedene Haemostaseparameter direkt miteinander verglichen.

Es wurde überraschenderweise aufgezeigt, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen dem konventionellen (21 + 7 Tage) und dem Langzyklus-Behandlungsschema (84 + 7 Tage) nach 12 Monaten zu verzeichnen sind. In beiden Gruppen kam es zu einem signifikanten Anstieg von Fibrinogen, Faktor VII und Faktor VIII, Protein C, Plasminogen und der t-PA-Aktivität und zu einer Reduzierung von Antithrombin, Protein S, t-PA-Antigen und PAI-1-Antigen. Parallel dazu nahmen die Mittelwerte über die Zeit von Prothrombinfragment 1+2, D-Dimere und PAP zu.

Zum Ende der Anwendung ist bei beiden Einnahmeschemata ein vergleichbarer, signifikanter Anstieg von Fibrinogen (20 %), Faktor-VII-Antigen (50-60 %), Faktor-VII-Aktivität (45 %), des aktivierten Faktors VII (30-45 %) und der Faktor-VIII-Aktivität (10-20 %), des Weiteren ein kleiner, aber signifikanter Rückgang der Konzentration und Aktivität von Antithrombin, eine Verminderung um 20-25 % des gesamten und des freien Proteins S sowie ein Anstieg um 15-20 % der Konzentration und Aktivität von Protein C zu verzeichnen. Der Thrombin-Antithrombin-Komplex zeigte keine bedeutenden Änderungen. Ein signifikanter Anstieg um rund 25 % des Prothrombinfragments 1+2 trat nur in der Langzyklus-Gruppe auf, diese Wirkung unterschied sich jedoch nicht signifikant von der bei konventioneller Behandlung beobachteten Wirkung. Plasminogen war zu beiden Zeitpunkten und in beiden Gruppen um 50 % erhöht, und die Aktivität des Gewebe-Plasminogen-Aktivators (t-PA) nahm um 15 % in der konventionellen Gruppe und um 25-30 % in der Langzyklus-Gruppe zu. In beiden Gruppen wurde eine Reduktion des t-PA-Antigens um etwa 30 % und des Plasminogenaktivator-Inhibitor-1-Antigens (PAI-1-Antigen) um 40-60 % festgestellt. Die Konzentrationen des Plasmin-Antiplasmin-Komplexes stiegen um 30-40 % und die der D-Dimere um 20-55 %. Die Prothrombinzeit nahm um rund 10 % zu, während sich die aktivierte partielle Thromboplastinzeit um etwa 10 % reduzierte.

Es wird gezeigt, dass die östrogeninduzierten Veränderungen der Hae-
mostase innerhalb einiger Wochen ein Fließgleichgewicht erreichen und dass
sich die nach 3 und 12 Monaten der Behandlung beobachteten Wirkungen
5 zwischen Langzyklus und konventioneller Einnahme von Ethinylestradi-
ol/Dienogest nicht wesentlich unterscheiden.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines einphasischen pharmazeutischen Präparates zur Begrenzung/Minderung des Risikos einer Tiefen-Venen-
5 Thrombose in Einheit mit einer oralen Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, dass eine kontrazeptive Kombination mit 2.0 mg 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest) und 0.030 mg 17 α -Ethinylestradiol (Ethinylestradiol) oder 2.0 mg Dienogest und 0.020 mg Ethinylestradiol zu
10 nx21 täglichen Dosisseinheiten mit nachfolgend nach nx21 maximal 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltige Dosisseinheiten verwendet wird und wobei n gleich 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, und 17 ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneiform des einphasischen pharmazeu-
15 tischen Präparates eine Filmtablette darstellt, bestehend aus einem Tablettenkern mit einem retardierend freizusetzenden anteiligem Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest und einem Filmüberzug mit einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden anteiligem Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest und einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden Gesamtgehalt
20 an Ethinylestradiol.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass aus der Arzneiform mindestens 10 %, vorzugsweise 30 % an Dienogest retardiert nach größer 30 Minuten aus dem
25 Tablettenkern heraus gelöst werden, wie mit dem Dissolutionstest unter Verwendung von Wasser mit 37 °C als Dissolutionmedium und 50 U/Min als Rührgeschwindigkeit bestimmt.
4. Kit, dadurch gekennzeichnet, dass es nx21 täglichen Dosisseinheiten mit n gleich
30 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, und 17 und nachfolgend nach nx21 maximal 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltige Dosisseinheiten eines einphasischen pharmazeutischen Präparates mit einer Kombination mit 2.0 mg Dienogest und 0.030 mg Ethinylestradiol oder 2.0 mg Dienogest und 0.020 mg Ethinylestradiol gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/Trägern enthält und wobei das
35 monophasische pharmazeutische Präparat zur Begrenzung/Minderung des Risikos einer Tiefen-Venen-Thrombose in Einheit mit einer oralen Kontrazeption verwendet wird.

