

(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  
8. Dezember 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/115402 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/565**,  
31/57, A61P 5/26, 15/00, 15/18, 17/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/005764

(22) Internationales Anmeldedatum:  
27. Mai 2005 (27.05.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 026 669.7 28. Mai 2004 (28.05.2004) 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): **KLOSE, Janine**  
[DE/DE]; Teutstr. 45 b, 52146 Würselen (DE).  
**BARTHOLOMÄUS, Johannes** [DE/DE]; Burghöhenweg  
5, 52080 Aachen (DE). **WILSMANN, Klaus-Michael**  
[DE/DE]; Pilgerborn 12, 52159 Roetgen (DE).  
**SCHRAMM, Georg** [DE/DE]; Am Hügel 38, 52224  
Stolberg (DE).

(74) Anwälte: **BROSCH, Oliver** 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,  
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,  
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, 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, 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 Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF A COMBINATION OF ETHINYL ESTRADIOL AND CHLORMADINONE ACETATE FOR THE PRODUC-  
TION OF A MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINER KOMBINATION AUS ETHINYLESTRADIOL UND CHLORMADINONACETAT  
ZUR HERSTELLUNG EINES ARZNEIMITTELS

(57) Abstract: The invention relates to the use of a combination of ethinyl estradiol and chlormadinone acetate for producing a  
medicament which is simultaneously utilized for treating androgenically induced disorders, in hormone substitution therapy, for  
treating dysmenorrhoea, stabilizing the menstruation cycle, treating ailments related to the menstruation cycle, and as a contraceptive  
in women.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination aus Ethinylestradiol und Chlormadinonacetat  
zur Herstellung eines Arzneimittels, das gleichzeitig zur Behandlung von androgen induzierten Störungen und zur Hormonersatz-  
therapie und zur Behandlung von Dysmenorrhöe und zur Menstruationszyklus-Stabilisierung und zur Behandlung von menstruati-  
onszyklusabhängigen Beschwerden und zur Kontrazeption bei Frauen eingesetzt wird.

WO 2005/115402 A1

## **Verwendung einer Kombination aus Ethinylestradiol und Chlormadinonacetat zur Herstellung eines Arzneimittels**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination aus Ethinylestradiol und Chlormadinonacetat zur Herstellung eines Arzneimittels, das gleichzeitig

- zur Behandlung von androgen induzierten Störungen und
- zur Hormonersatztherapie und
- zur Behandlung von Dysmenorrhoe und
- zur Menstruationszyklus-Stabilisierung und
- zur Behandlung von menstruationszyklusabhängigen Beschwerden und
- zur Kontrazeption

bei Frauen eingesetzt wird.

Viele Frauen leiden an androgen induzierten Störungen, wie Akne, Hirsutismus (z. B. Damenbart), androgenetischer Alopezie und/oder Seborrhoe, insbesondere im zunehmenden Alter.

Eine Vielzahl von Frauen leidet unter Dysmenorrhoe und/oder menstruationszyklusabhängigen Beschwerden, insbesondere dem prämenstruellen Syndrom, wie Kopfschmerzen und/oder Migräne.

Insbesondere bei Frauen über 35 Jahren, insbesondere in der Prä- und Perimenopause kann es auch zu hormonellen Unregelmäßigkeiten, wie unregelmäßige Menstruationszyklen, vasomotorische Störungen, wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlaflosigkeit kommen.

**BESTÄTIGUNGSKOPIE**

Oft ist aus diesen und anderen Gründen auch eine Hormonersatztherapie notwendig. Gleichzeitig wird von den Frauen, insbesondere Frauen in dem Alter über 35 Jahren ein zuverlässiger Kontrazeptionsschutz gewünscht.

Darüber hinaus ist auch oft eine wirksame Bekämpfung von Dymenorrhoe und insbesondere des prämenstruellen Syndroms notwendig.

In EP-A-0 398 460 wird bereits ein hormonales Kombinationspräparat zur Behandlung einiger der genannten Beschwerden, insbesondere in der Prä- oder Perimenopause und mit einem zuverlässigen Kontrazeptionsschutz beschrieben.

Dieses Präparat eignet sich für Frauen, die unter Bluthochdruck leiden, da die Gestagen-Komponente dagegen wirkt.

Da aber viele Frauen, insbesondere in der Prä- und Perimenopause, unter den vorstehend aufgeführten Beschwerden leiden, ohne dass sie einen Bluthochdruck haben, besteht ein Bedarf, ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, das gleichzeitig neben einer ausgezeichnet wirksamen Kontrazeption auch zur Behandlung von androgen induzierten Störungen, zur Hormonersatztherapie, zur Behandlung von Dysmenorrhoe und zur Behandlung von menstruationszyklusabhängigen Beschwerden, geeignet ist.