5. Kit nach Anspruch 4,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Anzahl der täglichen einnahmefreien oder placebohaltigen Dosiseinheiten

5 3, 4, 5, 6 und 7 beträgt.

6. Kit nach den Ansprüchen 4 bis 5,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Anzahl der Tagesdosiseinheiten des einphasischen pharmazeutischen

Präparates mit der Kombination von Dienogest und Ethinylestradiol 84 be-

10 trägt und wobei die einnahmefreien oder placebohaltigen Tagesdosiseinhei-

ten 7 betragen, so dass die Gesamtzahl an Zyklustagen pro Jahr $4x(n \times 21$

plus 7) mit n gleich 4 ist.

7. Kit nach den Ansprüchen 4 bis 6,

dadurch gekennzeichnet, dass

15 die Arzneiform des einphasischen pharmazeutischen Präparates eine Film-

tablette darstellt, bestehend aus einem Tablettenkern mit einem retardierend

freizusetzenden anteiligem Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest und ei-

10 nem Filmüberzug mit einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden an-

teiligem Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest und einem nicht retardierend

20 (schnell) freizusetzenden Gesamtgehalt an

Ethinylestradiol.

8. Kit nach den Ansprüchen 4 bis 7,

dadurch gekennzeichnet, dass

aus der Arzneiform mindestens 10 %, vorzugsweise 30 % an Dienogest re-

25 tardiert nach größer 30 Minuten aus dem Tablettenkern heraus gelöst wer-

den, wie mit dem Dissolutionstest unter Verwendung von Wasser mit 37 °C

als Dissolutionmedium und 50 U/Min als Rührgeschwindigkeit bestimmt.

30

35

40

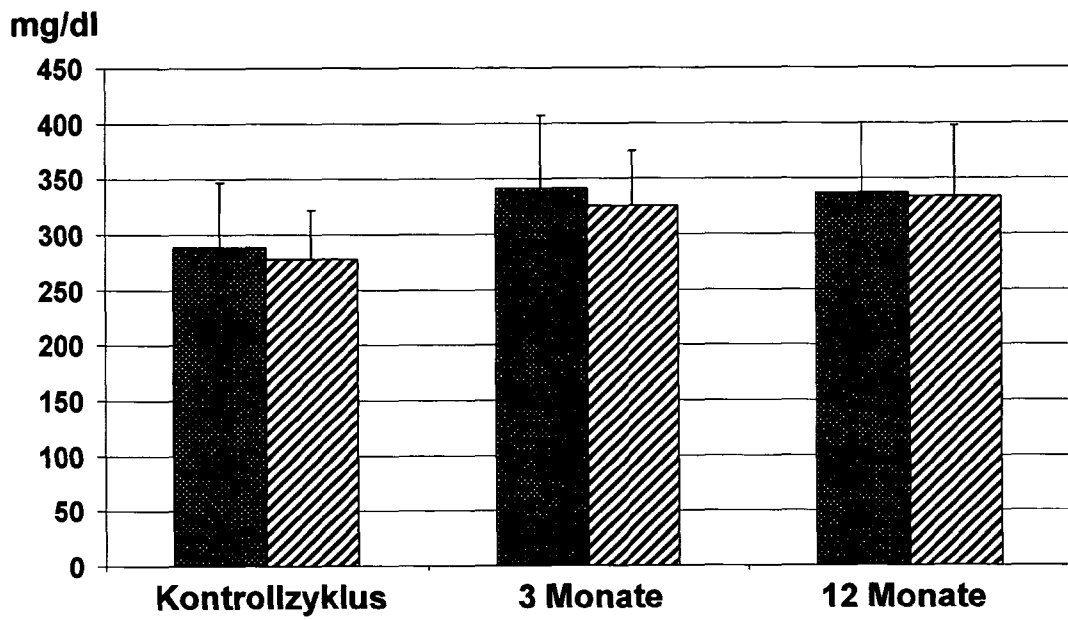


Fig. 1 Fibrinogen

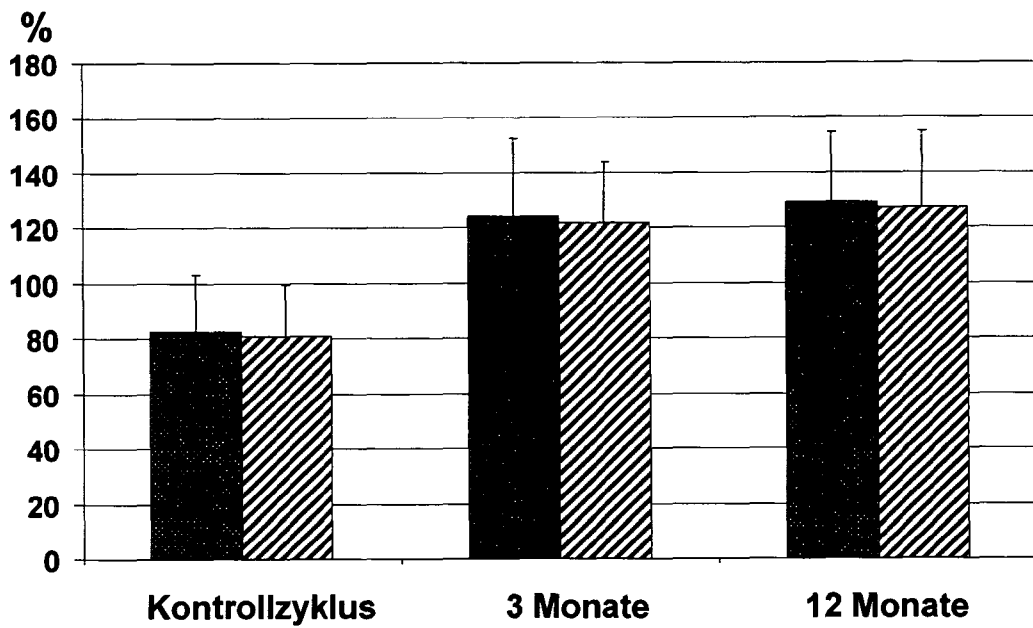


Fig. 2 Faktor-VII-Antigen