Diese Aufgabe wird durch die Verwendung einer Kombination aus Ethinylestradiol und Chlormadinonacetat zur Herstellung eines Arzneimittels, das gleichzeitig

- zur Behandlung von androgen induzierten Störungen und
- zur Hormonersatztherapie und
- zur Behandlung von Dysmenorrhoe und
- zur Menstruationszyklus-Stabilisierung und
- zur Behandlung von menstruationszyklusabhängigen Beschwerden und
- zur Kontrazeption

bei Frauen eingesetzt wird, gelöst.

Zur Herstellung des Arzneimittels wird vorzugsweise eine Kombination aus 5 bis 50 µg, vorzugsweise 5 bis 30 µg Ethinylestradiol, und 1 bis 5 mg Chlormadinonacetat, jeweils in einer Tages-Einheit verwendet. Besonders bevorzugt ist eine Kombination aus 15 µg, 20 µg oder 30 µg Ethinylestradiol und 1 mg, 2, 3, 4 oder 5 mg Chlormadinonacetat, jeweils in einer Tages-Einheit.

Durch die Verwendung der genannten Kombination zur Herstellung eines Arzneimittels gelingt es, nicht nur eine ausgezeichnete kontrazeptionelle Wirkung zu erzielen, sondern auch androgen induzierte Störungen, wie z. B. Akne, Hirsutismus, androgenetische Alopezie und/oder Seborrhoe sowie unregelmäßige Menstruationszyklen gleichzeitig zu behandeln bzw. zu stabilisieren, eine Hormonersatztherapie, insbesondere zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden, insbesondere in der Prä- und Perimenopause, wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und/oder Schlaflosigkeit sowie Dysmenorrhoe und menstruationsabhängige Beschwerden, insbesondere das prämenstruelle Syndrom, das oft mit Kopfschmerzen und/oder Migräne verbunden ist, zu bekämpfen.

Überraschenderweise zeichnet sich das in der Hormonkombination verwendete Gestagen Chlormadinonacetat auch zur Bekämpfung der menstruationsabhängigen Beschwerden, insbesondere des prämenstruellen Syndroms und der damit verbundenen Kopfschmerzen und/oder der Migräne und zur Behandlung von Dysmenorrhoe besonders aus.

Das eine Kombination aus Ethinylestradiol und Chlormadinonacetat umfassende Arzneimittel eignet sich insbesondere auch aufgrund des vorstehend aufgeführten breiten Wirksamkeitsspektrums zur Behandlung von Frauen mit einem Alter über 35 Jahren, vorzugsweise von Frauen in der Prä- und Perimenopause mit den genannten Beschwerden neben einer wirksamen Kontrazeption aus.

Das erfindungsgemäß zum Einsatz kommende Arzneimittel wird vorzugsweise in Form von Tabletten formuliert. Dazu wird es insbesondere in Form von mindestens 21 hormonhaltigen Tages-Einheiten, die zu einer ununterbrochenen, oralen

Einnahme gedacht sind, gegebenenfalls in Kombination mit 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten bereitgestellt.

Zur Behandlung der vorstehend aufgeführten Beschwerden bzw. Störungen neben einer Kontrazeption kann das Arzneimittel in Form von hormonhaltigen Tages-Einheiten auch für eine ununterbrochene Verabreichung über mehrere Jahre, vorzugsweise bis zu 2 Jahren, besonders bevorzugt bis zu einem Jahr, gegebenenfalls in Kombination mit 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten zur Verfügung gestellt werden.

Das erfindungsgemäß zubereitete Arzneimittel kann aber auch in einer Darreichungsform mit weniger als 365 hormonhaltigen Tages-Einheiten, wie z. B. mit 77 bis 193 bzw. 42 bis 52 hormonhaltigen Tages-Einheiten zur ununterbrochenen Verabreichung, gegebenenfalls in Kombination mit 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten zubereitet werden.

Anstelle der 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten kann auch eine entsprechend lange Einnahmepause gemacht werden. Dementsprechend kann die orale Darreichungsform mit den vorstehend aufgeführten hormonhaltigen Tages-Einheiten und den gegebenenfalls vorhandenen hormonfreien Tages-Einheiten auch als Kit vorliegen, das mehrere dieser Darreichungsformen zur fortgeführten Einnahme, unterbrochen von der Einnahme hormonfreier Tages-Einheiten bzw. einer entsprechenden Einnahmepause umfasst.