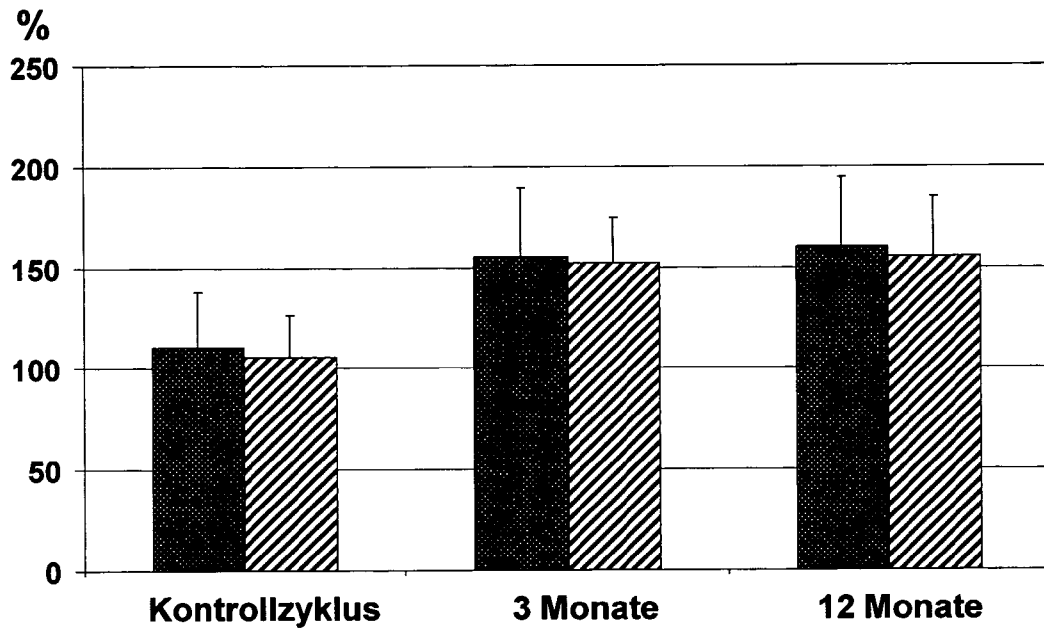


Fig. 3 Faktor-VII-Aktivität

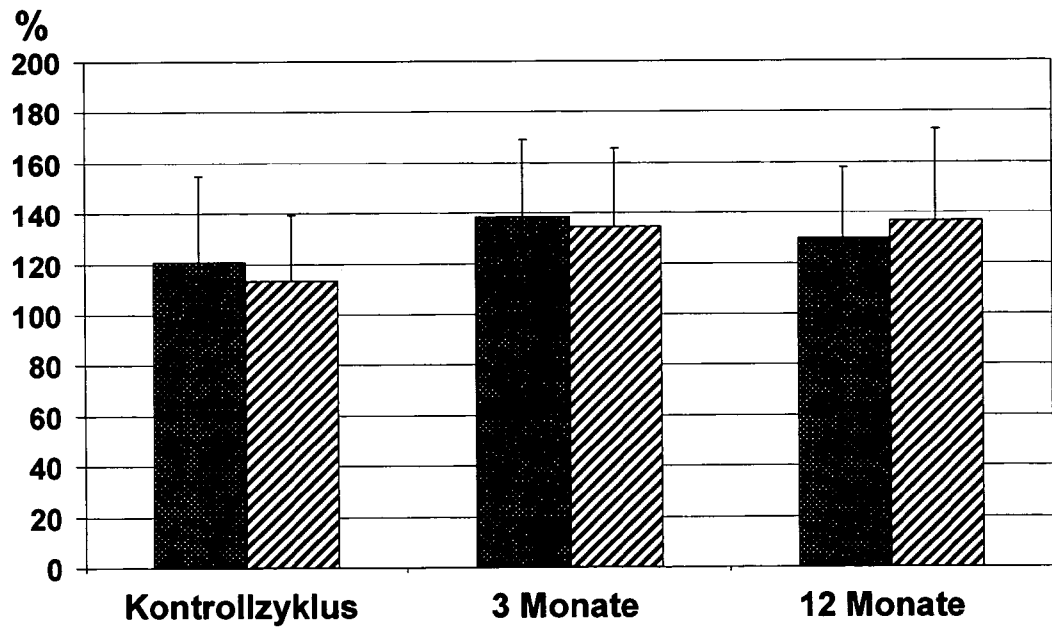


Fig. 4 Faktor-VIII-Aktivität

3/6

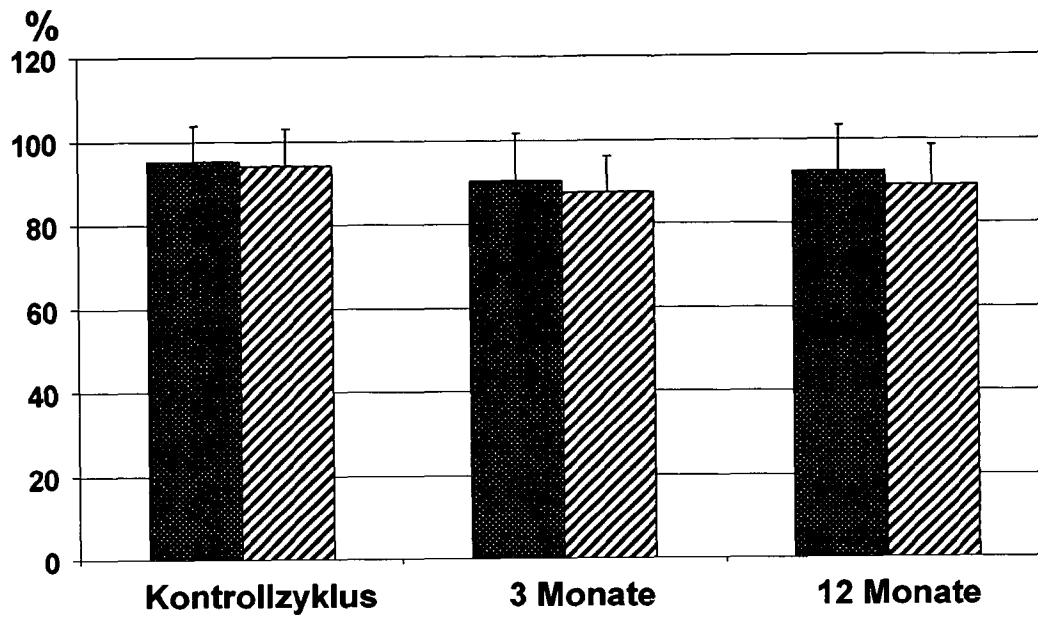


Fig. 5 Antithrombin-Aktivität

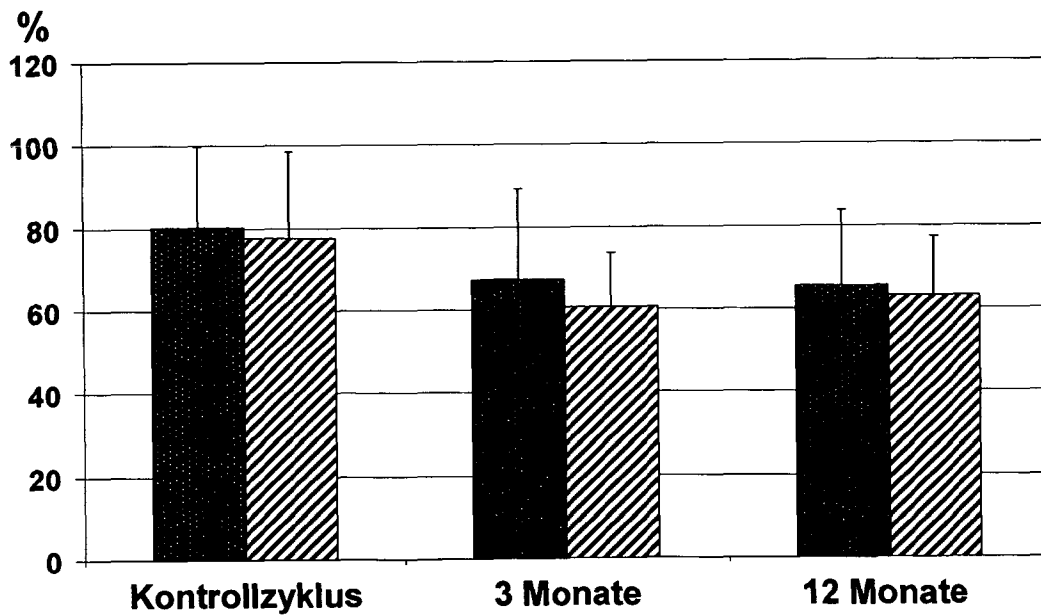


Fig. 6 Freies Protein S

4/6

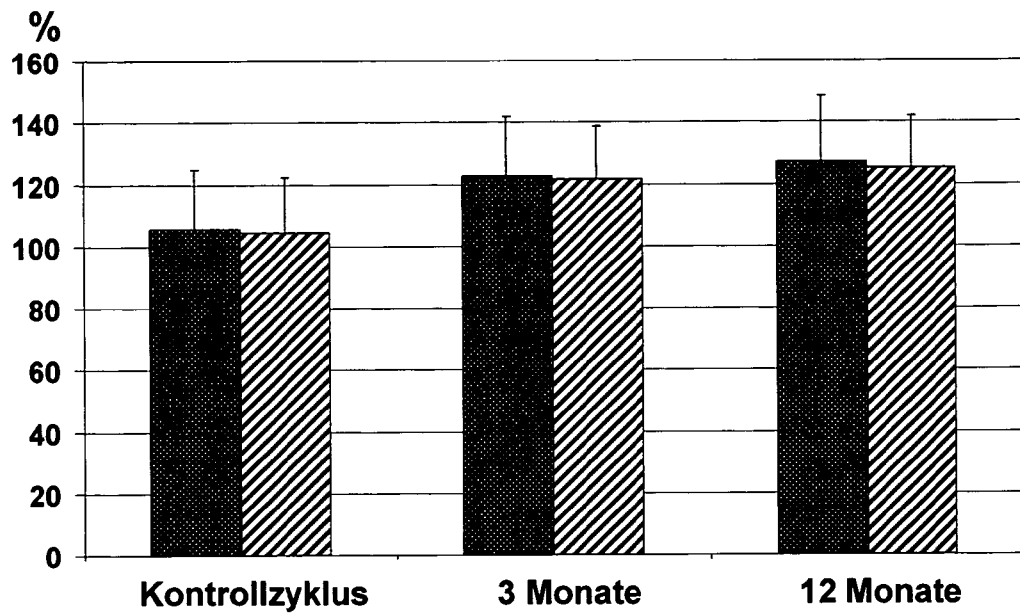