Vorzugsweise weist jede der hormonhaltigen Tages-Einheiten dieselbe Menge an Ethinylestradiol bzw. an Chlormadinonacetat auf, d. h. sowohl die Menge an Ethinylestradiol als auch Chlormadinonacetat wird über einen Einnahmezyklus konstant gehalten.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die hormonhaltigen Tages-Einheiten gemäß einem 2-phasigen oder 3-phasigen Einnahmezyklus über 21 bis 25 Tage in ihrem Gehalt an Ethinylestradiol bzw. Chlormadinonacetat in bekannter Weise variieren.

Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels umfassend die Hormonkombination aus Ethinylestradiol und Chlormadinonacetat sowie entsprechende Formulierungsverfahren zur Herstellung einer Darreichungsform, vorzugsweise einer oralen Darreichungsform in Form von Tabletten, sind dem Fachmann bekannt.

## Beispiele

### Beispiel 1:

#### Zusammensetzung

	Pro Tablette
Ethinylestradiol	0,020 mg
Chlormadinonacetat	2,000 mg
Povidon K30	3,000 mg
Lactose	31,980 mg
Maisstärke	12,000 mg
Magnesiumstearat	0,500 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	0,500 mg

Ethinylestradiol (EE) und Povidone K 30 (Polyvinylpyrrolidon, PVP) wurden in 600 ml Ethanol gelöst. Chlormadinonacetat (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 Magnesiumstearat und hochdisperssem 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 überzogen (z. B. Opadry YS-1-2184); Überzugsmasse 2 mg pro Tablette.

24 dieser Tabletten wurden als hormonhaltige Tages-Einheiten zusammen mit 4 entsprechend hormonfreien Tages-Einheiten zu einer erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Darreichungsform in einem Blister mit einer jeweiligen Tagesmarkierung verpackt.

Beispiel 2:

## Zusammensetzung

	Pro Tablette
Ethinylestradiol	0,015 mg
Chlormadinonacetat	3,000 mg
Povidon K30	3,000 mg
Lactose	30,985 mg
Maisstärke	12,000 mg
Magnesiumstearat	0,500 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	0,500 mg

Ethinylestradiol (EE) und Povidone K 30 (PVP) wurden in 600 ml Ethanol gelöst. Chlormadinonacetat (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 Magnesiumstearat und hochdisperssem 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

24 dieser Tabletten wurden als hormonhaltige Tages-Einheiten zusammen mit 4 entsprechend hormonfreien Tages-Einheiten zu einer erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Darreichungsform in einem Blister mit einer jeweiligen Tagesmarkierung verpackt.



Beispiel 3:

## Zusammensetzung

	Pro Tablette
Ethinylestradiol	0,015 mg
Chlormadinonacetat	2,000 mg
Povidon K30	4,000 mg
Lactose	63,485mg
Maisstärke	10,000 mg
Magnesiumstearat	0,500 mg

Ethinylestradiol (EE) und Povidone K 30 (PVP) wurden in 950 ml Ethanol gelöst. Chlormadinonacetat (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 Magnesiumstearat gemischt und auf einer Tablettenpresse mit 6 mm Stempeln zu Tabletten mit einem Gewicht von 80 mg gepresst.

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

24 dieser Tabletten wurden als hormonhaltige Tages-Einheiten zusammen mit 4 entsprechend hormonfreien Tages-Einheiten zu einer erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Darreichungsform in einem Blister mit einer jeweiligen Tagesmarkierung verpackt.

Beispiel 4:

## Zusammensetzung

	Pro Tablette
Ethinylestradiol	0,030 mg
Chlormadinonacetat	5,000 mg
Povidon K30	4,500 mg
Lactose	60,470 mg
Maisstärke	10,000 mg
Magnesiumstearat	0,500 mg

Ethinylestradiol (EE) und Povidone K 30 (PVP) wurden in 950 ml Ethanol gelöst. Chlormadinonacetat (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 Magnesiumstearat gemischt und auf einer Tablettenpresse mit 6 mm Stempeln zu Tabletten mit einem Gewicht von 80 mg gepresst.

Die Tabletten wurden mit einem Lack auf Basis Methylhydroxypropylcellulose mit folgender Zusammensetzung überzogen (Überzugsmasse 1 mg pro Tablette)

Methylhydroxypropylcellulose 6 mPa · s,	0,068 kg
Polyethylenglykol 6000	0,020 kg
Propylenglykol	0,002 kg
Gereinigtes Wasser	0,810 kg

24 dieser Tabletten wurden als hormonhaltige Tages-Einheiten zusammen mit 4 entsprechend hormonfreien Tages-Einheiten zu einer erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Darreichungsform in einem Blister mit einer jeweiligen Tagesmarkierung verpackt.