Fig. 7 Protein C-Aktivität

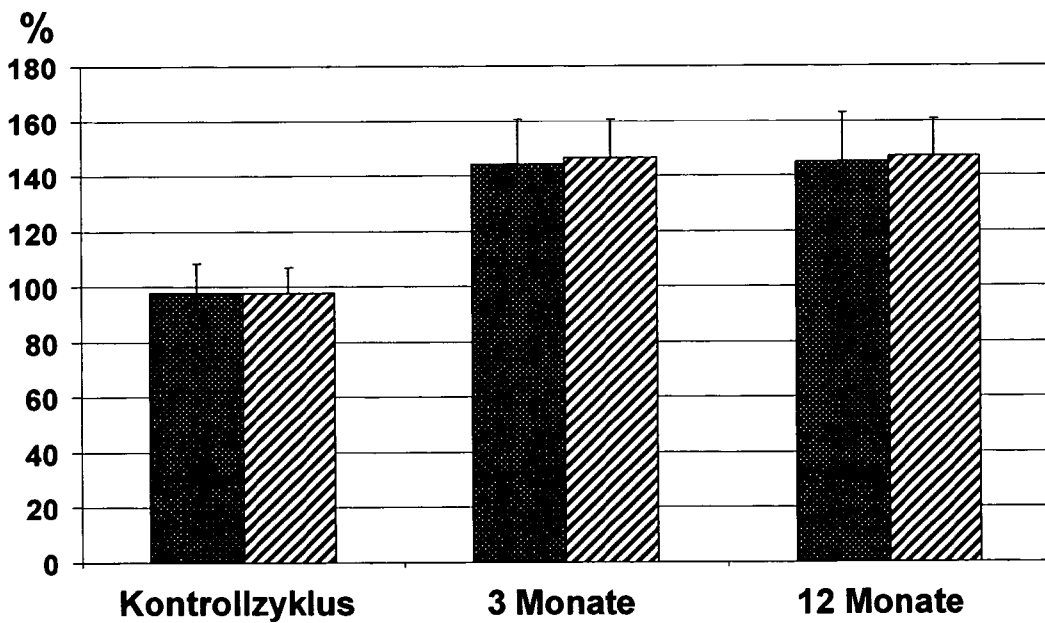


Fig. 8 Plasminogen

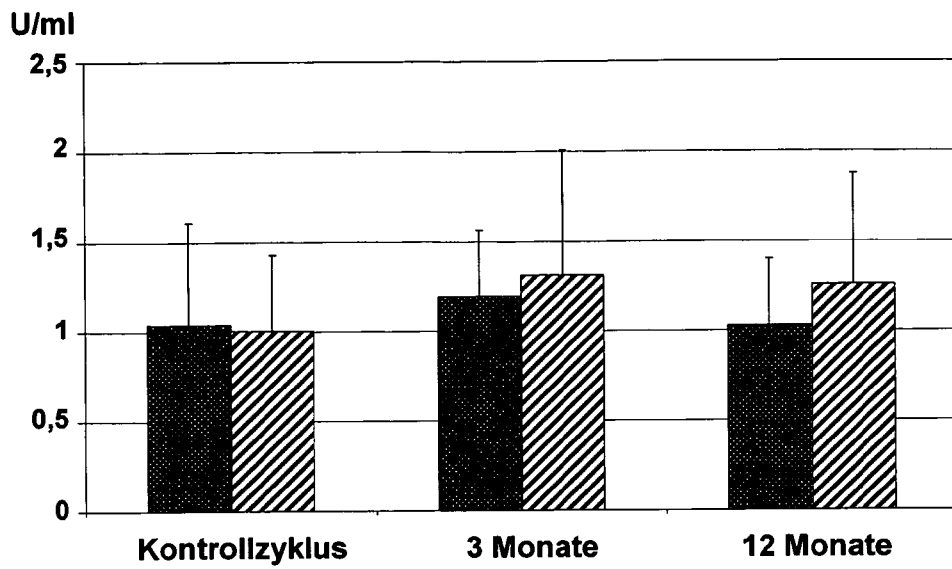


Fig. 9 Gewebe-Plasminogen-Aktivator-Aktivität

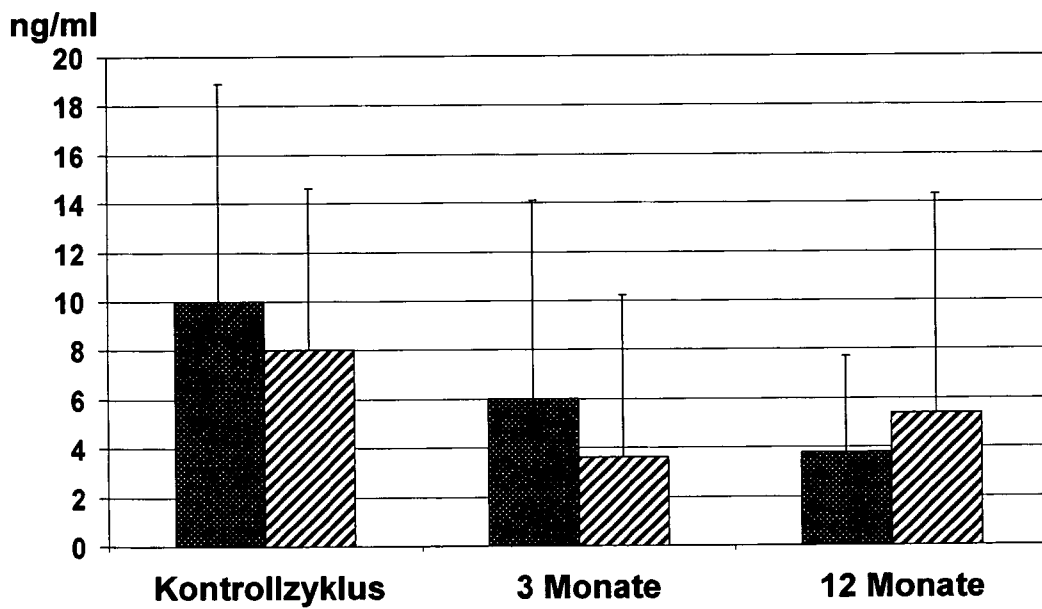


Fig. 10 Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1 Antigen

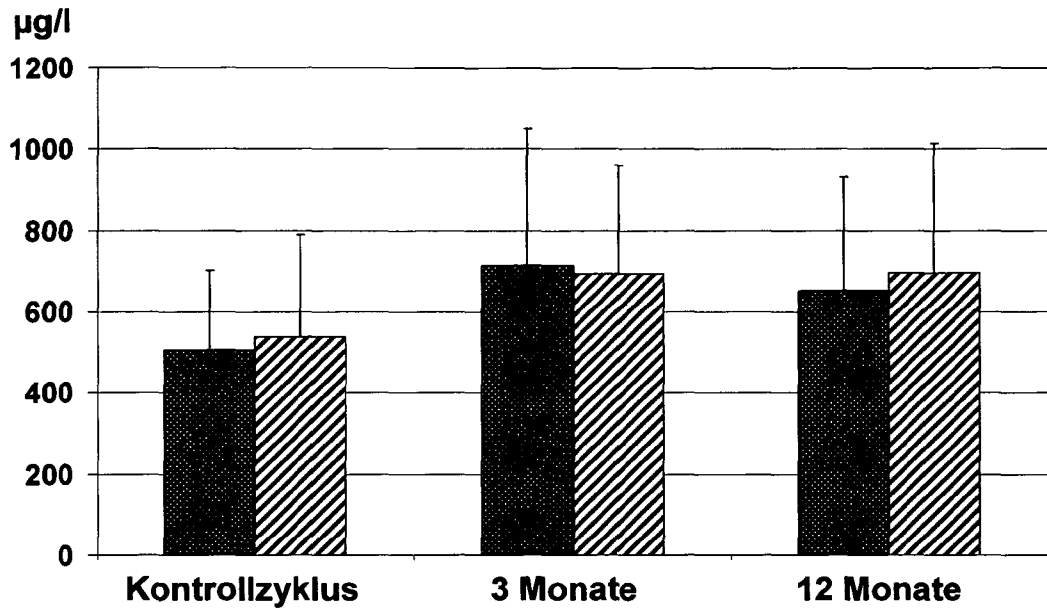