### Patentansprüche

1. Verwendung einer Kombination aus Ethinylestradiol und Chlormadinonacetat zur Herstellung eines Arzneimittels, das gleichzeitig
  - zur Behandlung von androgen induzierten Störungen und
  - zur Hormonersatztherapie und
  - zur Behandlung von Dysmenorrhoe und
  - zur Menstruationszyklus-Stabilisierung und
  - zur Behandlung von menstruationszyklusabhängigen Beschwerden und
  - zur Kontrazeptionbei Frauen eingesetzt wird.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Verabreichung an Frauen über 35 Jahren, vorzugsweise Frauen in der Prä- oder Perimenopause.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Kombination aus 5 bis 50 µg Ethinylestradiol und 1 bis 5 mg Chlormadinonacetat pro Tages-Einheit besteht.
4. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Kombination aus 5 bis 30 µg Ethinylestradiol und 1 bis 5 mg Chlormadinonacetat pro Tages-Einheit besteht.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Kombination aus jeweils 15 µg, 20 µg oder 30 µg Ethinylestradiol und jeweils 1, 2, 3, 4 oder 5 mg Chlormadinonacetat pro Tages-Einheit besteht.
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von mindestens 21 hormonhaltigen Tages-Einheiten zur ununterbrochenen Verabreichung gegebenenfalls in Kombination mit 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten bereitgestellt wird.
7. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von hormonhaltigen Tages-Einheiten für eine ununterbrochene Verabreichung über mehrere Jahre, vorzugsweise bis zu 2 Jahren, besonders bevorzugt bis zu einem Jahr, gegebenenfalls in Kombination mit 7- bis 3 hormonfreien Tageseinheiten zubereitet wird.
8. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von 77 bis 193 hormonhaltigen Tages-Einheiten gegebenenfalls in Kombination mit 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten zu bereitet wird.
9. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von 42 bis 52 hormonhaltigen Tages-Einheiten gegebenenfalls in Kombination mit 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten bereitgestellt wird.

10. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von 21 bis 25 hormonhaltigen Tages-Einheiten gegebenenfalls in Kombination mit 7 bis 3 hormonfreien Tages-Einheiten zubereitet wird.
11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in jeder hormonhaltigen Tages-Einheit mengenmäßig dieselbe Kombination aus Ethinylestradiol und Chlormadinonacetat aufweist.
12. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Behandlung der androgen induzierten Störungen Akne, Hirsutismus, androgenetische Alopezie, Seborrhöe.
13. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Behandlung von vasomotorischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Schlaflosigkeit durch Hormonersatztherapie.
14. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms, insbesondere von Kopfschmerzen und/oder Migräne als menstruationszyklusabhängige Beschwerden.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/005764

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/565 A61K31/57 A61P5/26 A61P15/00 A61P15/18  
A61P17/10

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)

IPC 7 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, 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.
X	<p>SCHRAMM G ET AL: "Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03mg (Belara(R)): Results of a post-marketing surveillance study"</p> <p>CLINICAL DRUG INVESTIGATION, vol. 22, no. 4, 2002, pages 221-231, XP000905106</p> <p>ISSN: 1173-2563</p> <p>page 224, last paragraph - page 225, paragraph 2</p> <p>page 226, column 1, last paragraph - column 2</p> <p>page 227, column 1, last paragraph</p> <p>page 228, column 1</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-14

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

☒ Patent family members are listed in 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

20 October 2005

Date of mailing of the international search report

07/11/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Büttner, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/005764

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>RABE T: "New developments in gynecologic endocrinology and reproduction medicine" GYNAKOLOGE 2002 GERMANY, vol. 35, no. 9, 2002, pages 845-860, XP002349009 ISSN: 0017-5994 page 848, column 3 - page 849, column 1, paragraph 1</p>	1-14
X	<p>WORRET I ET AL: "ACNE RESOLUTION RATES: RESULTS OF A SINGLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED, PARALLEL PHASE III TRIAL WITH EE/CMA (BELARA) AND EE/LNG (MICROGYNON)" DERMATOLOGY, XX, XX, vol. 203, no. 1, 2001, pages 38-44, XP009052170 ISSN: 1018-8665 page 38, line 1, paragraph 1 page 42, column 2, paragraph 3 - paragraph 5 page 44, last paragraph</p>	1-14
X	<p>DELACROIX P: "Sequential therapy in premenopausal and menopausal syndromes!" REVUE FRANCAISE DE GYNECOLOGIE ET D'OBSTETRIQUE. OCT 1968, vol. 63, no. 10, October 1968 (1968-10), pages 559-564, XP009055146 ISSN: 0035-290X page 559, paragraph 1</p>	1-14
X	<p>WO 86/01402 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 13 March 1986 (1986-03-13) page 4, paragraph 1 - paragraph 2 page 1, paragraph 1</p>	1-14
Y	<p>WO 02/094276 A (PANTARHEI BIOSCIENCE B.V; HOLINKA, CHRISTIAN, FRANZ; COELINGH BENNINK,) 28 November 2002 (2002-11-28) page 24; figure 1 page 28; figure 3</p>	1-14
Y	<p>PELISSIER C ET AL: "Chlormadinone acetate versus micronized progesterone in the sequential combined hormone replacement therapy of the menopause" MATURITAS, vol. 40, no. 1, 31 October 2001 (2001-10-31), pages 85-94, XP002349010 ISSN: 0378-5122 page 89, column 1, paragraph 2</p>	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005764

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 8601402	A	13-03-1986	AU	4805085 A	24-03-1986
WO 02094276	A	28-11-2002	CA	2447178 A1	28-11-2002
			US	2004198671 A1	07-10-2004



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005764

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	A61K31/565 A61P17/10	A61K31/57 A61P5/26 A61P15/00 A61P15/18
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 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, 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.
X	SCHRAMM G ET AL: "Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03mg (Belara(R)): Results of a post-marketing surveillance study" CLINICAL DRUG INVESTIGATION, Bd. 22, Nr. 4, 2002, Seiten 221-231, XP000905106 ISSN: 1173-2563 Seite 224, letzter Absatz - Seite 225, Absatz 2 Seite 226, Spalte 1, letzter Absatz - Spalte 2 Seite 227, Spalte 1, letzter Absatz Seite 228, Spalte 1 ----- --/--	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie	
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*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)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*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</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*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</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
20. Oktober 2005		07/11/2005
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde 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		Bevollmächtigter Bediensteter  Büttner, U

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>RABE T: "New developments in gynecologic endocrinology and reproduction medicine" GYNAKOLOGE 2002 GERMANY, Bd. 35, Nr. 9, 2002, Seiten 845-860, XP002349009 ISSN: 0017-5994 Seite 848, Spalte 3 - Seite 849, Spalte 1, Absatz 1</p>	1-14
X	<p>WORRET I ET AL: "ACNE RESOLUTION RATES: RESULTS OF A SINGLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED, PARALLEL PHASE III TRIAL WITH EE/CMA (BELARA) AND EE/LNG (MICROGYNON)" DERMATOLOGY, XX, XX, Bd. 203, Nr. 1, 2001, Seiten 38-44, XP009052170 ISSN: 1018-8665 Seite 38, Zeile 1, Absatz 1 Seite 42, Spalte 2, Absatz 3 - Absatz 5 Seite 44, letzter Absatz</p>	1-14
X	<p>DELACROIX P: "Sequential therapy in premenopausal and menopausal syndromes!" REVUE FRANCAISE DE GYNECOLOGIE ET D'OBSTETRIQUE. OCT 1968, Bd. 63, Nr. 10, Oktober 1968 (1968-10), Seiten 559-564, XP009055146 ISSN: 0035-290X Seite 559, Absatz 1</p>	1-14
X	<p>WO 86/01402 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 13. März 1986 (1986-03-13) Seite 4, Absatz 1 - Absatz 2 Seite 1, Absatz 1</p>	1-14
Y	<p>WO 02/094276 A (PANTARHEI BIOSCIENCE B.V; HOLINKA, CHRISTIAN, FRANZ; COELINGH BENNINK,) 28. November 2002 (2002-11-28) Seite 24; Abbildung 1 Seite 28; Abbildung 3</p>	1-14
Y	<p>PELISSIER C ET AL: "Chlormadinone acetate versus micronized progesterone in the sequential combined hormone replacement therapy of the menopause" MATURITAS, Bd. 40, Nr. 1, 31. Oktober 2001 (2001-10-31), Seiten 85-94, XP002349010 ISSN: 0378-5122 Seite 89, Spalte 1, Absatz 2</p>	1-14

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005764

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 8601402	A	13-03-1986	AU	4805085 A	24-03-1986
WO 02094276	A	28-11-2002	CA	2447178 A1	28-11-2002
			US	2004198671 A1	07-10-2004