Fig. 11 Plasmin-Antiplasmin-Komplex (PAP)

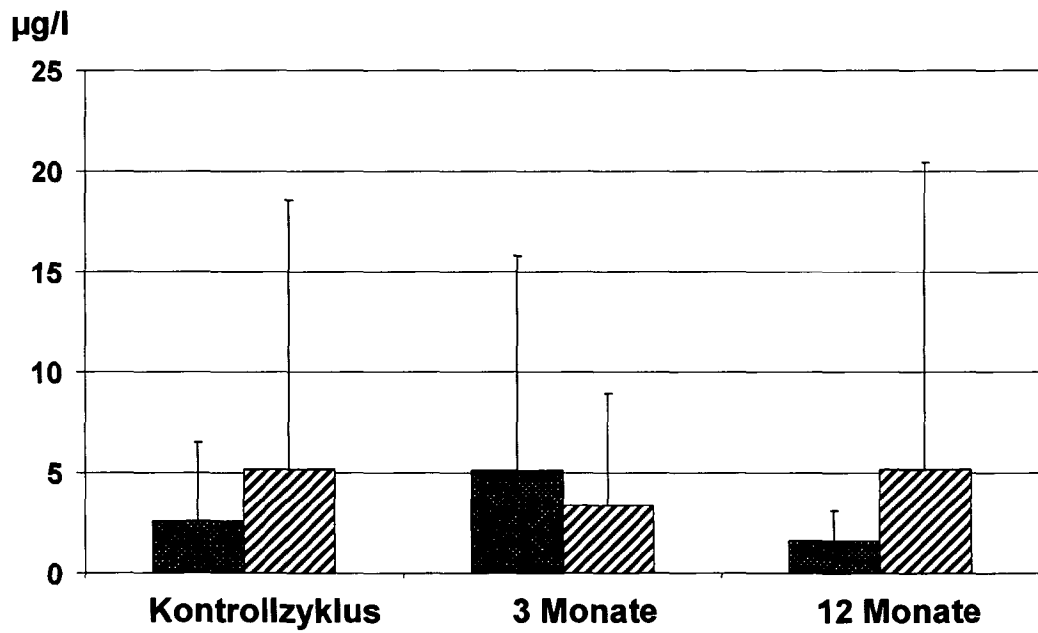


Fig. 12 Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT)