



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

571

Rc: Expediente No. 00.065.489

**Solicitud de patente titulada: "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA
PARA SER USADA COMO AGENTE ANTICONCEPTIVO"**

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.

RESPUESTA AL OFICIO No. 814 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 28,
DE FECHA 25 DE ENERO DE 2007
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO).

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo de prórroga previsto en el Artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. Novedad

La examinadora reconoció la novedad de todas las reivindicaciones del presente capítulo reivindicatorio, tal como fueron presentadas junto con el último escrito de fecha 31.01.2006.

2. Actividad inventiva

2.1 La examinadora opina que los documentos D1 a D3 describen anticonceptivos orales que contienen drospirenona y etinilestradiol en cantidades relevantes. Dado que la micronización – según el criterio de la examinadora – era una herramienta conocida para incrementar la biodisponibilidad de drogas poco solubles, tales como la progesterona (documento D4), los

resultados obtenidos por los presentes inventores, es decir que la biodisponibilidad oral de la drospirenona puede ser incrementada significativamente por medio de la micronización de la droga, no ameritarían un reconocimiento de actividad inventiva.

2.2. El solicitante se permite afirmar respetuosamente que la examinadora ha realizado un análisis equivocado del arte previo. Esto se explicará más detalladamente a continuación.

La drospirenona se inventó en la década del 70 y se describió por primera vez en la solicitud de patente alemana DE 26 52 761 (publicada en 1978). Sin embargo, se descubrió que la drospirenona era escasamente soluble en agua y también inestable en medio ácido porque se transforma en un isómero terapéuticamente inactivo (véase la publicación de Nickisch et.al y la solicitud internacional WO 98/06738 A1 que se adjuntan a este escrito)¹. Por consiguiente, se sabía que, a diferencia de otras progestinas (tales como la progesterona), la drospirenona no es estable en condiciones ácidas tales como las que imperan en el estómago.

De hecho, la drospirenona es, a juicio del solicitante, la única progestina clínicamente relevante que presenta esta propiedad tan particular. Por consiguiente, las propiedades físico-químicas de la drospirenona son únicas y totalmente diferentes de las de los demás esteroides tales como la progesterona, la spironolactona y el estradiol que son perfectamente estables en medio ácido.

En consecuencia, las composiciones orales que contienen drospirenona son problemáticas en lo que se refiere a lograr que una cantidad efectiva de drospirenona se disuelva en el fluido gástrico sin perder la forma activa de la drospirenona a través del camino de la isomerización.

El solicitante no niega que la técnica de micronización ya fuera conocida al momento de presentar la presente solicitud de patente y que el problema de la baja biodisponibilidad de algunas drogas escasamente solubles y estables en medio ácido, tal como la progesterona y la spironolactona, se resolviera en forma exitosa por micronización de estas drogas.

Sin embargo, y tal como se explica más adelante, el técnico en la materia no hubiera esperado que este enfoque fuera exitoso para la drospirenona debido a las propiedades físico-químicas particulares de esta droga.

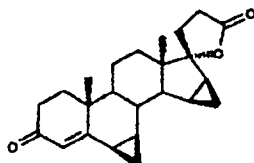
¹ Anexos 1 y 2.

Tal como se explica en la página 5, líneas 5 a 10, quinto párrafo, de la presente memoria descriptiva y se describe en la publicación de Nickisch y colaboradores (este documento se adjunta al presente escrito junto con su traducción al castellano en el Anexo 1), el reordenamiento de la drospirenona para formar un isómero inactivo en condiciones ácidas, tales como las que predominan en el estómago, ya era conocido antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente. Por ejemplo, en la pág. 5463, últimas dos líneas, de la publicación de Nickisch y col. se menciona lo siguiente:

“Así, por tratamiento de 1 con ácido clorhídrico 0.1 N a temperatura ambiente y en un lapso de 3 horas se pudo transformar el compuesto 1 en una mezcla 8:2 formada por 2 y 1 (el compuesto 1 se refiere a la drospirenona)”

Asimismo, la inestabilidad de la drospirenona en medio ácido también se encuentra ^{descrita.} descrita en la solicitud internacional WO 98/06738 (la cual se adjunta al presente escrito junto como su equivalente US 6,121,465 en idioma inglés en el Anexo 2). En su página 7, línea 26, hasta página 8, línea 6, la solicitud WO 98/06738 divulga lo siguiente (equivalene a la página 4, columna 5, tercer párrafo de la patente US 6, 121,465):

“En base a ensayos propios se sabe que la drospirenona puede descomponerse por la acción de un ácido conforme a dos caminos de reacción. Por un lado, la drospirenona se transforma fácilmente en condiciones ácidas en su isolactona epímera ZK 35096.”



ZK 35096

Por consiguiente, la persona versada en la materia sabe a partir de la publicación WO 98/06738 que la drospirenona se transforma fácilmente en el isómero (terapéuticamente inactivo) indicado más arriba.

El técnico en la materia habría sabido, a modo de regla general, que no es deseable una disolución demasiado rápida de los compuestos que no son estables en las condiciones (ácidas) que imperan en el estómago, pues esta situación conduce, en la mayoría de los casos, a una disminución de la biodisponibilidad. Esta característica se explica en el libro de Bauer y colaboradores (del cual se adjunta la página 205 junto con la traducción al castellano del párrafo indicado en dicha página)² de la siguiente manera:

“En el caso de muchos compuestos químicamente inestables en el estómago, un proceso demasiado rápido de disolución puede conducir a una biodisponibilidad disminuida”.

Por consiguiente, existen al menos dos documentos del arte previo que describen la labilidad en medio ácido de la drospirenona. Al menos un documento del arte previo describe que se debería evitar la disolución rápida (es decir, la micronización) si la droga en cuestión no es estable en las condiciones que predominan en el estómago. Las drogas previamente micronizadas eran totalmente estables en medio ácido y, por consiguiente, la degradación por ácidos no constituía un problema para estas moléculas. Queda claro entonces que todo conocimiento previo respecto de la drospirenona, la micronización y la biodisponibilidad alejan al técnico en la materia del presente invento.

En otras palabras, el técnico en la materia no aplica incondicionalmente la técnica de micronización sin analizar cuidadosamente si la molécula a ser micronizada es, de hecho, adecuada para la micronización. Este principio general puede ser ilustrado mediante el siguiente ejemplo: la esterilización por autoclave es un método muy conocido para matar microbios, logrando así un producto estéril. Sin embargo, una persona versada en la materia jamás consideraría esterilizar por autoclave productos u objetos que son lábil al calor, pues tal producto u objeto sería destruido. Por lo tanto, si bien la esterilización por autoclave es universalmente conocida como una herramienta muy efectiva para obtener objetos estériles, este método (general) sólo puede ser aplicado si el objeto a ser esterilizado cumple con ciertos requisitos. Análogamente, la micronización puede ser considerada como una herramienta general para aumentar la disolución de una droga en el estómago y así producir un aumento de su biodisponibilidad. Sin embargo, si la droga no es estable en el estómago, la persona versada en la materia juzgaría a esta herramienta (general) como inaplicable a la droga en cuestión. Este conocimiento general es exactamente lo que enfatiza Bauer y col. (véase más arriba).

² Anexo 3.

En conclusión, una persona versada en la materia que sabe que la drospirenona se reordena a su isómero terapéuticamente inactivo en condiciones ácidas, no consideraría a la micronización como una herramienta apropiada para incrementar la biodisponibilidad de la drospirenona administrada por vía oral.

Si a pesar de la información proporcionada por Nickisch y colaboradores, por la solicitud WO 98/06738 y el libro de Bauer y col., el técnico en la materia se sintiera motivado (hecho que niega el solicitante) para continuar experimentando, se concentraría, por cuestiones lógicas y de rutina, en investigar la seriedad del problema de isomerización que describen Nickisch y col. y la solicitud WO 98/06738. Para ello llevaría a cabo experimentos relevantes *in vitro* simulando las condiciones de pH que imperan en el sistema gastrointestinal. Obviamente el técnico en la materia, que conoce los problemas de degradación que sufren las drogas (drospirenona) lábiles en medio ácido, no iniciaría inmediatamente ensayos clínicos con humanos a fin de evaluar la severidad del problema de isomerización (y, por consiguiente, del problema de biodisponibilidad). Más bien intentaría adquirir, durante esta fase de desarrollo pre-clínico, mayor información respecto del problema de isomerización a través de ensayos *in vitro*, tales como los que presentó el solicitante al responder el informe anterior, los cuales simulan las condiciones de pH del estómago y del intestino delgado.

En la vida real, la persona versada en la materia que se especializa en el desarrollo de drogas realizaría primeramente, es decir antes de considerar la posibilidad de realizar cualquier ensayo clínico con humanos, un análisis físico-químico exhaustivo de la droga en cuestión y de las formas previstas de dosificación. Esto se expresa claramente en el capítulo 75 del libro Pharmaceutical Sciences de Remington (a este escrito se adjunta la primera hoja de dicho capítulo)³, que es uno de los libros más reconocidos y completos en el campo de la tecnología farmacéutica. En particular, en la pág. 1435, columna derecha, último párrafo, se indica lo siguiente:

"La preformulación puede ser descrita como una etapa de desarrollo durante la cual el técnico farmacéutico caracteriza las propiedades físico-químicas de la droga en cuestión que son consideradas importantes para la formulación de una forma de dosificación estable, efectiva y segura. Se evalúan parámetros tales como el tamaño y la

³ Anexo 4.

forma de los cristales, el perfil de solubilidad dependiente del pH, el perfil de estabilidad dependiente del pH, el polimorfismo, el efecto de partición, la permeabilidad de la droga y el comportamiento de disolución" (se agregó el subrayado).

Tal como se discutió en nuestra respuesta al informe previo, el solicitante llevó a cabo experimentos *in vitro* simulando las condiciones de pH en el sistema gastrointestinal. Estos datos indican claramente que es esperable que aproximadamente el doble de la drospirenona disuelta a partir de una composición que contiene drospirenona en forma no micronizada se encuentre disponible para la absorción en comparación con una composición farmacéutica idéntica que contiene drospirenona en forma micronizada.

No obstante ello, y en contra de las expectativas del técnico en la materia, los presentes inventores descubrieron que la biodisponibilidad de la drospirenona micronizada es alta cuando es administrada por vía oral. Esto resulta claramente a partir de los datos *in vivo* que se adjuntan al presente escrito y que muestran el resultado de un estudio farmacocinético en mujeres sanas, en el cual se monitorearon los niveles en plasma de drospirenona terapéuticamente activa durante 7 días después de la administración oral simple de una formulación en forma de tableta con drospirenona micronizada versus una formulación en forma de tableta similar, pero con drospirenona no micronizada. Las formulación de las dos tabletas era idéntica, salvo en lo que respecta a la diferencia del estado físico de la drospirenona (micronizada versus no micronizada)⁴.

Los resultados revelaron sorpresivamente – y contrariamente a lo esperado en base al arte previo y a los estudios de disolución *in vitro* mencionados más arriba – que la cantidad de drospirenona activa que se absorbe y se encuentra presente en el plasma es significativamente mayor después de la administración oral de drospirenona en forma micronizada que después de la administración oral de drospirenona en forma no micronizada. El gráfico muestra las curvas de plasma de la forma micronizada (puntos abiertos) y de la forma no micronizada (puntos llenos).

Estos datos sustentan la afirmación de que, contrariamente a lo esperado por el técnico en la materia, la drospirenona micronizada es superior a la drospirenona no micronizada, pues la cantidad de drospirenona transferida al torrente sanguíneo es mucho mayor cuando dicha sustancia es utilizada en forma micronizada que cuando se la utiliza en forma no micronizada. Es

⁴ Anexo 5.

decir, la dosis de drospirenona no micronizada debe ser aproximadamente 30% más alta en comparación con la dosis de drospirenona micronizada para alcanzar un efecto terapéutico equivalente.

En resumen, antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud existían varios obstáculos que debían ser superados por el técnico en la materia a fin de arribar al presente invento. Además, el técnico en la materia tendría que haber ignorado completamente algunas advertencias claras del arte previo (respecto de la idea de proporcionar la drospirenona en forma micronizada) a fin de arribar al presente invento:

- Ningún documento del arte previo sugería el uso de drospirenona en forma micronizada.
- La micronización como herramienta para mejorar la biodisponibilidad oral sólo había sido descrita para drogas estables en medio ácido.
- Existen al menos dos documentos del arte previo que afirman claramente que la drospirenona es lábil en medio ácido y se convierte fácilmente en su isómero terapéuticamente inactivo en condiciones ácidas, tales como las que imperan en el estómago.
- El técnico en la materia sabía que un anticonceptivo oral no puede evitar su exposición al ácido clorhídrico, pues una droga administrada por vía oral debe pasar a través del estómago (y residir allí durante un período determinado).
- El técnico en la materia habría esperado que la drospirenona micronizada se disuelva significativamente más rápido que la drospirenona no micronizada.
- El técnico en la materia habría recurrido a sus conocimientos generales (tales como los que se indican en el libro de Bauer y colaboradores) y habría deducido que la disolución rápida de drogas lábiles en medio ácido es problemática.
- Si a pesar de conocer la labilidad de la drospirenona en medio ácido y de las advertencias de Bauer y col. respecto de incluir compuestos lábiles en medio ácido en formulaciones de liberación inmediata, el técnico en la materia aún se hubiera sentido motivado (hecho que niega el solicitante) a experimentar con la drospirenona micronizada, habría llevado a cabo, tal como se indica en Remington, experimentos pre-clínicos entre los que se incluyen los ensayos de disolución *in vitro*.
- Al llevar a cabo ensayos de disolución *in vitro* que simulan las condiciones de pH que imperan en el estómago, el técnico en la materia habría entendido claramente que es de esperar que el uso de drospirenona micronizada conduzca a una biodisponibilidad más baja que el uso de drospirenona no micronizada.

Además, para el análisis de nivel inventivo la examinadora debería tener en cuenta el marco temporal y el éxito comercial del presente invento:

La drospirenona se conoce desde fines de 1970 y su actividad progestágena se describió en 1982 en la patente alemana DE 30 22 337. El efecto positivo que ejerce la micronización sobre la biodisponibilidad de la progesterona, que es estable en medio ácido, se conoce desde hace un tiempo similar, es decir, desde aproximadamente 1980. Sin embargo, cabe destacar que a pesar de que la posibilidad de micronizar la drospirenona existe desde hace aproximadamente veinte años, nadie lo hizo.

También es interesante destacar que una vez micronizada la drospirenona (por los presentes inventores) se pudo obtener un anticonceptivo oral y comercial (Yasmin®) basado en los principios de la presente solicitud. La preparación correspondiente a Yasmin® contiene 30 µg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona micronizada. Este producto comercializado por el solicitante, que en la actualidad es el anticonceptivo oral más vendido del mundo, se basa exactamente en los principios divulgados y reivindicados en la presente solicitud de patente, es decir en que la drospirenona debe ser proporcionada en forma micronizada en una concentración de aproximadamente 3 mg, tal como 2 a 4 mg, para obtener una anticoncepción confiable.

A pesar del interés aparente por la drospirenona nadie pensó en aplicar la drospirenona en forma micronizada - a pesar de que tanto la molécula como la tecnología de micronización estuvieron disponibles para el técnico en la materia durante aproximadamente 20 años. Además, el éxito económico del presente invento habla claramente a favor de la existencia de mérito inventivo.

2.3. Finalmente cabe destacar que la presente solicitud colombiana de patente fue concedida en numerosos países de Europa (entre los que se incluye Austria, Bélgica, Suiza, Chipre, Alemania, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Gran Bretaña, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburgo, Letonia, Mónaco, Holanda, Portugal, Rumania, Suecia y Eslovenia) y también en Australia, Canadá, China, Croacia, HonKong, Jordania, Méjico, Nueva Zelanda, Perú, Rusia, USA y Sudáfrica.⁵

Existen muchos otros países en los cuales la solicitud aún se encuentra en trámite y en una etapa avanzada del proceso de patentamiento.

⁵ Anexo 7.

Asimismo cabe destacar que la patente europea correspondiente se mantuvo intacta, es decir sin modificaciones, durante el procedimiento de oposición en Europa, y que la oposición fue completamente rechazada (al presente escrito se acompaña copia y traducción al castellano de la Decisión de la División Europea de Oposiciones)⁶.

En vista de la gran cantidad de países que han concedido la patente correspondiente a la presente solicitud colombiana, el solicitante no puede entender en qué se diferencia esencialmente la ley y/o práctica colombiana de patentes de la del resto del mundo. El solicitante considera ilógico que los mismos argumentos que rechaza la examinadora colombiana hayan sido aceptados por autoridades de patentes de todo el mundo, en particular por la USPTO y la Oficina Europea de Patentes (en donde la patente incluso sobrevivió al proceso de oposición).

Por consiguiente, y en caso de que la examinadora colombiana decida mantener sus objeciones y considere la posibilidad de rechazar la solicitud, el solicitante exige respetuosamente que la examinadora explique - haciendo referencia a la ley colombiana de patentes, los lineamientos de la Oficina Colombiana de Patentes, el tribunal de apelación y la jurisprudencia en la materia – exactamente por qué los argumentos presentados hasta el momento no son considerados persuasivos, y que – en base a las fuentes legales mencionadas anteriormente – indique por qué la ley o la práctica colombiana de patentes difiere tanto de las leyes y prácticas de patentes vigentes esencialmente en todas las demás jurisdicciones del mundo.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK

C.C. No. 79.376.996 de Bogotá

T.P. 135.799.

ANEXO:

- Anexo 1: Copia de la publicación de Nickisch et al. y su traducción al castellano
- Anexo 2: Patente US 6,121,465, equivalente a la solicitud WO 98/06738.

⁶ Anexo 6.

- Anexo 3: Bauer, Frömming and Führer; „Pharmazeutische Technologie“ (Tecnología Farmacéutica), 4ª edición 1993, página 205; junto con la traducción al castellano del párrafo indicado en dicha página 205.
- Anexo 4: Remington's Pharmaceutical Science: 18ª edición 1990, capítulo 75, página 1435.
- Anexo 5: Datos in vivo - biodisponibilidad de la drospirenona micronizada vs. drospirenona no micronizada (Apéndice III)
- Anexo 6: Copia de la Decisión de la División Europea de Oposiciones y su traducción al castellano
- Anexo 7: Carátulas de las patentes concedidas que son equivalentes a la presente solicitud colombiana.

02-SEP-2004 16:39

SCHERING AG PATENTE

+49 30 46812058

S.01

Tetrahedron Letters, Vol. 27, No. 45, pp 5463-5466, 1986 0040-4039/86 \$3.00 + .00
Printed in Great Britain Pergamon Journals Ltd.

SAURE-KATALYSIERTE UMLAGERUNGEN VON 15B,16B-METHYLEN-17 α -PREGNEN-
21,17-CARBOLACTON-DERIVATEN

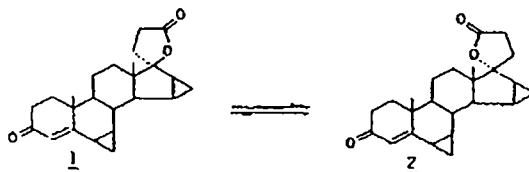
Klaus Nickisch*, Dieter Bittler, Henry Laurent und Rudolf Wiechert

Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin und Bergkamen, Müllerstr. 170 - 178,
D - 1000 Berlin 65

Summary: The different acid catalyzed rearrangements of 15,16-substituted
17 α -pregnene-21,17-carbolactone derivatives are described.

Die Suche nach neuen steroidal Aldosteronantagonisten mit reduzierten endokrinen Nebenwirkungen ist seit der Einführung der Spironolactone (7 α -Acetylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton) in die Therapie Gegenstand intensiver Bemühungen. Die erarbeiteten Struktur-Wirkungsbeziehungen zeigen, daß praktisch alle Veränderungen des 17-Spirofünglactons zu einer Reduzierung der antimineralocorticoiden Wirkung führen.¹ Die in unseren Laboratorien durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß die aldosteronantagonistische Wirkung von bekannten Verbindungen durch die Anellierung eines 15B,16B-Cyclopropanringes deutlich gesteigert werden kann.²

Bei unseren synthetischen Arbeiten in dieser Stoffklasse stießen wir auf ein spezielles Reaktionsverhalten dieser 15B,16B-Methylen Spirolactone, über das wir hier berichten wollen. Bei der Endreinigung einiger Testsubstanzen aus der Reihe der 15B,16B-Methylen Spirolactone wurden Nebenprodukte isoliert, die sich chromatographisch fast identisch verhielten und deren UV- und IR-Spektren sich kaum von denen der Hauptprodukte unterschieden. Die Kernresonanzspektren dieser Nebenprodukte zeigen einen deutlichen upfield shift der 18-Methylgruppe um ca. 0.2 ppm. Diese Verschiebung läßt den Schluß zu, daß die 18-Methylgruppe und die 17-Lactonfunktion nicht mehr beide β -ständig sind. Alle verfügbaren spektroskopischen Daten lassen sich am besten mit dem Vorliegen eines isomeren Spirolactons erklären. Eine genaue Untersuchung, unter welchen Bedingungen diese Isomerisierung auftritt, ergab, daß es sich um eine säurekatalysierte Reaktion handelt. So konnte 1 durch Behandeln mit 0.1 N Salzsäure bei Raumtemperatur innerhalb von 3 Stunden in ein 8:2 Gemisch von 2 und 1 umgewandelt werden.³

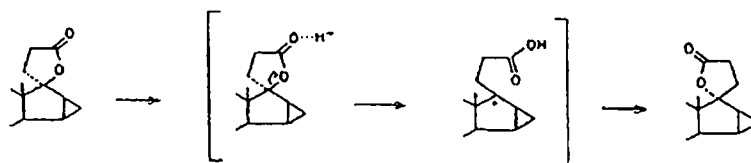


12

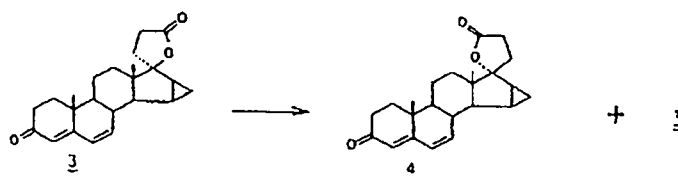
582

5464

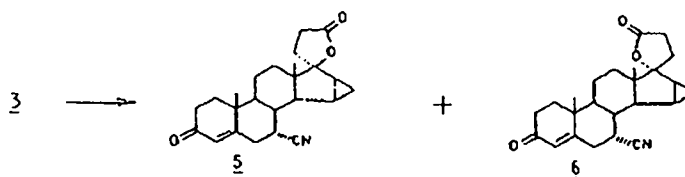
Das gleiche Gemisch erhält man, wenn 2 unter identischen Bedingungen behandelt wird. Das Produkt-Verhältnis 8:2 der Verbindungen 2 und 1 stellt somit das thermodynamische Gleichgewicht der säurekatalysierten Isomerisierung dar. Mechanistisch läßt sich diese Umlagerung über die primäre Protonierung des Lactonsauerstoffs erklären, die dann zur Ausbildung eines Homoallylkations führt⁴, das zusätzlich durch die Carboxylgruppe stabilisiert wird und innermolekular von der Carbonsäure von der Ober- oder Unterseite unter Lactonringbildung angegriffen werden kann. Der α -Angriff ist wegen der B-Ständigkeit des 15,16-Methylenringes und der 18-Methylgruppe begünstigt.



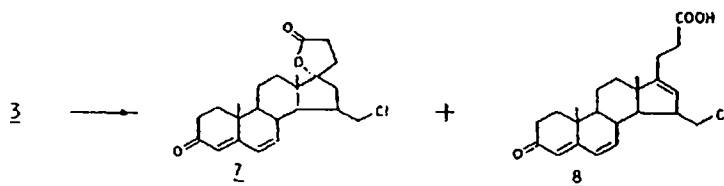
Diese Umlagerung ist allgemein anwendbar auf 15 β ,16 β -Methylen-spirolactone. So läßt sich aus 3 die Verbindung 4 in Dioxan/2 N H_2SO_4 9:1 bei 60°C darstellen.⁵



Diese Isomerisierung kann auch durch Lewis-säuren katalysiert werden. So liefert die Umsetzung von 3 mit Diethylaluminiumcyanid in Dichlormethan oder Benzol ein Gemisch der 7-Cyanide 5 und 6, während bei der Verwendung des basischeren Lösungsmittels THF nur 5 erhalten werden kann.

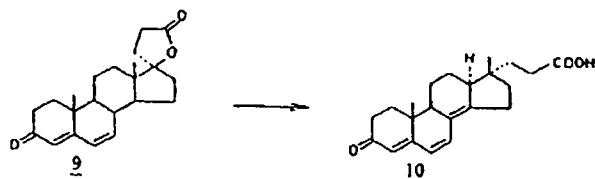


Untersucht man die Isomerisierung unter Bedingungen (Essigsäure/konz. HCl 1:1), die ausgehend von 17 α -Alkyltestosteron-derivaten unter Wanderung der 18-Methylgruppe Δ^{13-17} -Dialkylverbindungen ergeben,⁶ so erhält man ein Gemisch des Isolactons 7 und einer Säure 8, deren Strukturaufklärung erst nach der Veresterung mit Diazomethan gelang.⁷

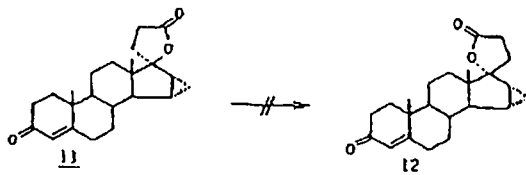


5465

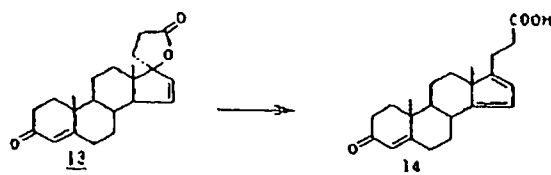
Die Bildung von 7 und 8 läßt sich über den nucleophilen Chloridangriff auf das primär gebildete Homoallylkation erklären. Um den Einfluß des 15 β ,16 β -Cyclopropanringes auf die Umlagerung zu untersuchen, wurde das in 15,16-Position unsubstituierte Spirolacton 9 den säurekatalysierten Umlagerungsbedingungen unterworfen. Setzt man Verbindung 9 unter Standardbedingungen (Dioxan/2 N H₂SO₄ 9:1, 60°C) um, so kann nach 72 Stunden nur Ausgangsmaterial isoliert werden. Führt man die Reaktion in Essigsäure/konz. HCl 1:1 durch, wird als einzige Verbindung die Säure 10 isoliert (Fp: 220-222°C/Lit.⁸ 214-216°C).



Um die Frage zu klären, welchen Einfluß die Substituenten in 15,16-Position auf das Reaktionsverhalten des Spirolactonringes haben, wurde das 15 α ,16 α -Methylenderivat 11 und das Δ^{15} -Analogon 13 den Umlagerungsbedingungen ausgesetzt. Das 15 α ,16 α -Methylenspirolacton 11 erwies sich unter den Standardbedingungen (Dioxan/2 N H₂SO₄ 9:1) selbst bei 100°C als stabil. Nach 28-stündigem Kochen konnte nur Ausgangsmaterial isoliert werden.



Bei der Umsetzung der Δ^{15} -Verbindung 13 unter Standardbedingungen bildete sich dagegen die Diencarbonsäure 14.⁹



Die Bildung einer 17-Isolactonverbindung konnte auch nach Variation der Reaktionsbedingungen nicht beobachtet werden. Die Bildung von 14 läßt sich durch die Abspaltung eines Protons aus dem intermediär gebildeten Allylkation erklären.

Zusammenfassend kann man das unterschiedliche Reaktionsverhalten der verschiedenen 15,16-substituierten Verbindungen wie folgt beschreiben: Die höhere Reaktivität der Δ^{15} - und der 15 β ,16 β -Methylenverbindungen gegenüber Säuren läßt sich durch die leichte Ausbildung der Allyl- bzw. Homoallylkationen erklären. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen können die gebildeten Carbeniumionen zu unterschiedlichen Produkten abreagieren.

14
584

5466

Für das unterschiedliche Reaktionsverhalten der 15 α ,16 α - und 15 β ,16 β -Methylen-derivate können sterische Gründe verantwortlich sein. Im Falle der 15 β ,16 β -Methylenverbindungen liegt eine Substituentenhäufung auf der Oberseite des D-Ringes vor. Diese Hinderung kann durch die Ausbildung eines Carbeniumions in der 17-Position vermindert werden, wodurch sich eine Stabilisierung des Homoallylkations ergibt. Im Falle der 15 α ,16 α -Methylen-derivate entfällt diese zusätzliche Stabilisierung, d.h. die Ausbildung des Carbeniumions ist energetisch weniger bevorzugt. Deshalb sind die 15 α ,16 α -Methylen-derivate stabiler gegenüber Säuren.

LITERATUR:

1. Robert A. Burtner, in: "Hormonal Steroids, Biochemistry, Pharmacology and Therapeutics", Proceedings of the First International Congress on Hormonal Steroids, Edited by L. Martini and A. Pecile. Academic Press, New York and London 1965, Vol. 2, p. 31.
2. K. Nickisch, O. Bittler, J. Casals-Stenzel, H. Laurent, R. Nickolson, Y. Nishino, K. Petzoldt and R. Wiechert, J. Med. Chem. 28, 546 (1985).
3. G. Raptis, persönliche Mitteilung.
4. H. Laurent, H. Müller und R. Wiechert, Chem. Ber. 99, 3836 (1966).
5. Fp: 225-226°C; H-NMR (CDCl₃): 0.9 (s, 3, 18-CH₃), 1.13 (s, 3, 19-CH₃) ppm; UV: λ_{max} (c) 284 (27050); IR (KBr): 1765, 1660, 1620, 1585 cm⁻¹.
6. A. Segaloff and R.D. Gabbard, Steroids 9, 433 (1964).
7. 7: Fp: 278-280°C;
H-NMR (CDCl₃): 0.98 (s, 3, 18-CH₃), 1.16 (s, 3, 19-CH₃), 3.49 (dd, 12 + 11 Hz, 1) und 3.70 (dd, 12 + 4 Hz, 1) -CH₂Cl, 5.72 (s, 1, H-4), 6.20 (s, 2, H-6 und H-7) ppm;
IR (KBr): 1770, 1665, 1620, 1590 cm⁻¹.
8: (als Methylester) H-NMR (CDCl₃): 1.07 (s, 3, 18-CH₃), 1.18 (s, 3, 19-CH₃), 3.52 (dd, 12 + 11 Hz, 1) und 3.73 (dd, 12 + 4 Hz, 1) -CH₂Cl, 3.7 (s, 3, -COOCH₃), 5.58 (s, 1, H-16), 5.69 (s, 1, H-4), 6.2 (m, 2, H-6 und H-7) ppm;
IR (KBr): 1740, 1665, 1620, 1585 cm⁻¹.
8. W. Sadée, S. Riegelman and L.F. Johnson, Steroids 27, 595 (1971).
9. H-NMR (D₅-Pyridin): 1.04 (s, 3, 18-CH₃), 1.10 (s, 3, 19-CH₃), 5.82 (s, 1, H-16), 5.86 (s, 1, H-4), 6.16 (s, 1, H-15) ppm;
UV: λ_{max} (c) 242 (16500);
IR (KBr): 2500-3000, 1735, 1660, 1620, 1605, 1570 cm⁻¹.
(Received in Germany 2 August 1986)

REORDENAMIENTOS EN MEDIO ÁCIDO DE LOS DERIVADOS DE LA
15 β ,16 β -METILEN-17 α -PREGNENO-21,17-CARBOLACTONA

15
585

Klaus Nickisch, Dieter Bittler, Henry Laurent y Rudolf
Wiechert

Laboratorios de investigación de Schering AG Berlin y
Bergkamen; Müllerstr. 170 -178; D - 1000 Berli 65

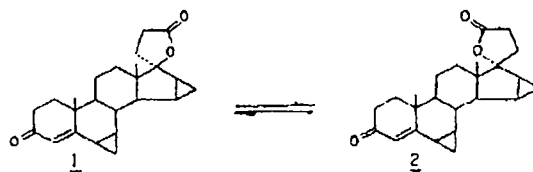
Resumen: Se describen los reordenamientos catalizados por ácidos que sufren los derivados 15,16-sustituídos de la 17 α -pregneno-21,17-carbolactona

Desde que la spironolactona (7 α -acetiltio-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona) fue incorporada a la terapia se ha puesto mucho empeño en buscar nuevos antagonistas esteroi-des de aldosterona con efectos secundarios endocrinológicos reducidos. Las relaciones de estructura-efecto que se han desarrollado muestran que prácticamente todas las modificaciones de la 17-spiropentalactona producen una reducción del efecto antimineralocorticoide. Los ensayos llevados a cabo en nuestros laboratorios demostraron que el efecto aldosterona-antagonista de los compuestos conocidos puede ser mejorado marcadamente por anelación de un ciclo 15 β ,16 β -ciclopropano.

Durante nuestros trabajos de síntesis con esta clase de sustancias tropezamos con un comportamiento particular de estas 15 β ,16 β -metilenspirolactonas, del cual hablaremos a

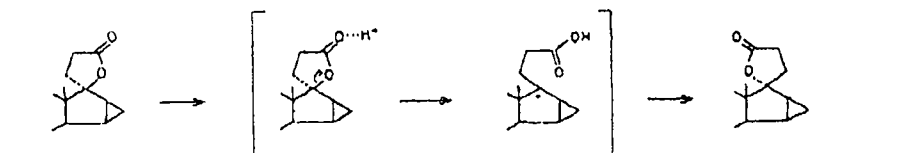
16
586

continuación. Durante la purificación final de algunas sustancias de ensayo del grupo de las 15 β ,16 β -metilenspirolactonas se aislaron productos secundarios que desde el punto de vista cromatográfico se comportaban de manera casi idéntica y cuyos espectros UV e IR apenas se diferenciaban de los espectros de los respectivos productos principales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de estos productos secundarios muestran un corrimiento importante a campos altos correspondiente al grupo 18-metilo de aproximadamente 0.2 ppm. Este corrimiento permite concluir que el grupo 18-metilo y la función 17-lactona no se encuentran más en posición β . La mejor manera de explicar todos los datos espectroscópicos disponibles es partiendo de la existencia de una spiro lactona isómera. Un estudio preciso de las condiciones bajo las cuales se produce esta isomerización permitió establecer que se trata de una reacción catalizada por ácidos. Así, el compuesto 1 pudo ser transformado en una mezcla 8:2 formada por 2 y 1 por tratamiento con ácido clorhídrico 0.1-N a temperatura ambiente y en un lapso de 3 horas.

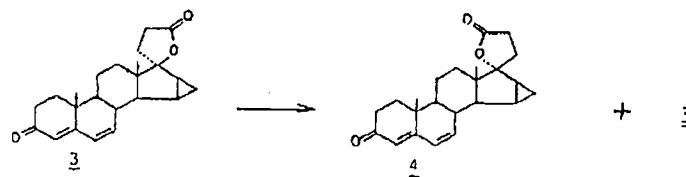


Se obtiene la misma mezcla cuando se trata el compuesto 2 en condiciones idénticas. La relación de productos 8:2 de

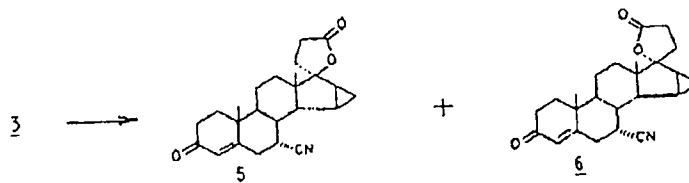
los compuestos 2 y 1 representa, por lo tanto, el equilibrio termodinámico de la isomerización catalizada por ácidos. El mecanismo de este reordenamiento puede ser explicado partiendo de la protonización primaria del oxígeno de la lactona que culmina en la formación de un catión homoalílico. Este catión se estabiliza adicionalmente a través del grupo carboxilo y puede ser atacado en forma intramolecular por el ácido carboxílico desde el lado inferior o el lado superior para formar la lactona. El ataque α está favorecido debido a la ubicación en posición β del grupo 18-metilo y del anillo del 15,16-metileno.



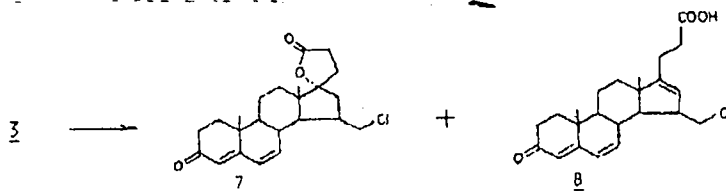
Este reordenamiento puede ser aplicado en forma general a las 15 β ,16 β -metilenspirolactonas. De esta manera se puede preparar el compuestos 4 por reacción de 3 en dioxano/ H_2SO_4 2N 9:1 a 60° C.



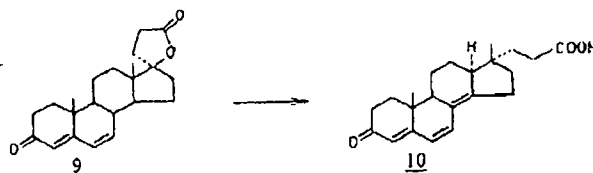
Esta isomerización también puede ser catalizada por ácidos de Lewis. Así, por reacción de 3 con cianuro de dietilaluminio en diclorometano o benceno se obtiene una mezcla de 7-cianuros de fórmulas 5 y 6, mientras que empleando el disolvente básico THF sólo se obtiene el compuesto 5.



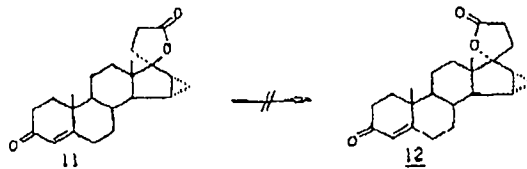
Al estudiar la isomerización en condiciones (ácido acético/HCl conc. 1:1) que permiten obtener compuestos de Δ^{13} -17,17-dialquilo a partir de derivados de $\Delta^{17\alpha}$ -alquiltestosterona con migración del grupo 18-metilo, se obtuvo una mezcla formada por la isolactona 7 y un ácido 8 cuyas estructuras pudieron ser esclarecidas recién después de la esterificación con diazometano.



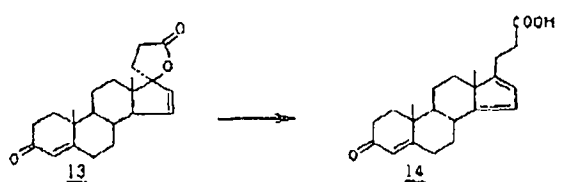
La formación de 7 y 8 se explica a través del ataque nucleófilo del cloruro sobre el catión homoalílico primario. Para estudiar la influencia del anillo de $15\beta,16\beta$ -ciclopropano sobre el reordenamiento se sometió la spiro-lactona 9 no sustituida en posición 15,16 a las condiciones de reordenamiento con catálisis ácida. Si el compuesto 9 se hace reaccionar en condiciones estándar (dioxano/ H_2SO_4 2N 9:1, $60^\circ C$) sólo se obtiene el material de partida después de 72 horas. Si la reacción se lleva a cabo en ácido acético/HCl conc. 1:1 se obtiene el ácido 10 (P.f. $220-222^\circ C$ /Lit. 214-216) como único producto.



Para responder la pregunta respecto de la influencia que ejercen los sustituyentes en posición 15,16 sobre el comportamiento de reacción del anillo de spirolactona se sometieron el derivado de 15 α ,16 α -metileno 11 y el análogo Δ^{15} de fórmula 13 a las condiciones de reordenamiento. La 15 α ,16 α -metilenspirolactona 11 demostró ser estable en condiciones standar (dioxano/H₂SO₄ 2N 9:1), incluso a 100°C. Después de calentar a reflujo durante 28 horas sólo se obtuvo el material de partida.



En cambio en la reacción del compuesto Δ^{15} de fórmula 13 en condiciones estándar se formó el ácido dienocarboxílico de fórmula 14.



Después de variar las condiciones de reacción tampoco se pudo observar la formación de una 17-isolactona. La formación de 14 se debe a la escisión de un protón a partir del catión alílico que se forma como intermediario.

Los diferentes comportamientos de los distintos compuestos sustituidos en posición 15,16 pueden ser resumidos de la siguiente manera: la reactividad más alta del compuesto Δ^{15} y del compuesto 15 β ,16 β -metileno frente a los ácidos se debe a la facilidad con que se forman los cationes alílico y homoalílico. Dependiendo de las condiciones de reacción, los iones carbenio formados pueden reaccionar para formar diferentes productos.

Los diferentes comportamientos de reacción que muestran los derivados de 15 α ,16 α -metileno y 15 β ,16 β -metileno se pueden deber a motivos estéricos. En el caso de los compuestos de 15 β ,16 β -metileno existe una acumulación de sustituyentes sobre la parte superior del anillo. Este impedimento puede ser disminuido a través de la formación de un ión carbenio en la posición 17, logrando así la estabilización del cación homoalílico. Esta estabilización adicional no se produce en el caso de los derivados de 15 α ,16 α -metileno, es decir que la formación del ión carbenio está energéticamente menos favorecida. Por esta razón los derivados de 15 α ,16 α -metileno son más estables frente a los ácidos.

United States Patent [19]

Mohr et al.

[11] Patent Number: 6,121,465

[45] Date of Patent: Sep. 19, 2000

21

[54] PROCESS FOR PRODUCTION
DROSPIRENONE AND INTERMEDIATE
PRODUCTS OF THE PROCESS

0075189 3/1983 European Pat. Off. .
9014344 11/1990 WIPO .

591

OTHER PUBLICATIONS

[75] Inventors: Jörg-Thorsten Mohr; Klaus Nickisch,
both of Berlin, Germany

Bittler et al., "Synthesis of Spirorenone—A Novel Highly
Active Aldosterone Antagonist," *Angewandte Chemie.
International Edition*, vol. 21, Issue 9, pp. 696–697 (1982).

[73] Assignee: Schering Aktiengesellschaft, Berlin,
Germany

Primary Examiner—Ba K. Trinh
Attorney, Agent, or Firm—Millen, White, Zelano &
Branigan

[21] Appl. No.: 09/242,334

[22] PCT Filed: Aug. 11, 1997

[86] PCT No.: PCT/EP97/04342

§ 371 Date: Feb. 11, 1999

§ 102(e) Date: Feb. 11, 1999

[87] PCT Pub. No.: WO98/06738

PCT Pub. Date: Feb. 19, 1998

[57] ABSTRACT

Process for the production of drospirenone (6 β , 7 β ; 15 β ,
16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,
17-carbolactone, DRSP) (1) and 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-
6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β , 5, 17 β -
triol (ZK 92836) and 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -
hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21, 17-carbolactone (ZK
90965) as intermediate products of the process.

[30] Foreign Application Priority Data

Aug. 12, 1996 [DE] Germany 196 33 685

[51] Int. Cl.⁷ C07D 307/94

[52] U.S. Cl. 549/265

[58] Field of Search 549/265; 568/817

[56] References Cited

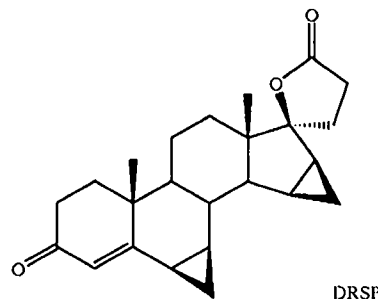
U.S. PATENT DOCUMENTS

4,416,985 11/1983 Petzoldt et al. 435/58
4,435,327 3/1984 Petzoldt et al. 260/397.5
5,106,995 4/1992 Plotkin 549/273

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0051143 5/1982 European Pat. Off. .

(1)



17 Claims, No Drawings

1

PROCESS FOR PRODUCTION DROSPIRENONE AND INTERMEDIATE PRODUCTS OF THE PROCESS

This application is a 371 of PCT/EP97/04342 filed Nov. 11, 1997.

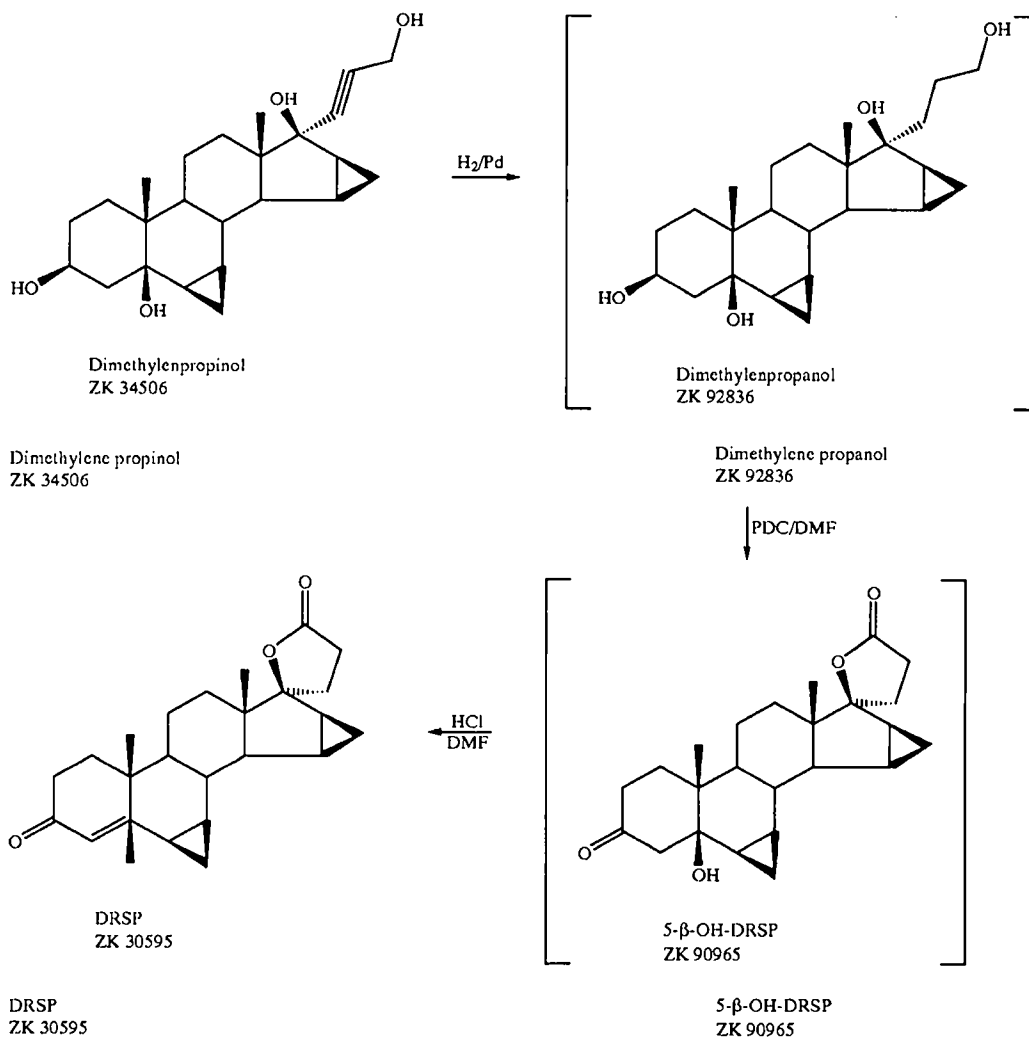
The invention relates to a process for the production of drospirenone (6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone, DRSP) and 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β , 5, 17 β -triol (ZK 92836) and 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21, 17-carbolactone (ZK 90965) as intermediate products of the process.

Drospirenone (6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone, DRSP, INN) has been known for some time as a steroidal active ingredient (DE 26 52 761 C2 and DE 30 22 337 A1), and the production of the last 4 steps is carried out in a single-pot reaction; in which after dimethylene propinol ZK 34506 is hydrogenated, none of the intermediate stages dimethylene propanol and 5- β -OH-DRSP that are passed through are isolated (see diagram below).

The dimethylene propinol ZK 34506 is hydrogenated in tetrahydrofuran with hydrogen on palladium-carbon into dimethylene propanol ZK 92836. The hydrogenating solution that is thus obtained, which contains propanol ZK 92836 as the main product and varying proportions of lactol, is reacted without isolation and intermediate working-up to drospirenone ZK 30595 (DRSP).

For this purpose, a change of solvent from tetrahydrofuran to dimethylformamide first takes place and then the propanol is oxidized at 40° C. with an excess of 3.7 equivalents of pyridinium dichromate (PDC) to a mixture of DRSP and 5- β -OH-DRSP. The 5- β -OH group in the oxidation product is labile compared to acids, Lewis acids and basic conditions at elevated temperatures, since in all cases, a more thermodynamically stable product is obtained with the formation of the Δ -4, 5-unsaturated ketone in the drospirenone. The elimination of the β -OH group in the 5- β -OH-DRSP results in more thermodynamically stable drospirenone, and it was not possible to suppress it.

The mixture generally contains differing proportions of the two components, whereby 5- β -OH-DRSP is generally present as a main component at a ratio of 2-3:1. In the last stage of the single-pot sequence, the two-component mixture is converted by adding semi-concentrated hydrochloric acid into the DRSP, crude.



3

In the table below, the last four operating preparations are summarized.

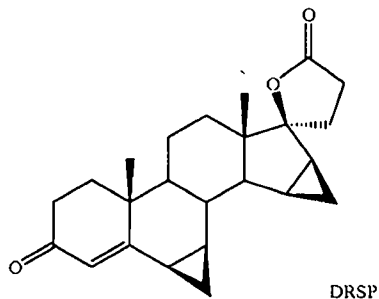
Preparation	Yield, crude (%)	Purity (100%
		Method)
537201	57.2	98.9
202	63.7	99.09
203	46.5	99.18
204	58.3	98.81
Total	Mean Yield: 56.4	Mean Purity: 98.9

By the means of all operational preparations, starting from dimethylene propinol, a theoretical yield of 56% DRSP, crude at an HPLC purity of 98.9%, is achieved.

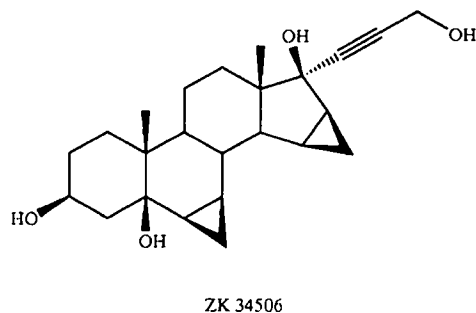
The object of the invention is the provision of a new production process for drospirenone, which is more selective and simpler in execution than that from the prior art and, in addition, is ecological (savings of a chromium trioxide oxidation).

This object is achieved according to the teaching of the claims.

The invention contains a process for the production of drospirenone (6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone, DRSP)

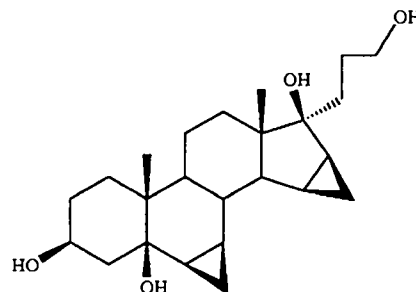


by catalytic hydrogenation of 17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5-androstane-3 β , 5, 17 β -triol (ZK 34506)

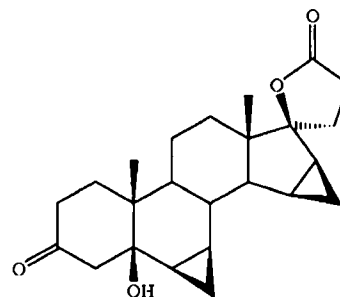


into 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β , 5, 17 β -triol (ZK 92836)

4



then oxidation with use of commercially available ruthenium salts, such as RuCl₃, RuO₂, KRuO₄, K₂RuO₄, but preferably in the presence of catalytic amounts of RuCl₃ (1 mol %) and conventional, simple oxidizing agents such as butyl hydroperoxide, N-methyl-morpholine-N-oxide, M₂S₂O₈ (M=Na, K), MXO_y (M=Li, Na, K; X=B, Cl, Br, 1:y=1-4), but preferably 1-3 equivalents of NaBrO₃, in solvents such as acetonitrile, chloroform, methylene chloride, carbon tetrachloride, water, tetrahydrofuran, tert-butanol, ethyl acetate or combinations thereof, but preferably in an acetonitrile-water mixture in the composition of acetonitrile:water=1:1, in 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21, 17-carbolactone (ZK 90965)



and subsequent dehydration.

As a key reaction, the invention contains the ruthenium-catalyzed oxidation of dimethylene propanol ZK 92836 to 5 β -OH-DRSP ZK 90965 and the subsequent elimination of water to drospirenone ZK 30595 in a two-stage process.

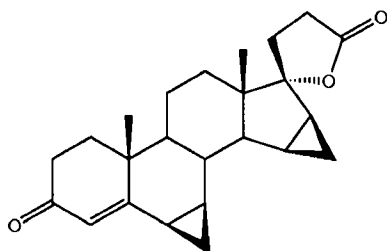
Analogously to the known process from the prior art, in the process according to the invention, dimethylene propinol ZK 34506 is hydrogenated with hydrogen on palladium-carbon into tetrahydrofuran. The hydrogenating solution is then subjected to a change of solvent, from tetrahydrofuran to acetonitrile. The acetonitrile solution is oxidized with a catalytic amount of ruthenium trichloride (1 mol %) and 3 equivalents of sodium bromate at 40°-60° C., specifically to 5 β -OH-DRSP. Despite the significant liability of 5 β -OH-DRSP compared to acids, Lewis acids, such as, for example, chromium compounds in old operating processes, strong bases or high temperatures, which in all cases can be attributed to the high driving force to form the more thermodynamically stable Δ -4, 5-unsaturated ketone, the selective synthesis of 5 β -OH-DRSP can be accom-

5

plished under the selected reaction conditions without a formation of drospirenone being observed. The 5- β -OH-DRSP can be isolated from the reaction solution by a precipitation of water that is simple to implement (operationally).

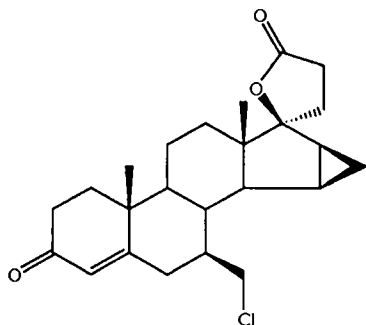
The yields are in the range of 68% to 75% via the two stages: hydrogenation and then oxidation.

From some tests, it is known that in the case of acidic action, drospirenone can be decomposed with acidic action via two reaction routes. For one thing, under acidic conditions, the drospirenone is easily converted into epimeric isolactone ZK 35096.



ZK 35096

The second by-product is produced by an HCl attack on the 6, 7-methylene group, which results in ring opening product ZK 95673.



ZK 95673

Both by-products are pushed back under the reaction conditions of the new process to the extent that they can be observed only on an order of magnitude of <0.2%.

In the elimination, a yield of 96% of theory is achieved. The total yield of the new process thus lies in the range of 65% to 72% of theory.

Another very basic advantage of the process according to the invention compared to the prior art lies in the range of ecology. It has been possible to replace the previously used toxic chromium compounds, which so far have been used in the form of pyridinium dichromate salts for oxidation and must subsequently be disposed of in the form of their solutions, by catalytic amounts of a metal. In addition, it is possible to recycle the used acetonitrile-water mixture by azeotropic distillation, so that also no danger to the environment is likely.

The invention also contains the intermediate products 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β , 5, 17 β -triol (ZK 92836) and 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21, 17-carbolactone (90965).

6

EXAMPLE

6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21, 17-carbolactone

50 g of 17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β , 5, 17 β -triol is hydrogenated into 1000 ml of THF in the presence of 10 g of palladium on carbon (10%) and 3 ml of pyridine until 2 equivalents of hydrogen are taken up. Then, the catalyst is filtered off, and the solution is evaporated to the dry state, whereby 52.7 g of 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β , 5, 17 β -triol is obtained, which is further reacted without purification.

50.2 g of 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β , 5, 17 β -triol is suspended in 250 ml of acetonitrile and heated to 45° C. 0.52 g of ruthenium trichloride, dissolved in 10 ml of water, and 62.46 g of sodium bromate, dissolved in 250 ml of water, are added in drops to the above. It is stirred for 2 more hours at 50° C., and the solution is then quenched by adding 1000 ml of water. 200 ml of ethyl acetate is added, the phases are separated and then the aqueous phase is extracted with 600 ml of ethyl acetate. The combined organic phases are dried on sodium sulfate and then evaporated to the dry state. In this case, 43.44 g of 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21, 17-carbolactone is obtained as crude product, 35.7 g of 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21, 17-carbolactone with a melting point of 216°-218° C. is obtained by recrystallization from acetone-isoether. The rotation is approximately -65.6° C. (sodium line, c=1.02 in CHCl₃).

6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone

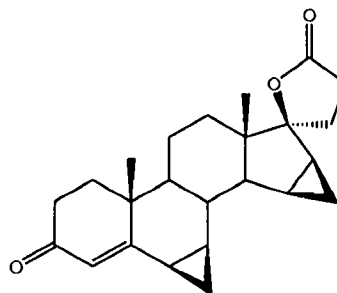
28 g of 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21, 17-carbolactone is suspended in 280 ml of THF and then mixed with 10 mol % of 1.5 g of p-toluenesulfonic acid. After 30 minutes, 125 ml of saturated NaCl solution and 8.2 ml of 1N NaOH solution are added. After phase separation, the organic phase is dried on sodium sulfate and evaporated to the dry state, whereby 25.67 g of 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone is obtained as crude product, whose purity is approximately 93% according to HPLC determination.

Further purification can be done by chromatography.

The melting point of the chromatographed substance is approximately 197.5°-200° C.

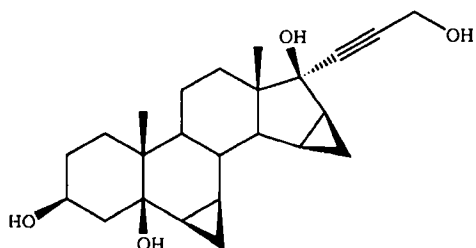
We claim:

1. A process for the production of 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone,



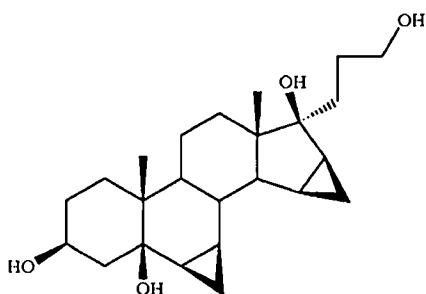
7

comprising, catalytically hydrogenating 17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β , 5, 17 β -triol of Formula I



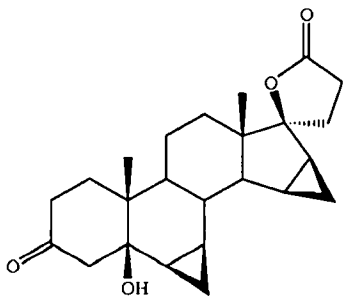
I

into 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β , 5, 17 β -triol of Formula II



II

oxidizing the compound of Formula II in the presence of ruthenium salt to form 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 α -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21, 17-carbolactone of Formula III

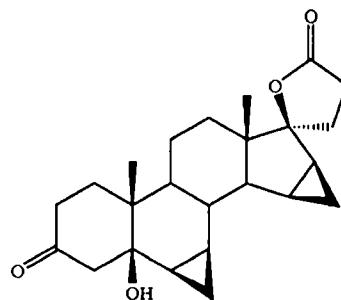


III

and dehydrating the latter.

8

2. 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21, 17-carbolactone



5

10

15

3. A process for the production of 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone,

20

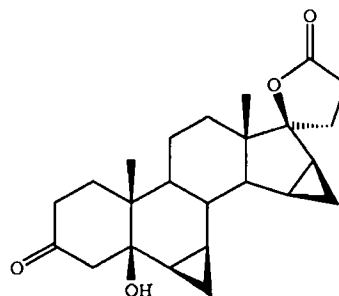
25

30

comprising dehydrating a compound of Formula III,

35

III



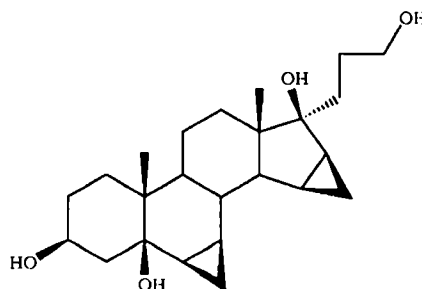
40

45

which was made by oxidizing in the presence of a ruthenium salt a compound of Formula II,

50

II



55

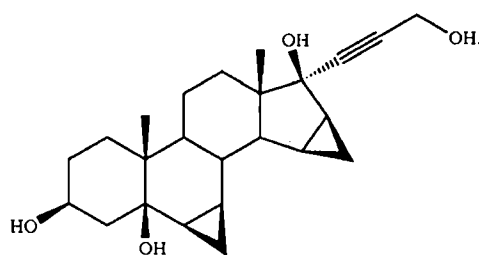
60

65

which was made by catalytically hydrogenating a compound of Formula I

9

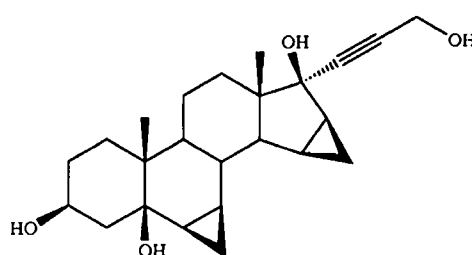
10



I

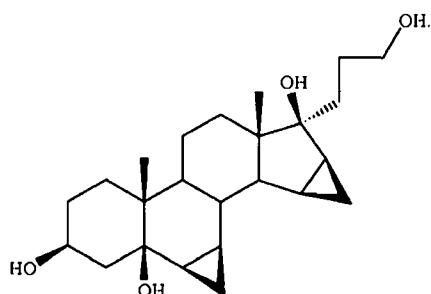
5

10



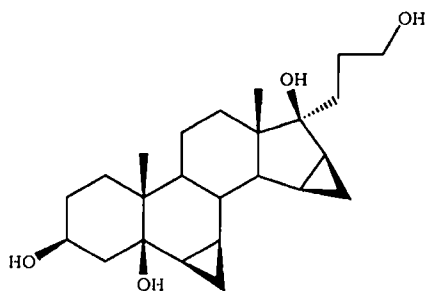
I

4. A process for the production of the compound of claim 2, comprising oxidizing in the presence of a ruthenium salt a compound of Formula II



II

5. A process for the production of the compound of claim 2, comprising oxidizing in the presence of a ruthenium salt a compound of Formula II,



II

which was made by catalytically hydrogenating a compound of Formula I:

6. The process of claim 1, wherein said catalytic hydrogenating is performed in tetrahydrofuran with hydrogen on palladium-carbon.

7. The process of claim 1, wherein said compound of Formula II is reacted without isolation and intermediate working-up to prepare drospirenone.

8. The process of claim 1, wherein said oxidizing is performed in dimethylformamide at about 40° C. with an excess of 3.7 equivalents of pyridinium dichromate.

9. The process of claim 1, wherein said dehydrating is performed by adding semi-concentrated hydrochloric acid.

10. The process of claim 1, wherein said ruthenium salt is RuCl_3 , RuO_2 , KRuO_4 or K_2RuO_4 .

11. The process of claim 1, wherein said oxidizing is performed in the presence of a catalytic amount of RuCl_3 and an oxidizing agent.

12. The process of claim 1, wherein said oxidizing is performed in the presence of, as oxidizing agent, butyl hydroperoxide, N-methyl-morpholine-N-oxide, $\text{M}_2\text{S}_2\text{O}_8$, wherein M is Na or K, or MXO_y , wherein M is Li, Na or K, X is B, Cl, Br, or I, and y is 1-4.

13. The process of claim 12, wherein said oxidizing agent is 1-3 equivalents of NaBrO_3 .

14. The process of claim 1, wherein said oxidizing is performed in the solvent acetonitrile, chloroform, methylene chloride, carbon tetrachloride, water, tetrahydrofuran, tert-butanol, ethyl acetate or a combination thereof.

15. The process of claim 14, wherein said solvent is an about 1:1 mixture of acetonitrile and water.

16. The process of claim 1, wherein said oxidizing is performed with a catalytic amount of RuCl_3 and about 3 equivalents of NaBrO_3 at 40-60° C.

17. The process of claim 5, further comprising dehydrating the composition of claim 2 thereby preparing drospirenone.

* * * * *

597
27

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : C07J 53/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/06738 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Februar 1998 (19.02.98)		
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04342 (22) Internationales Anmeldedatum: 11. August 1997 (11.08.97) (30) Prioritätsdaten: 196 33 685.6 12. August 1996 (12.08.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Patente, Müllerstrasse 178, Postfach 65 03 11, D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOHR, Jörg-Thorsten [DE/DE]; Zwinglstrasse 4, D-10555 Berlin (DE). NICK- ISCH, Klaus [DE/DE]; Zescher Strasse 14, D-12307 Berlin (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Patente, Müllerstrasse 178, Postfach 65 03 11, D-13342 Berlin (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04342 (22) Internationales Anmeldedatum: 11. August 1997 (11.08.97) (30) Prioritätsdaten: 196 33 685.6 12. August 1996 (12.08.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Patente, Müllerstrasse 178, Postfach 65 03 11, D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOHR, Jörg-Thorsten [DE/DE]; Zwinglstrasse 4, D-10555 Berlin (DE). NICK- ISCH, Klaus [DE/DE]; Zescher Strasse 14, D-12307 Berlin (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Patente, Müllerstrasse 178, Postfach 65 03 11, D-13342 Berlin (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04342 (22) Internationales Anmeldedatum: 11. August 1997 (11.08.97) (30) Prioritätsdaten: 196 33 685.6 12. August 1996 (12.08.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Patente, Müllerstrasse 178, Postfach 65 03 11, D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOHR, Jörg-Thorsten [DE/DE]; Zwinglstrasse 4, D-10555 Berlin (DE). NICK- ISCH, Klaus [DE/DE]; Zescher Strasse 14, D-12307 Berlin (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Patente, Müllerstrasse 178, Postfach 65 03 11, D-13342 Berlin (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.			

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING DROSPIRENONE (6 β ,7 β ;15 β ,16 β -DIMETHYLENE-3-OXO-17 α -PREGN-4-EN-21,17-CARBOLACTONE, DRSP), AS WELL AS 7 α -(3-HYDROXY-1-PROPYL)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -DIMETHYLENE-5 β -ANDROSTANE-3 β ,5,17 β -TRIOL (ZK 92836) AND 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -DIMETHYLENE-5 β HYDROXY-3-OXO-17 α -ANDROSTANE-21,17-CARBOLACTONE

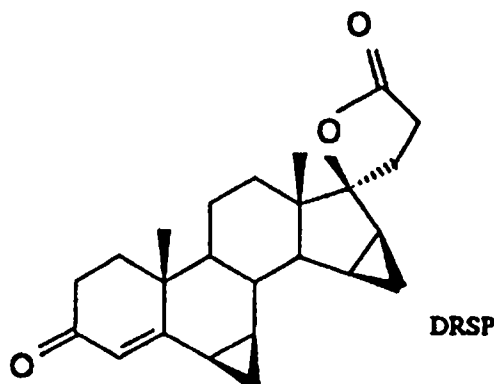
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DROSPIRENON (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -DIMETHYLENE-3-OXO-17 α -PREGN-4-ENE-21,17-CARBOLACTONE, DRSP) SOWIE 7 α -(3-HYDROXY-1-PROPYL)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -DIMETHYLENE-5 β -ANDROSTANE-3 β ,5,17 β -TRIOL (ZK 92836) UND 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -DIMETHYLENE

(57) Abstract

The invention pertains to a process for producing drospirenone (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactone, DRSP) (I) and 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836) and 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965) used as intermediates in the process.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP) (I) und 7 α -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836) und 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965) als Zwischenprodukte des Verfahrens.



598 28

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
U	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
.Z	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

599

Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -
Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP)

5 sowie

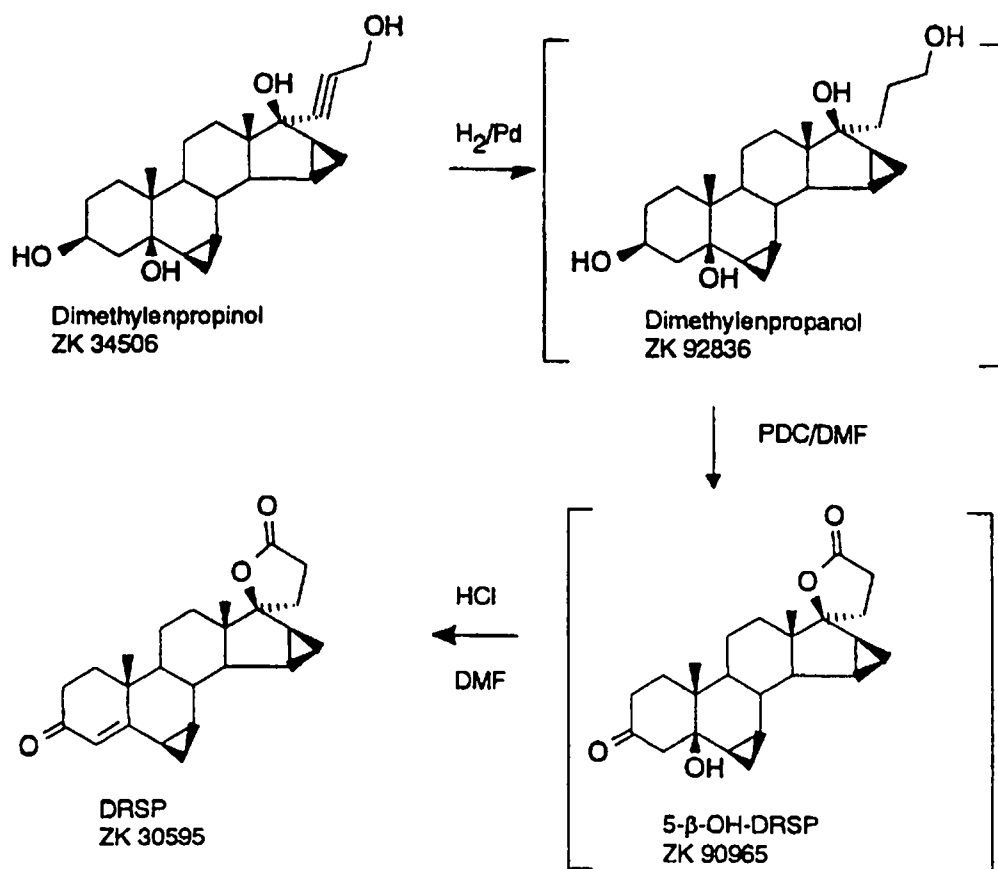
7 α -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-
5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836) und 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -
dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone
(90965)

10 als Zwischenprodukte des Verfahrens.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16
 β -Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP), sowie
15 7 α -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -
triol (ZK 92836) und 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -
androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965) als Zwischenprodukte des
Verfahrens.

20

Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-
carbolactone, DRSP, INN) ist als steroidaler Wirkstoff seit längerem bekannt
(DE 26 52 761 C2 und DE 30 22 337 A1) und die Herstellung der letzten 4
Schritte erfolgt im Eintopfverfahren; bei dem nach der Hydrierung von
25 Dimethylenpropinol
ZK 34506 keine der durchlaufenen Zwischenstufen Dimethylenpropanol und
5- β -OH-DRSP isoliert werden (siehe nachfolgendes Schema).



Das Dimethylenpropinol ZK 34506 wird in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an Palladium-Kohle zum Dimethylenpropanol ZK 92836 hydriert. Die so erhaltene Hydrierlösung, die das Propanol ZK 92836 als Hauptprodukt und schwankende Anteile an Lactol enthält, wird ohne Isolierung und Zwischenaufarbeitung zum Drospiroenon ZK 30595 (DRSP) umgesetzt.

Hierzu wird zuerst ein Lösungsmittelwechsel von Tetrahydrofuran zu Dimethylformamid vollzogen und anschließend das Propanol bei 40° C mit einem Überschuß von 3,7 Äquivalenten Pyridiniumdichromat (PDC) zu einem Gemisch von DRSP und 5-β-OH-DRSP oxidiert. Die 5-β-OH-Funktion im Oxidationsprodukt ist labil gegenüber Säuren, Lewissäuren und basischen Bedingungen bei erhöhten Temperaturen, da in allen Fällen mit der Ausbildung des Δ-4,5-ungesättigten Ketons im Drospirenon ein thermodynamisch stabileres Produkt erhalten wird. Die Eliminierung der β-OH-Funktion im 5-β-OH-DRSP

31

verläuft zum thermodynamisch stabileren Drospirenon und konnte nicht unterdrückt werden konnte.

601

Die Mischung enthält in der Regel wechselnde Anteile der beiden Komponenten, wobei das 5- β -OH-DRSP im allgemeinen als Hauptkomponente im Verhältnis von 2-3:1 vorliegt. In der letzten Stufe der Eintopfsequenz wird das Zweikomponenten-Gemisch durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure in das DRSP, roh überführt.

10 In der nachstehenden Tabelle sind die letzten vier Betriebsansätze zusammengefaßt.

Ansatz	Ausbeute, roh (%)	Reinheit (100%-Methode)
537201	57,2	98,9
202	63,7	99,09
203	46,5	99,18
204	58,3	98,81
Gesamt	mittlere Ausbeute: 56,4	mittlere Reinheit: 98,9

Im Mittel aller Betriebsansätze wird ausgehend vom Dimethylenpropinol eine theoretische Ausbeute von 56% DRSP, roh in einer HPLC-Reinheit von 98,9% erzielt.

15

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen Herstellungsverfahrens für Drospirenon, welches selektiver und einfacher in der Durchführung ist, als jenes aus dem Stand der Technik und außerdem ökologischer ist; (Einsparung einer Chromtrioxid-Oxidation).

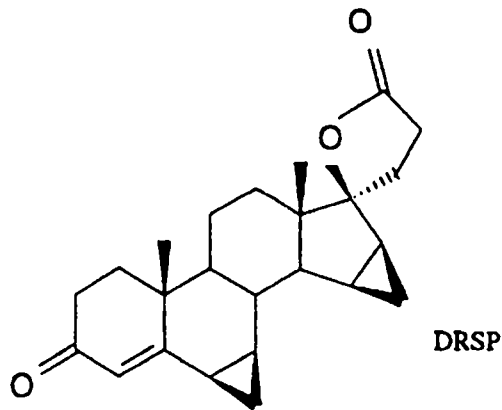
20

Gelöst wird diese Aufgabe gemäß der Lehre der Ansprüche.

602

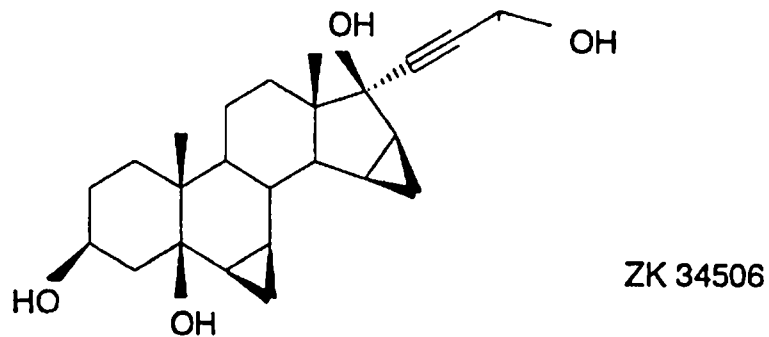
Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von Drospirenon
(6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone,
DRSP)

603



5

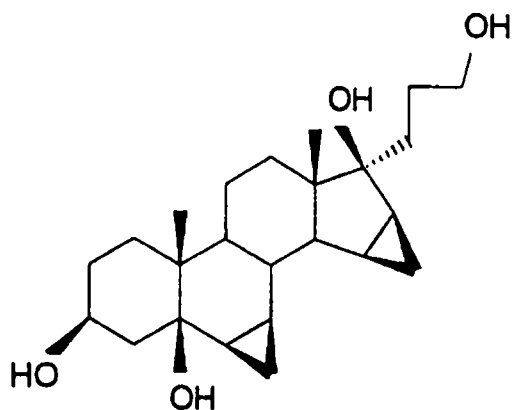
durch katalytische Hydrierung von 17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -
dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 34506)



10

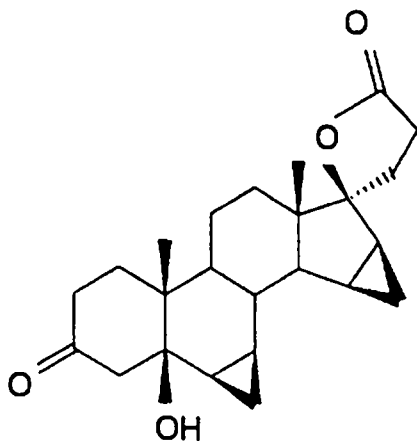
in das 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-
3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836)

604



ZK 92836

anschließende Oxidation mittels käuflicher Rutheniumsalze wie RuCl_3 , RuO_2 , KRuO_4 , K_2RuO_4 , vorzugsweise jedoch in Gegenwart katalytischer Mengen von RuCl_3 (1 mol%), und herkömmlichen, einfachen Oxidationsmitteln wie t -Butylhydroperoxyd, N-Methyl-morpholin-N-oxid, $\text{M}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ($\text{M}=\text{Na}, \text{K}$), MXO_y ($\text{M}=\text{Li}, \text{Na}, \text{K}$; $\text{X}=\text{B}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$; $y=1-4$), vorzugsweise jedoch 1-3 Äquivalenten NaBrO_3 , in Lösungsmitteln wie Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Wasser, Tetrahydrofuran, tert-Butanol, Ethylacetat oder Kombinationen hiervon, vorzugsweise jedoch in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch in der Zusammensetzung Acetonitril: Wasser = 1:1, in das 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)



ZK 90965

15 und anschließende Wasserabspaltung.

605

Die Erfindung beinhaltet als eine Schlüsselreaktion die Ruthenium katalysierte Oxidation von Dimethylenpropanol ZK 92836 zum 5- β -OH-DRSP ZK 90965 und die anschließende Wassereliminierung zum Drospirenon ZK 30595 in einem zweistufigen Verfahren.

5

- Analog zum bekannten Verfahren aus dem Stand der Technik wird im erfindungsgemäßen Verfahren Dimethylenpropinol ZK 34506 in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an Palladium-Kohle hydriert. Die Hydrierlösung wird anschließend einem Lösungsmittelwechsel von
- 10 Tetrahydrofuran auf Acetonitril unterworfen. Die Acetonitril-Lösung wird mit einer katalytischen Menge Rutheniumtrichlorid (1 mol%) und 3 Äquivalenten Natriumbromat bei 40°-60° C gezielt zum 5- β -OH-DRSP oxidiert. Trotz der großen Labilität des 5- β -OH-DRSP gegenüber Säuren, Lewissäuren wie
- 15 beispielsweise der Chromverbindungen im alten Betriebsverfahren, starken Basen oder hohen Temperaturen, die in allen Fällen auf die hohe Triebkraft zur Bildung des thermodynamisch stabileren Δ -4,5-ungesättigten Ketons zurückzuführen ist, gelingt unter den gewählten Reaktionsbedingungen die selektive Synthese des
- 5- β -OH-DRSP, ohne das eine Drospiroenonbildung zu beobachten ist. Das
- 20 5- β -OH-DRSP kann durch eine (betrieblich) einfach durchzuführende Wasserfällung aus der Reaktionslösung isoliert werden.

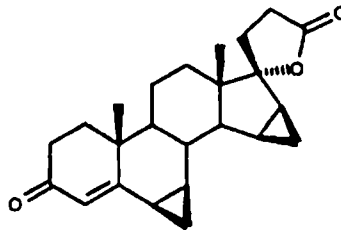
Die Ausbeuten liegen im Bereich von 68% bis 75% über die beiden Stufen Hydrieren und anschließende Oxidation.

25

Aus eigenen Versuchen ist bekannt, daß das Drospiroenon bei Säureeinwirkung nach zwei Reaktionswegen zersetzt werden kann. Einmal wird

das Drospiroenon unter sauren Bedingungen leicht in das epimere Isolacton ZK 35096 überführt.

606

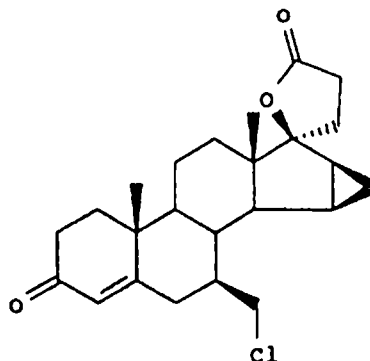


5

ZK 35096

Das zweite Nebenprodukt entsteht durch einen HCl-Angriff auf die 6,7-Methylengruppe, der zu dem Ringöffnungsprodukt ZK 95673 führt.

10



ZK 95673

- 15 Beide Nebenprodukte werden unter den Reaktionsbedingungen des neuen Verfahrens soweit zurückgedrängt, daß sie nur noch in einer Größenordnung von <0,2% zu beobachten sind.

Bei der Eliminierung wird eine Ausbeute von 96% d.Th. erzielt. Die

- 20 Gesamtausbeute des neuen Verfahrens liegt damit im Bereich von 65% bis 72% d. Theorie.

37

607

Ein weiterer sehr wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem Stand der Technik liegt im Bereich der Ökologie. Es ist gelungen, die bisher verwendeten toxischen Chromverbindungen, die in Form der Pyridiniumdichromat -Salze bislang zur Oxidation verwendet wurden und
5 hinterher in Form ihrer Lösungen entsorgt werden müssen, durch katalytische Mengen eines Metalls zu ersetzen. Zudem ist es möglich, daß eingesetzte Acetonitril-Wasser-Gemisch durch azeotrope Destillation zu recyceln, so daß auch keine Gefahr für die Umwelt zu erwarten ist.

10

Weiter beinhaltet die Erfindung die Zwischenprodukte, 7 α -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836) und 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (90965).

15

250
608**Beispiele:****6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone**

- 50 g 17 α -(3-Hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol wird in 1000 ml THF in der Gegenwart von 10 g Palladium auf Kohle (10%) und 3 ml Pyridin hydriert bis 2 Äquivalente Wasserstoff aufgenommen werden. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung bis zur Trockne eingeeengt, wobei 52,7 g 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol erhalten werden, die ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.
- 50, 2 g 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol werden in 250 ml Acetonitril suspendiert und auf 45° C erwärmt. Hierzu werden 0,52g Rutheniumtrichlorid gelöst in 10 ml Wasser und 62,46 g Natriumbromat gelöst in 250 ml Wasser getropft. Es wird 2 Stunden bei 50° C nachgerührt und die Lösung anschließend durch Zugabe von 1000 ml Wasser gequenchet. Es werden 200 ml Ethylacetat zugesetzt, die Phasen getrennt und anschließend die wäßrige Phase mit 600 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend bis zur Trockne eingeeengt. Hierbei werden 43,44 g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone als Rohprodukt erhalten. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Isoether erhält man 35,7g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-

29

carbolactone mit einem Schmelzpunkt von 216°-218°C. Der Drehwert liegt bei -65,6°

609

(Natriumlinie, $c=1,02$ in CHCl_3).

5

6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone

28 g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbo-lactone werden in 280 ml THF suspendiert und anschließend mit 10

10 mol%,

1,5g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 30 Minuten werden 125 ml ges. NaCl-Lösung und 8,2 ml 1n NaOH-Lösung zugegeben. Nach Phasentrennung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingengt, wobei 25,67g 6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-

15 21,17-carbolactone als Rohprodukt erhalten, dessen Reinheit nach HPLC-Bestimmung bei 93% liegt.

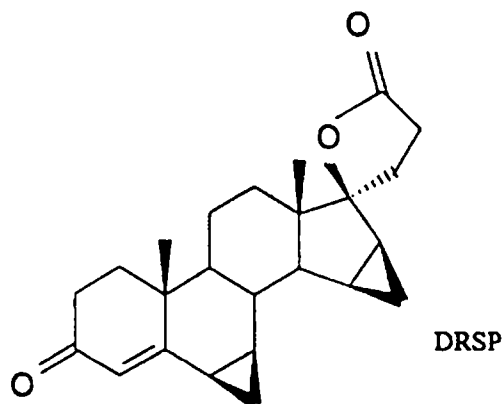
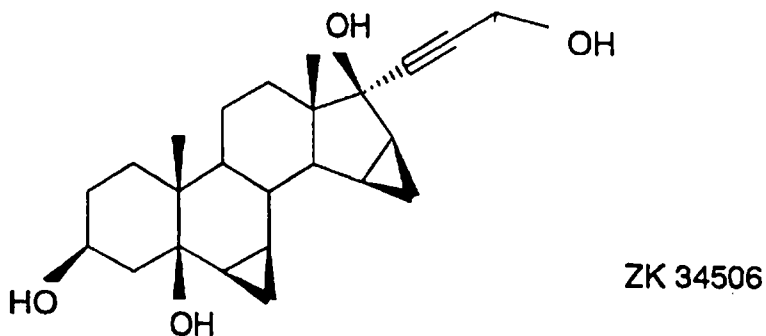
Die weitere Aufreinigung kann durch Chromatographie erfolgen.

20 Der Schmelzpunkt der chromatographierten Substanz liegt bei 197,5° -200° C.

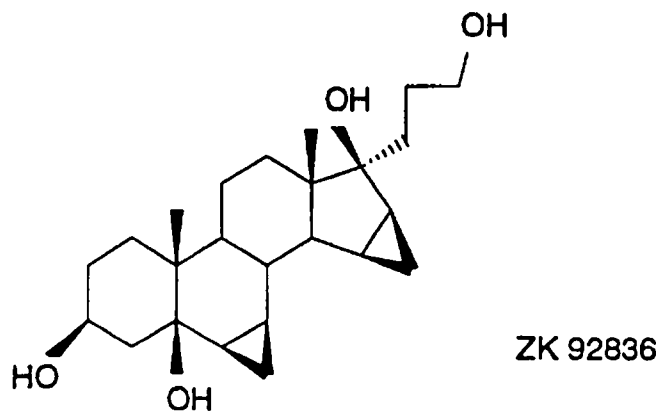
Patentansprüche

610

1.) Verfahren zur Herstellung von Drospirenon

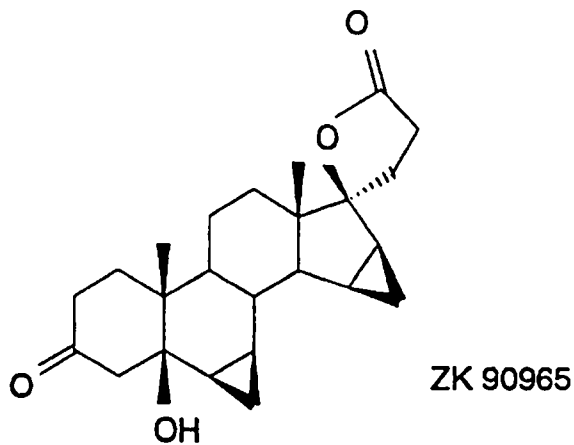
(6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone,5 DRSP)durch katalytische Hydrierung von 17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -10 dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 34506)

in das 7α -(3-hydroxy-1-propyl)- $6\beta,7\beta$; $15\beta,16\beta$ -dimethylene- 5β -androstane- $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 92836),



5

Oxidation in Gegenwart eines Rutheniumsalzes in das $6\beta,7\beta$; $15\beta,16\beta$ -dimethylene- 5β -hydroxy-3-oxo- 17α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)

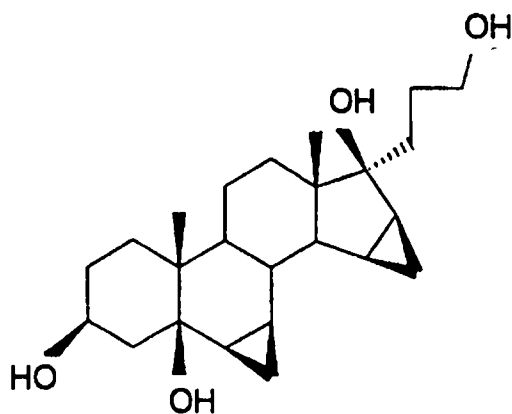


10

und anschließende Wasserabspaltung.

2.) 7α -(3-hydroxy-1-propyl)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene- 5β -androstane-
 $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 92836)

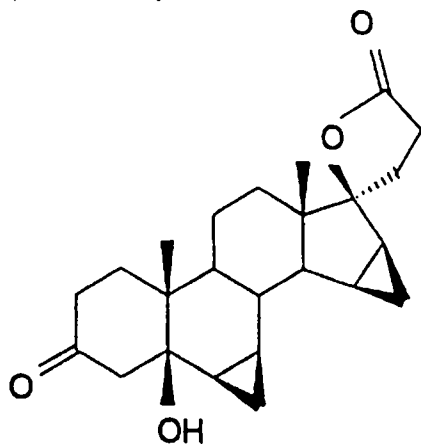
612



ZK 92836

5

3.) $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -Dimethylene- 5β -hydroxy- 3 -oxo- 17α -androstane-
 $21,17$ -carbolactone (ZK 90965)



ZK 90965

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No

PCT/EP 97/04342

A3

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07J53/00

613

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 6 C07J

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D. BITTLER ET AL: "Synthesis of Spirorenone - A Novel Highly Active Aldosterone Antagonist" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., vol. 21, no. 9, 1982, WEINHEIM DE, pages 696-697, XP002047531	2
Y	see page 696, column 2; figure 1	1-3
Y	EP 0 075 189 A (SCHERING A.G.) 30 March 1983 see examples G,H	1-3
Y	EP 0 051 143 A (SCHERING A.G.) 12 May 1982 see page 10; examples G,H	1-3
Y	WO 90 14344 A (GAF CHEMICALS CORP) 29 November 1990 see the whole document	1-3

☐ 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.

"Δ" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 1997

Date of mailing of the international search report

04/12/1997

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

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/04342

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0075189 A	30-03-83	AU 555388 B	25-09-86
		AU 8845882 A	31-03-83
		CA 1203796 A	29-04-86
		DK 411882 A	22-03-83
		JP 1689312 C	11-08-92
		JP 3057917 B	03-09-91
		JP 58065299 A	18-04-83
		US 4435327 A	06-03-84
EP 0051143 A	12-05-82	DE 3042136 A	09-06-82
		AT 8274 T	15-07-84
		DK 484781 A,B,	04-05-82
		JP 1021759 B	24-04-89
		JP 1535183 C	21-12-89
		JP 57122798 A	30-07-82
		US 4416985 A	22-11-83
		US 4614616 A	30-09-86
WO 9014344 A	29-11-90	US 5106995 A	21-04-92
		CA 2014351 A	05-11-90
		EP 0471020 A	19-02-92
		JP 4505321 T	17-09-92

614

45

615

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07J53/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07J

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	D. BITTLER ET AL: "Synthesis of Spirorenone - A Novel Highly Active Aldosterone Antagonist" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., Bd. 21, Nr. 9, 1982, WEINHEIM DE, Seiten 696-697, XP002047531	2
Y	siehe Seite 696, Spalte 2; Abbildung 1 ---	1-3
Y	EP 0 075 189 A (SCHERING A.G.) 30. März 1983 siehe Beispiele G,H ---	1-3
Y	EP 0 051 143 A (SCHERING A.G.) 12. Mai 1982 siehe Seite 10; Beispiele G,H ---	1-3
Y	WO 90 14344 A (GAF CHEMICALS CORP) 29. November 1990 siehe das ganze Dokument -----	1-3

☐ 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 erfindertlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertlicher 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

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. November 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04/12/1997

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

Watchorn, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04342

Q6
616

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0075189 A	30-03-83	AU 555388 B	25-09-86
		AU 8845882 A	31-03-83
		CA 1203796 A	29-04-86
		DK 411882 A	22-03-83
		JP 1689312 C	11-08-92
		JP 3057917 B	03-09-91
		JP 58065299 A	18-04-83
		US 4435327 A	06-03-84
EP 0051143 A	12-05-82	DE 3042136 A	09-06-82
		AT 8274 T	15-07-84
		DK 484781 A,B,	04-05-82
		JP 1021759 B	24-04-89
		JP 1535183 C	21-12-89
		JP 57122798 A	30-07-82
		US 4416985 A	22-11-83
		US 4614616 A	30-09-86
WO 9014344 A	29-11-90	US 5106995 A	21-04-92
		CA 2014351 A	05-11-90
		EP 0471020 A	19-02-92
		JP 4505321 T	17-09-92

617

47

Kurt H. Bauer Karl-Heinz Fromming Claus Fritzer

4. durchgesehene Auflage

Unter Mitarbeit von
Engelbert Graf, Hans Leuenberger, Hans Peter Merkle,
Jobst B. Mielck, Heinz Schilcher

D23



Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York.

618
48

Prof. Dr. Kurt H. Bauer
Pharmazeut. Institut der Universität Freiburg
Hermann-Herder-Straße 9, 79104 Freiburg

Prof. Dr. K.-H. Frömming
Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
Königin-Luise-Straße 2 + 4, 14195 Berlin

Prof. Dr. Claus Führer
Institut für Pharmaz. Technologie
der Techn. Universität
Mendelssohnstraße 1, 38106 Braunschweig

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Bauer, Kurt H.:
Pharmazeutische Technologie : 94 Tabellen /
Kurt H. Bauer ; Karl-Heinz Frömming ; Claus Führer.
Unter Mitarb. von Engelbert Graf ... – 4., durchges.
Aufl. – Stuttgart ; New York : Thieme, 1993
NE: Frömming, Karl-Heinz.; Führer, Claus:

1. Auflage 1986
2. Auflage 1989
3. Auflage 1991

© 1986, 1991, 1993 Georg Thieme Verlag
Rüdigerstraße 14, D-70469 Stuttgart 30
Printed in Germany
Gesamtherstellung: Ludwig Auer GmbH,
86609 Donauwörth
ISBN 3-13-692504-1

1 2 3 4 5 6

Wichtiger Hinweis:

Dieses Werk ist von Fachleuten verfaßt worden und richtet sich auch an Fachleute. Der Benutzer muß daher wissen, daß bereits der Umgang mit Chemikalien oder Mikroorganismen eine latente Gefährdung in sich birgt. Zusätzliche Gefahren können theoretisch durch unrichtige Mengenangaben entstehen. Autoren, Herausgeber und Verlag haben zwar große Sorgfalt darauf verwandt, daß die Mengenangaben und Versuchsanordnungen dem Stand der Wissenschaft bei Herausgabe des Werkes entsprechen. Gleichwohl kann der Verlag jedoch keine Gewähr für die Richtigkeit dieser Angaben übernehmen. Jeder Benutzer ist angehalten, in eigener Verantwortung sorgfältig zu prüfen, ob Mengenangaben, Versuchsanordnungen oder andere Hinweise nach dem Verständnis eines Naturwissenschaftlers plausibel sind. In allen Zweifelsfällen wird dem Leser dringend angeraten, sich mit einem fachkundigen Kollegen zu beraten; auch der Verlag bietet bereitwillig seine Unterstützung bei der Klärung etwaiger Zweifelsfragen an. Dessen ungeachtet erfolgt jede in diesem Werk beschriebene Anwendung auf eigene Gefahr des Benutzers.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handelt.
Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Coffein, Glutethimid und Theophyllin lösen sich schneller als die Hydrate.

Salze

Gut wasserlösliche Salze zeigen infolge erhöhter Sättigungskonzentration verbessertes Auflösungsverhalten und höhere Bioverfügbarkeiten. So ergibt Phenobarbital-Natrium knapp 1000mal größere Lösungsgeschwindigkeitswerte in einer HCl-Lösung mit einer Konzentration von 0,1 mol/l als die freie Säure. Salze des Tolbutamids ergeben höhere Harnausscheidungswerte des Hauptmetaboliten Carboxytolbutamid als die freie Säure.

Das Prinzip der verbesserten Freigabe gutlöslicher Salze ist auch bei Pufferzusatz und in Brausetabletten mit Wirkstoffsäuren verwirklicht. Nach Zerfall einer gepufferten Acetylsalicylsäure-Tablette im Magen oder einer entsprechenden Brausetablette kommt es um den sich auflösenden Wirkstoff zu einer pH-Erhöhung und damit zu einer Salzbildung der Acetylsalicylsäure. Abb. 7.31 zeigt die resorbierten Acetylsalicylsäure-Mengen beim Menschen nach Einnahme verschiedener Zubereitungen.

Es muß allerdings im sauren Magensaft mit einer teilweisen Ausfällung der freien Säuren aus Salzlösungen von Wirkstoffsäuren gerechnet werden. Das anfallende Präzipitat ist jedoch meist eine feinstkristalline Mikrofällung mit gutem Auflösungsverhalten.

Die Verwendung gutlöslicher Salze von Wirkstoffbasen mit dem Ziel eines verbesserten Auflösungsverhaltens ist biopharmazeutisch nutzlos, da im Magen sowieso Salzbildung erfolgt.

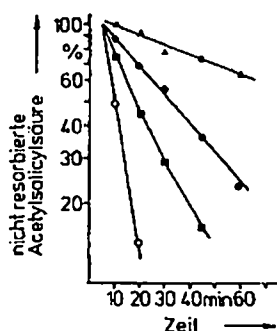


Abb. 7.31 Resorption von Acetylsalicylsäure aus
 ○ Lösung, ■ gepufferte Tablette,
 ● Tablette, ▲ Mikrokapseln;
 Dosis 0,65 g, 12 Versuchspersonen (nach ³⁰)

Schwerlösliche Salze werden zur Erzielung von Depoteffekten insbesondere bei *i.m.*-Applikation eingesetzt (s. Kap. 16, Abschn. 5.2).

Prodrugs

Prodrugs sind Wirkstoffderivate, bei denen der Wirkstoff erst nach der Verabreichung im Körper enzymatisch freigegeben wird. Durch Prodrug-Bildung werden bestimmte Eigenschaften des Wirkstoffs, wie die Lipophilie oder die Löslichkeit, verändert. Hierdurch wird meist auch das biopharmazeutische Verhalten, insbesondere die Wirkstoff-Freigabe und -resorption beeinflusst.

So werden nur 40 bis 65% Ampicillin aus dem Magen-Darm-Kanal resorbiert. Verwendung von Ampicillinestern mit höherer Lipophilie, z. B. Bacampicillin oder Pivampicillin, ergibt eine höhere Resorptionsquote. Die lipophileren Ampicillin-Prodrugs sind leichter membrangängig, um dann enzymatisch unter Freigabe des wirksamen Ampicillins gespalten zu werden.

Andererseits können schwerer lösliche Prodrugs, wie z. B. verschiedene Steroidester, zur Erzielung eines Depoteffektes bei der *i.m.*-Injektion verwendet werden.

Chemische Stabilität des Wirkstoffs

Chemisch instabile Verbindungen können z. B. nach Auflösung im Magen-Darm-Kanal vor der Resorption durch säurekatalysierte oder enzymatische Reaktionen teilweise oder völlig zersetzt werden. So wird Penicillin G im Magen mit einer Halbwertszeit von weniger als einer Minute bei pH 1 hydrolytisch abgebaut. Dagegen liegt der entsprechende Wert für Ampicillin im Magensaft bei mehreren Stunden. Für viele im Magen chemisch instabile Verbindungen kann ein zu schneller Auflösungsprozeß zu einer verminderten Bioverfügbarkeit führen. Erythromycin hat eine Zersetzungs-Halbwertszeit von etwa 2 min. Einige schwerlösliche Ester, wie das Erythromycinstearat, haben verbesserte Stabilitäten.

Auch Digitalisglykoside können im Magen eine teilweise hydrolytische Zuckerabspaltung erfahren, die die Bioverfügbarkeit signifikant reduzieren kann.

Sofern die Stabilität im schwächer sauren Medium des Dünndarms wesentlich größer ist als im stärker sauren Magenmilieu kann die Verwendung eines magensaftresistenten Überzugs stabilitäts erhöhend wirken. Für viele Wirkstoffe ist

620 50

"Estabilidad química del ingrediente activo

Los compuestos químicamente inestables pueden descomponerse parcial o totalmente antes de la absorción, por ejemplo, después de disolverse en el canal del estómago-intestino, por medio de reacciones catalizadas por ácidos o reacciones enzimáticas. Esto sucede, por ejemplo, con la penicilina G que es degradada hidrolíticamente en el estómago en un tiempo de vida media menor que un minuto a pH 1. Por el contrario, el valor correspondiente a la ampicilina en el jugo gástrico es de varias horas. En el caso de muchos compuestos químicamente inestables en el estómago, un proceso demasiado rápido de disolución puede conducir a una biodisponibilidad disminuida. El tiempo medio de descomposición de la eritromicina es de aproximadamente 2 minutos. Algunos ésteres poco solubles, tales como el estearato de eritromicina, presentan estabilidades mejoradas."

Preformulation

Louis J Ravin, PhD

Department of Pharmaceutics
Research & Development
Smith Kline & French Laboratories
King of Prussia, PA 19406

Galen W Radebaugh, PhD

Director of Pharmaceutics
Parke-Davis Pharmaceutical Research Division
Warner-Lambert Co
Morris Plains, NJ 07950

The attention presently being given to multisource pharmaceutical products regarding their equivalency places much emphasis on the formulation of these products. In some instances, the bioavailability of a drug formulation represents a quality parameter of enormous proportion. It is a matter of record that with certain drugs, depending on the formulation, the rate at which the drug substance becomes available can vary significantly from very high to none at all. As a result, the effectiveness of these formulations will range dramatically from that expected to no effect. Unfortunately, most examples are less dramatic and fall somewhere in between. The difference in the bioavailability of these drug products is less readily discernible, but nonetheless real. This has led to a great deal of confusion and information which, though understood by the scientist, is unclear and jumbled to the practitioner. That information which is available also has been interpreted differently by different individuals or groups, depending very often on the motivation, viewpoint and attitude of the interpreter.

Drug products indeed do vary in their bioavailability characteristics and this variation, in most instances, is related directly to formulation considerations. To optimize the performance of drug products, it is necessary to have a complete understanding of the physical-chemical properties of drug substances prior to formulating them into drug products. The development of an optimum formulation is not an easy task, and many factors readily influence formulation properties. Drug substances rarely are administered as chemical entities, but almost always are given in some kind of formulation. These may vary from a simple solution to a very complex drug delivery system. The complexity usually is not intentional, but rather is determined by the properties that are expected from or built into the dosage form and by the resulting composition that is required to achieve these qualities.

The high degree of uniformity, physiological availability and therapeutic quality expected of modern medicinal products usually are the results of considerable effort and expertise on the part of the formulating pharmacist. These qualities are attained by careful selection and control of the quality of the various ingredients employed, appropriate manufacturing according to well-defined processes and, most importantly, adequate consideration of the many variables that may influence the composition, stability and utility of the product. In dealing with the formulation of new products it has become necessary to apply the best research methods and tools in order to develop, produce and control the potent, stable and effective dosage forms which make up our modern medical armamentarium.

The pharmaceutical formulator has need for specialized

areas of science in order to acquire scientific information about the drug substance which is necessary to develop an optimum dosage form. The pharmaceutical industry is in an era in which one can no longer rely on past experience to formulate. A thorough understanding of the physical and chemical properties as well as the pharmacokinetic and biopharmaceutical behavior of each drug substance being developed is necessary. In short, as much information as possible must be acquired about the drug substance very early in its development. This requires an interdisciplinary approach at the preformulation stage of development. Fig 75-1 schematically indicates that the development of any drug product requires a multidisciplinary approach, involving basic science, during the preformulation stage followed by applied science during the development stage.

This chapter will discuss the physical-chemical evaluation that takes place during the preformulation stage of development. In addition, consideration will be given to some specialized formulation ingredients that may require discretion in their selection.

Preformulation may be described as a stage of development during which the physical pharmacist characterizes the physical-chemical properties of the drug substance in question which are considered important in the formulation of a stable, effective and safe dosage form. Such parameters as crystal size and shape, pH-solubility profile, pH-stability profile, polymorphism, partitioning effect, drug permeability and dissolution behavior are evaluated. During this evaluation possible interactions with various inert ingredients intended for use in the final dosage form also are considered. The data obtained from this evaluation are integrated with data obtained from the preliminary pharmacologic and biochemical studies and provide the formulating pharmacist with information that permits selection of the optimum dosage form containing the most desirable inert ingredients for use in its development.

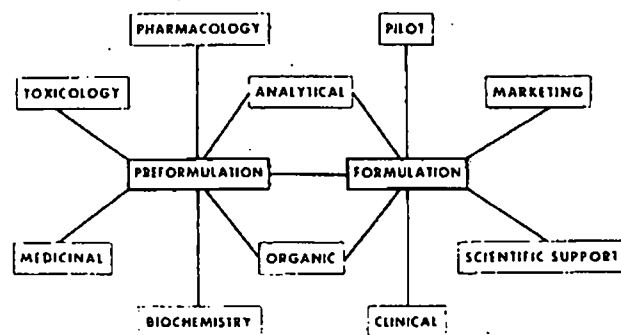


Fig 75-1. The wheels of product development.

622 52

Apéndice III

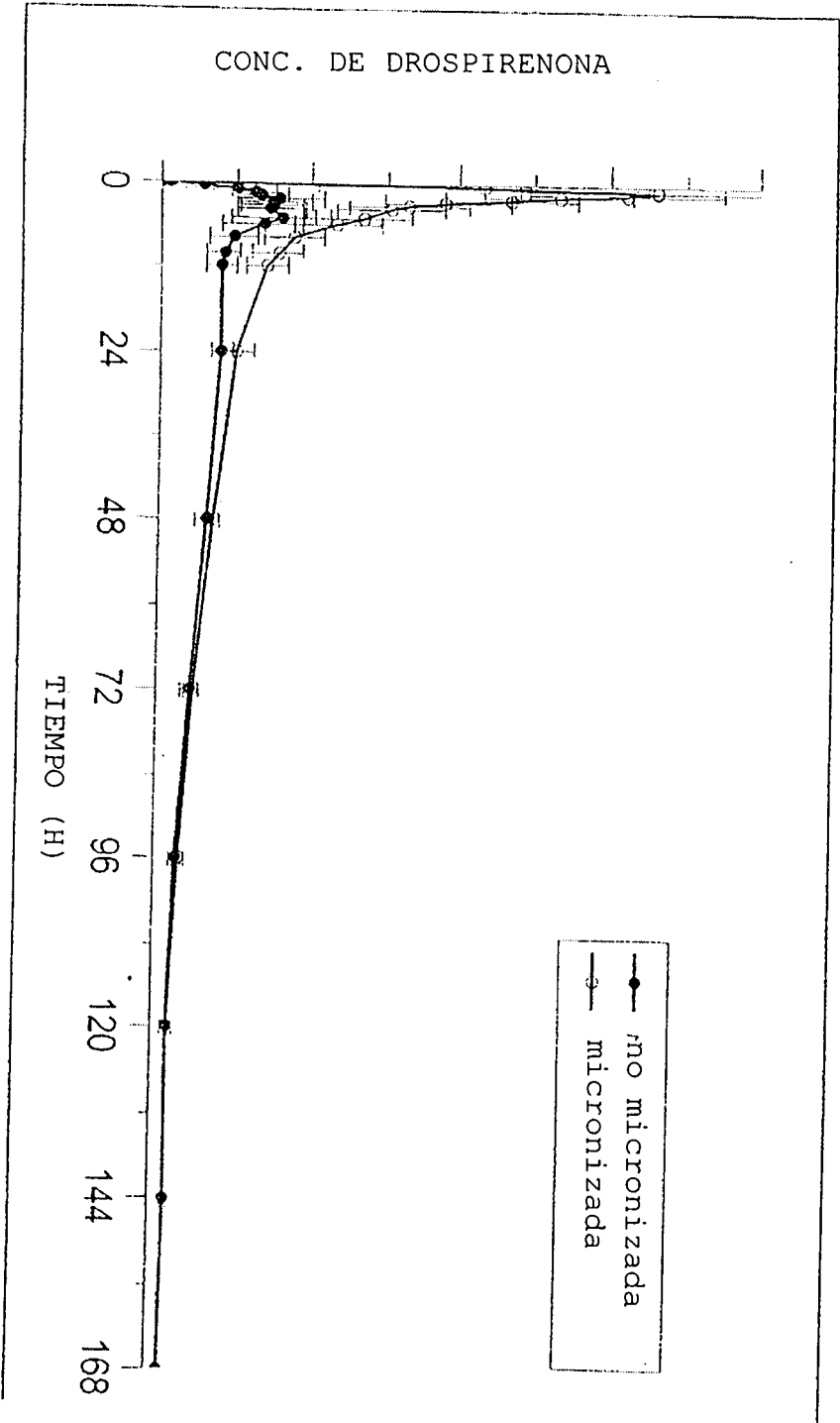
BIODISPONIBILIDAD DE LA DROSPIRENONA MICRONIZADA VERSUS LA DROSPIRENONA NO MICRONIZADA

El objetivo es determinar la farmacocinética de la drospirenona comprendida en formulaciones que contienen ya sea 3 mg de drospirenona micronizada o bien 3 mg de drospirenona tamizada (no micronizada) después de la administración oral individual. El experimento se llevó a cabo en la forma de un estudio cruzado intraindividual, al azar, no-ciego, y con 14 mujeres postmenopáusicas.

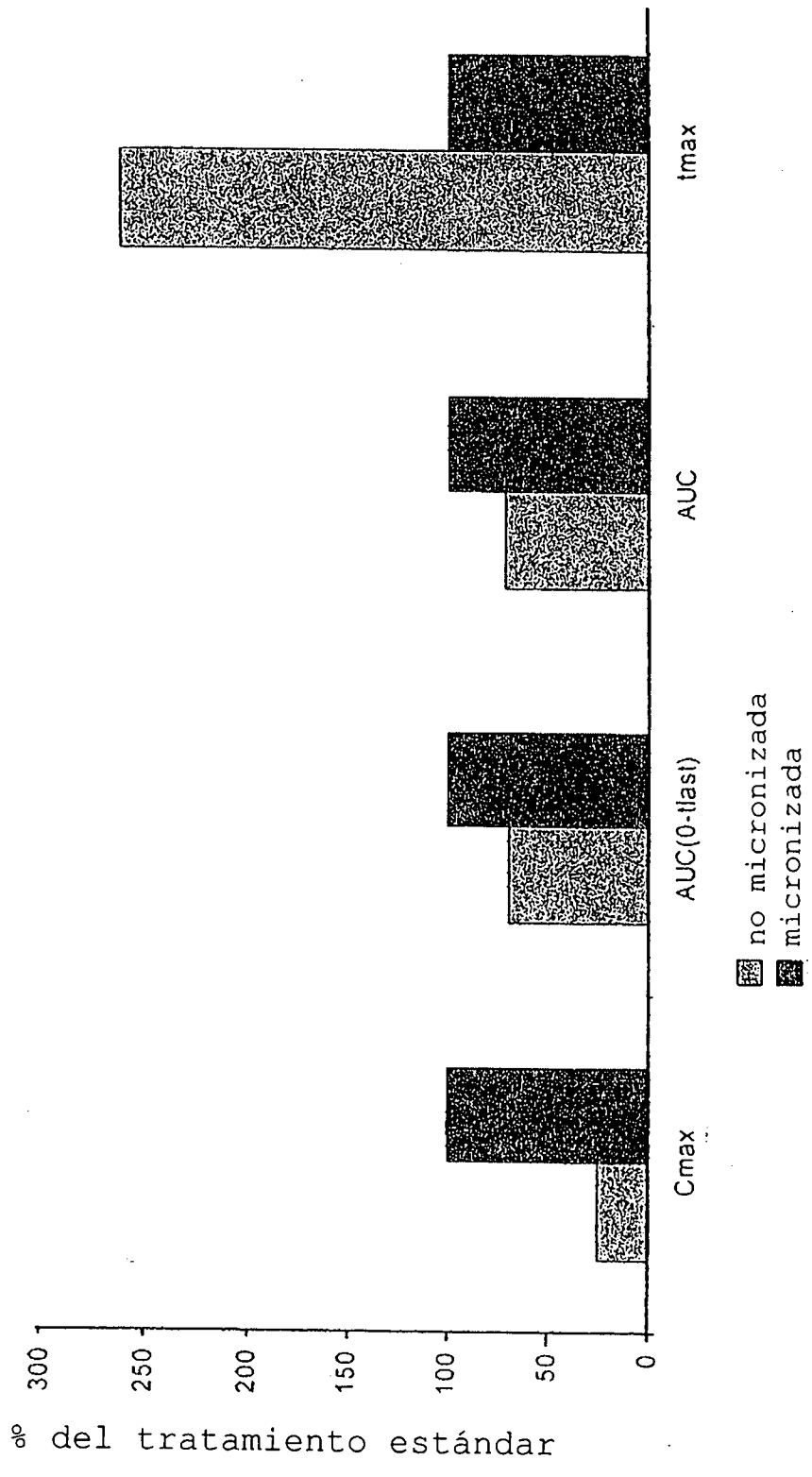
Los resultados se muestran en la figura que se indica a continuación.

623 53

RESULTADOS



624
54



625

1
65

Solicitud No./Patente No.: 00 953 387.8 - 2123 / 1214076/

Ref. 22259 RP 02

Fecha: 17.11.2006

Propietario: Schering Aktiengesellschaft

Decisión de rechazar la oposición (Artículo 102(2) EPC)

En la audiencia del 23.10.2006, la División de Oposiciones ha decidido:

Rechazar la oposición presentada en contra de la patente EP-B-1214076.

Los fundamentos de la decisión se adjuntan al presente escrito.

Posibilidad de apelación:

Esta decisión puede ser apelada. Se debe tener en cuenta el texto adjunto de los Artículos 106 a 108 EPC.

División de Oposiciones:

Director: Beeck, Michael

Segundo Examinador: Hornich-Paraf, E

Primer examinador: Giacobbe, Simone

626

2

56

1. La patente europea EP-B-1 214 076 está basada en la solicitud de patente europea EP 00 953 387 presentada el 31.08.2000. Reivindica la prioridad de las solicitudes US 386274 y EP 99202826 presentadas el 31.08.1999. La concesión de la patente fue publicada en el Boletín Europeo de Patentes 2003/47 el 19.11.2003. El propietario de la patente es Schering Aktiengesellschaft, 13342, Berlin (DE).
2. El escrito de oposición de Hexal Pharmaforschung GmbH, Holzkirchen (DE), fue presentado por fax el 18.08.2004.
 - 2.1. El oponente solicitó que la patente fuera revocada en su totalidad en virtud del Artículo 100 (a) EPC, pues el objeto reivindicado carecía de novedad y actividad inventiva conforme a lo establecido en los Artículos 52, 45 y 56 EPC. Se citaron los documentos D1-D16. Como pedido auxiliar se solicitaron audiencias.
 - 2.2. Los documentos D1 y D2 fueron citados en contra de la novedad de la reivindicación independiente No. 1.
 - 2.3. El documento D3 fue citado como documento que afecta la actividad inventiva. La diferencia con la patente en discusión se basa en la dosis (menor) y en la forma

(micronizada) de la drospirenona. Sin embargo, la primera es una característica conocida a partir de lo divulgado en el documento D4, y la segunda característica es una técnica ampliamente conocida y empleada en el arte para aumentar la solubilidad y la biodisponibilidad de gestágenos tales como la progesterona (véanse los documentos D5-D7 y D10-D12) y la spironolactona, que se asemeja mucho a la drospirenona (véanse los documentos D7 a D8). El documento D9 establece una relación bioquímica y farmacológica entre la progesterona y la drospirenona.

Las reivindicaciones 4 y 9 no reivindican la drospirenona micronizada y, por consiguiente, carecen de novedad y actividad inventiva (la última objeción ya había sido elevada durante el proceso de examen de la solicitud).

Las reivindicaciones 6 y 10-15 se refieren al régimen de administración de la composición definida en la reivindicación 1 cuando es empleada para la anticoncepción. Éste es el régimen usual, por lo que estas reivindicaciones no pueden ser consideradas inventivas.

628

4
58

2.4. En el escrito del 30.08.2005 el oponente opinó nuevamente respecto de las dos peticiones planteadas por el propietario. En particular, respecto de la actividad inventiva, el oponente indica que la descomposición (isomerización) de la drospirenona en medio ácido es una reacción de equilibrio, de manera que el 20% de la sustancia está siempre presente en su forma activa (véase D18). Si la cantidad total de droga disuelta se incrementa por micronización del 8 al 90%, entonces también se incrementa la cantidad de droga activa disponible para la absorción (del 1,6% al 18%).

3. En su carta del 23.02.2005, el propietario de la patente presentó sus argumentos y solicitó que se rechace la oposición y que la patente se mantenga tal como fue concedida, o bien alternativamente conforme a lo presentado en la "petición auxiliar I". El propietario se refirió a los documentos D17 a D23.

3.1. Según la opinión del propietario, los documentos D1 y D2 no describen la drospirenona micronizada, sino que solamente se refieren a la progesterona micronizada. A fin de avalar esta argumentación, el propietario citó el documento D17, del cual el documento D2 es una reseña.

El propietario coincidió con el oponente en que los documentos D3 y D4 constituyen el arte previo más cercano. En particular, el propietario respondió oponiéndose a la opinión de que era obvio micronizar la drospirenona, aún en vista de lo que el técnico en la materia conoce sobre la micronización en general, y sobre la micronización de la progesterona en particular. El propietario fundó su argumentación en el hecho conocido de que la drospirenona se reordena para formar un isómero inactivo en medio ácido (similar al que predomina en el estómago, véanse los documentos D18 y D23). En particular, argumentó que la similitud con la spironolactona es sólo aparente, ya que esta última no contiene el grupo $15\beta,16\beta$ -metileno que es responsable de la labilidad de la drospirenona en medio ácido. Además, los motivos que conducen a la baja biodisponibilidad de la progesterona, y que se explican en el documento 21, son totalmente diferentes.

- 3.2. Junto con su escrito del 02.11.2005, el propietario presentó los documentos D23-1, D23-2 y D23-3 (figuras 1-3 de D23) y los documentos D24 y D25. A fin de avalar la existencia de actividad inventiva, el propietario argumentó que no bastaba con considerar la cantidad de drospirenona activa disuelta al momento en que la formulación abandona el estómago, sino que también es im-

portante lo que sucede en el intestino donde se absorbe la drospirenona lipófila. En el intestino no se produce la isomerización de la drospirenona porque dicha isomerización sólo ocurre a un pH ácido. Por consiguiente, el 18% de la drospirenona que existe en el estómago (en forma micronizada) es, en principio, todo lo que puede ser absorbido, mientras que el 1,6% (de drospirenona no micronizada) se incrementa (a aproximadamente el 40%) debido a la cantidad de sustancia que se disuelve en el intestino (y que no puede ser isomerizada a la forma inactiva).

4. El 09.01.2006 se emitió la citación para la audiencia, junto con la opinión preliminar de la División de Oposiciones.
5. Junto con el escrito del 22.08.2006, el oponente presentó los documentos D26-D29 para demostrar que el técnico en la materia sabía que los esteroides se absorben dentro de un lapso de 30 minutos a partir de su entrada en el intestino y, por consiguiente, en la parte superior del intestino.
6. Junto con su escrito del 14.09.2006, el propietario presentó los datos experimentales D30-1 y D30-2.
7. La audiencia se llevó a cabo el 23.10.2006. El oponente sostuvo, entre otras cosas, que un único documento (D18) no puede establecer prejuicio alguno y que, en todo ca-

so, dicho documento sólo estaba relacionado con las propiedades químicas de la drospirenona, por lo que no estaría disponible para el especialista en farmacia. Al ser interrogado por la División, el oponente sostuvo que el experimento de la Fig. 1 de la patente es el que habría llevado a cabo la persona versada en la materia a fin de comprobar si la micronización es aplicable a la drospirenona. El propietario de la patente, en cambio, sostuvo que este experimento es el del documento D23.

Fundamentos de la Decisión

1. Como anexo A se adjunta la lista de documentos relevantes para la presente decisión.
2. El oponente elevó una objeción de ausencia de novedad basada en las divulgaciones idénticas de los documentos D1, D2 y D17. En los pasajes citados de estos documentos (pág. 15 § 2 de D1, columna 10, líneas 15-28 de D2, y pág. 17 § 2 de D17), la palabra "micronizada" aparece delante de una lista de progestágenos (entre los que se incluye la drospirenona) e inmediatamente delante del compuesto específico "progesterona". Existen dos interpretaciones de este texto que son igualmente posibles: la palabra "micronizada" se refiere a toda la lista de progestágenos (interpretación favorecida por el oponente), o bien, solamente se refiere a

la progesterona (interpretación sostenida por el propietario). Al tomar una decisión sobre este tema, la División de Oposiciones debe seguir el principio de la evaluación libre de la evidencia y, de esta manera, tener en cuenta que cuanto más serio es el tema y más serias son sus consecuencias sobre el destino de la patente, más convincente debe ser la evidencia. En esta oportunidad, la presente División no está suficientemente convencida de que se deba favorecer la primera interpretación basada por motivos semánticos, y no pudo encontrar en ninguno de los documentos citados una prueba de que cualquier progestágeno de la lista, con excepción de la progesterona, ya era conocido en forma micronizada al momento de la fecha de prioridad relevante para este caso (por ejemplo, el único progestágeno micronizado que se menciona en el documento D5 es la medroxiprogesterona). Por consiguiente, la presente División sólo puede arribar a la conclusión de que ninguno de los documentos D1, D2 o D17 divulga inequívocamente la drospirenona *micronizada* y que, por ende, las reivindicaciones, tal como fueron concedidas, son novedosas frente a estos documentos.

El documento D4 (véase pág. 9, segunda tabla) tampoco describe la drospirenona micronizada y, en consecuen-

cia, no puede destruir la novedad de las reivindicaciones del presente invento.

Por consiguiente, las reivindicaciones, tal como fueron concedidas, cumplen con el requisito de novedad dispuesto en el Art. 54 EPC.

3. Todas las partes convinieron en que el documento D4 constituye el arte previo más cercano, pues describe composiciones que comprenden los ingredientes en cuestión y en las concentraciones actualmente reivindicadas. La única diferencia entre la patente en discusión y el documento D4 es la forma micronizada de la drospirenona.

Dada esta diferencia, el problema técnico objetivo a ser resuelto consiste en cómo mejorar la biodisponibilidad de la drospirenona, siendo la micronización (véase D7) un método ampliamente conocido para aumentar la biodisponibilidad en el caso de las drogas poco solubles (véase [0017] de la memoria descriptiva de la patente), y considerando que la micronización ya era conocida para la progesterona (véase D10 y D11), una molécula que pertenece a la misma clase farmacológica que la drospirenona (véase el documento D9, pág. 250, último párrafo). En el ejemplo 4 de la patente en discusión se demuestra que este problema

se resuelve mediante el invento reivindicado, en particular, mediante el uso de drospirenona micronizada: esto no ha sido discutido por el oponente.

Por consiguiente, la presente División debe contestar a la pregunta de si la solución propuesta es obvia en vista de la información disponible y, en particular, del documento D7. En primer lugar cabe destacar que ni el arte previo ni los conocimientos generales sugieren explícitamente la idea de combinar la enseñanza del documento D7 con la del documento D4: la micronización es una herramienta accesible para el técnico versado en el área de la farmacología, pero su éxito depende ampliamente de la situación específica y, en particular, del ingrediente activo específico. En segundo lugar, y con respecto al documento D18, la presente División opina que este documento no establece ningún prejuicio directo en contra de la micronización de la drospirenona en particular, pero al mismo tiempo considera que el D18 no puede ser descartado como documento disponible para el técnico en la materia quien, por definición, conoce cualquier documento del arte previo relacionado con la drospirenona y sus propiedades, ya sean farmacológicas o químicas en el sentido más estricto. Esto dos puntos significan en la práctica que el técnico en la mate-

ría que enfrenta el problema planteado más arriba sin duda consideraría la micronización como una solución posible, pero llevaría inmediatamente a cabo experimentos para ver si están dadas las condiciones para la micronización en el caso específico de la drosipirenona, tanto porque lo intentaría de todos modos, como porque es conciente de que una mayor disolución en el estómago (la consecuencia directa de la micronización) podría aumentar la isomerización a la forma inactiva debido al pH que impera en el estómago. En particular, llevaría a cabo inmediatamente el experimento ilustrado en el documento D23, es decir, una imitación de lo que le sucede a la molécula en las condiciones de pH que imperan en todo el tracto gastrointestinal: el experimento que conduce a la Fig. 1 de la patente en discusión solamente se realizaría una vez que el técnico en la materia decide que de todos modos intentaría llevar a cabo la micronización, pues sus resultados no están influenciados por dichas condiciones de pH. Los resultados del experimento de D23, los cuales no han sido discutidos por el oponente, muestran que la cantidad total de drosipirenona activa que en principio se encuentra disponible para la absorción en el tracto gastrointestinal es menor cuando dicha droga se encuentra micronizada

que cuando no se encuentra micronizada, e indican, por lo tanto, que la micronización no aportaría beneficio alguno a la biodisponibilidad de la droga. Lo divulgado en los documentos D10 o D11 no apartaría al técnico en la materia de esta conclusión, pues la drospirenona es químicamente diferente de la progesterona, y el documento D9 sólo se refiere a la actividad farmacológica de ambas drogas. En suma, el hecho de que la micronización conduzca, sin embargo, a una buena disponibilidad de la drospirenona debe ser considerado sorprendente y, por consiguiente, inventivo. En consecuencia, la presente División concluye que el objeto de la reivindicación independiente No. 1 cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en el Art. 56 EPC.

4. Dado que ninguna de las bases citadas por el oponente impide que la patente se mantenga en vigencia tal como fue concedida, la División de Oposiciones decide rechazar la oposición conforme a lo establecido en el Art. 102(2) EPC.

Anexo A: Lista de documentos citados

- D1: WO 97/11680
- D2: US 5,922,349
- D3: DE 30 22 337
- D4: WO 98/04269
- D5: Fotherby K., Contraception, 1996, 54, 59-69
- D6: EP 0 461 290
- D7: Chaumeil JC., Meth Find Exp Clin Pharmacol., 1998, 20(3), 211-15
- D8: McInnes GT., J. Clin. Pharmacol., 1982, 22, 410-417 (Abstract only)
- D9: Fuhrmann U., Contraception, 1996, 54, 243-51
- D10: US 4,196,188
- D11: Maxson, Fertility and sterility, 1985, 44(6), 622-626
- D12: US 4,927,813
- D13: De Villiers MM., J. Pharmaceut. Biomed. Anal., 1995, 13(3), 191-98
- D14: US 4,826,831
- D15: WO 95/17195
- D16: WO 97/01342
- D17: US 08/535,402
- D18: Nickisch K., Tet. Lett. 1986, 27(45), 5463-5466
- D19: Garrett ER., J. Pharm. Sci., 1971, 60(12), 1801-9
- D20: Prammar, Y., J. Pharm. Sci., 1991, 80(6), 551-3
- D21: Kincl, FA., J. Steroid Chem., 1978, 9, 83-4
- D22: Hargrove JT., Am. J. Obstet. Gynecol., 1989, 161, 948-51
- D23: Figures 1-3 filed 24.02.2005
- D24: Declaration of Dr J. Elliesen
- D25: Almen Farmaci, 2000
- D26: Scheffer MR., Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1999, 65(5)
- D27: Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 1996, 1495, 1499
- D28: Nahoul K., Maturitas, 1993, 16, 185-202
- D29: WO 2005/087194
- D30: Figures 30-1 and 30-2 filed by Proprietor



✉ EPA/EPO/OEB
D-80298 München
☎ +49 89 2399-0
TX 523 656 epmu d
FAX +49 89 2399-4465

Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

Plougmann & Vingtoft

Plougmann & Vingtoft AS
Sundkrogsgade 9
P.O. Box 831
2100 Copenhagen OE
DANEMARK

20 NOV. 2006

Kiw/5NA



Application No. / Patent No. 00 953 387.8 - 2123 / 1214076 /	Ref. 22259 RP 02	Date 17.11.2006
Proprietor Schering Aktiengesellschaft		

Decision rejecting the opposition (Article 102(2) EPC)

The Opposition Division - at the oral proceedings dated 23.10.2006 - has decided:

The opposition(s) against the European patent EP-B- 1214076 is/are rejected.
The reasons for the decision are enclosed.

Possibility of appeal

This decision is open to appeal. Attention is drawn to the attached text of Articles 106 to 108 EPC.

Opposition Division:

Chairman: Beeck, Michael
2nd Examiner: HORNICH-PARAF, E
1st Examiner: Giacobbe, Simone



LAUSENMEYER, J
Formalities Officer
Tel. No.: +49 89 2399-8074

Enclosure(s): 5 page(s) reasons for the decision (Form 2916)
Wording of Articles 106 - 108 (Form 2019)
Minutes of oral proceedings

to EPO postal service: 14.11.06



Datum
Date 17.11.2006
Date

Blatt
Sheet 1
Feuille

Anmelde-Nr.:
Application No.: 00 953 387.8
Demande n°:

639

69

1. European Patent EP-B-1 214 076 is based upon European patent application EP 00 953 387 filed on 31.08.2000. It claims priority to US 386274 and EP 99202826 filed on 31.08.1999. The mention of the grant of the patent was published in the European Patent Bulletin 2003/47 on 19.11.2003. Proprietor of the patent is Schering Aktiengesellschaft, 13342 Berlin (DE).
2. A notice of opposition was filed by Hexal Pharmaforschung GmbH, Holzkirchen (DE) with fax of 18.08.2004.
 - 2.1 The opponent requested that the patent be revoked in its entirety under Art. 100 (a) EPC since the claimed subject-matter lacked novelty and inventive step under Arts 52, 54 and 56 EPC. Documents D1-D16 were cited. As an auxiliary request oral proceedings were requested.
 - 2.2 Documents D1 and D2 were cited against the novelty of independent claim 1.
 - 2.3 Document D3 was cited against the presence of an inventive step, the difference with the contested patent laying in the dose (lower) and form (micronised) of drospirenone. The first characteristic is however known from D4, and the second was a well known technique used in the art to increase solubility and bioavailability of gestagens like progesterone (see D5-D7 and D10-D12) and spironolactone, which closely resembles drospirenone (see D7 and D8). Document D9 establishes a biochemical and pharmacological relationship between progesterone and drospirenone.

Claims 4 and 9 do not claim micronised drospirenone, and are therefore neither new nor inventive (the latter objection having been raised already in the examination phase of the application).

Claims 6 and 10-15 relate to the administration protocol of the composition of claim 1 in contraception. This is the usual protocol, and therefore these claims cannot be considered as inventive.
 - 2.4 With letter of 30.08.2005 the Opponent has again taken position on both requests of the Proprietor. In particular on the question of inventiveness the Opponent has pointed out that the decomposition (isomerisation) of drospirenone in acidic media is an equilibrium reaction, so that in any case 20% of the substance is present in its active form (see D18). If the total amount of dissolved drug is increased by



micronisation from 8 to 90%, then also the amount of active drug available for absorption is increased (from 1,6% to 18%).

3. In the reasoned statement filed with letter of 23.02.2005 the Patent Proprietor requested that the opposition be rejected and the patent maintained as granted, or alternatively according to the filed Auxiliary Request I. The Patent Proprietor referred to documents D17-D23.

- 3.1 In the opinion of the Proprietor documents D1 and D2 do not disclose micronised drospirenone, but only micronised progesterone. In support of this the Proprietor has cited D17, of which D2 is a cip.

In agreement with the Opponent, D3 and D4 are considered as representing the closest prior art. In particular, the Proprietor has contested that it was obvious to micronise drospirenone, even in the light of what the skilled person knew about micronisation in general, and micronisation of progesterone in particular, the reason being the known fact that drospirenone rearranges to an inactive isomer in acidic media (like the stomach, see D18 and D23). In particular, the similarity with spironolactone is only apparent, since the latter does not contain the 15 β ,16 β -methylene group, which is responsible for the acid lability of drospirenone. Furthermore, document 21 gives totally different reasons for the poor bioavailability of progesterone.

- 3.2 With his further submission of 02.11.2005 the Proprietor has submitted documents D23-1, D23-2 and D23-3 (Figures 1-3 of D23) as well as documents D24 and D25. In support of inventiveness the Proprietor has pointed out that it is not enough to consider the amount of active drospirenone dissolved at the time the formulation leaves the stomach, since also what happens in the intestine, where the lipophilic drospirenone is absorbed, is also of importance. Since the isomerisation of drospirenone occurs only at acidic pH, in the intestine no isomerisation occurs, and therefore the 18% of drospirenone exiting the stomach (micronised form) is in principle all that can be absorbed, whereas the 1,6% (non-micronised form) is increased (to approx 40%) by the amount of substance dissolving in the intestine (and which cannot isomerise to the inactive form).
4. On 09.01.2006 the Summons to Oral Proceedings were issued together with the preliminary opinion of the Opposition Division.

Datum
Date 17.11.2006
DateBlatt
Sheet 3
FeuilleAnmelde-Nr.:
Application No.: 00 953 387.8
Demande n°:

5. With the submission of 22.08.2006 the Opponent filed documents D26-D29 to show that the skilled person was aware that steroids are absorbed within 30 min of entering the intestine, and therefore in the upper part of it.
6. With a letter of 14.09.2006 the Patent Proprietor filed experimental data D30-1 and D30-2.
7. Oral Proceedings were held on 23.10.2006. The Opponent has inter alia maintained that one single document (D18) cannot establish any prejudice, and that in any case it is only concerned with the chemical properties of drospirenone and that therefore it would not be available to the skilled pharmacist. When asked by the Division, the Opponent maintained that the experiment of Fig 1 of the patent is the experiment that would be made by the skilled person in order to check if micronisation is applicable to drospirenone, the Patent Proprietor on the contrary that this experiment is the one of D23.

Reasons for the Decision

1. The list of the documents relevant for the present Decision is attached as Annex A.
2. The Opponent has raised an objection of lack of novelty based on the equal disclosures of documents D1, D2 and D17. In the cited passages of these documents (cf. D1 p. 15 § 2, D2 col. 10 ll. 15-28 and D17 p. 17 § 2) the word "micronised" appears in front of a list of progestogens (which includes drospirenone) and immediately before the specific compound progesterone. Two equally possible interpretations of this text are possible: the word "micronised" can refer on the one side to all the listed progestogens (as favoured by the Opponent) and on the other only to progesterone (as indicated by the Proprietor). In deciding on this issue the Opposition Division must follow the principle of the free evaluation of evidence, and in doing so take into account the fact that the more serious the issue and its consequences for the fate of the patent, the more convincing the evidence has to be. In the present case the Division is not sufficiently convinced that the first interpretation has to be preferred on semantic grounds, and could not find in any of the documents cited a proof that any of the progestogens of the list, except progesterone, was known in micronised form at the relevant priority date (e.g. in D5 the only micronised progestogen mentioned is medroxyprogesterone). It can therefore only conclude that none of D1, D2 or D17 unambiguously disclose



micronised drospirenone, and that therefore the claims as granted are new vis-à-vis these documents.

Also document D4 (see p. 9 2nd table) does not disclose *micronised* drospirenone, and cannot consequently be novelty-destroying for the present claims.

The claims as granted fulfill therefore the requirements of novelty under Art 54 EPC.

3. All the parties have agreed that document D4 constitutes the closest prior art document since it describes compositions comprising the present ingredients in the presently-claimed amounts. The only difference between the contested patent and D4 is therefore the micronised form of drospirenone.

Given this difference the objective technical problem to be solved consists in how to ameliorate the bioavailability of drospirenone, micronisation (cf. D7) being a well known method for improving it in the case of poorly soluble drugs (cf [0017] of the patent specification) and it was already known for progesterone (cf. D10 and D11), a molecule belonging to the same pharmacological class as drospirenone (cf. D9, p. 250, last paragraph). That this problem is solved by the claimed invention, and in particular by the use of micronised drospirenone, is shown in Example 4 of the disputed patent: this has not been contested by the Opponent.

The Division must therefore answer the question if the solution proposed is obvious in the light of the available information, and in particular of document D7. It is firstly to be observed that neither the prior art nor the common general knowledge provide any explicit suggestion to combine the teaching of document D7 with that of document D4: micronisation is a tool which is indeed available to the person skilled in the field of pharmacology, but its success is highly dependent from the specific situation, and in particular from the specific active ingredient. Secondly, as far as document D18 is concerned, the Division is of the opinion that it does not establish any direct prejudice against the micronisation of drospirenone in particular, but at the same time that it cannot be disregarded as not being available to the skilled person, who by definition is aware of any document of the prior art concerned with drospirenone and its properties, be they pharmacological or chemical in the more strict sense. What these two points practically mean is that the skilled person faced with the problem above would undoubtedly consider micronisation as a possible solution, but would then immediately carry out experiments to see if the conditions for it are given in the



Datum
Date : 17.11.2006
Date

Blatt
Sheet : 5
Feuille

Anmelde-Nr.:
Application No.: 00 953 387.8
Demande n°:

specific case of drospirenone, both because he would anyway do so and because he would be aware that a higher dissolution in the stomach (the direct consequence of micronisation) could lead to more isomerisation into the inactive form due to the there prevailing pH. He would in particular immediately carry out the experiment illustrated in document D23, i.e. a simulation of what happens to the molecule under the pH conditions of the whole GI tract: the experiment leading to Fig 1 of the contested patent would be made only once he had decided to proceed anyway with micronisation since its results are not influenced by said pH conditions. The results of the experiment of D23, which have not been contested by the Opponent, show that the overall amount of active drospirenone in principle available for absorption in the GI tract is lower when it is micronised than when it is non-micronised, and indicate therefore that micronisation should bring no benefit to the bioavailability of the drug. He would not be distracted from this conclusion from the disclosure of documents D10 or D11 because drospirenone is chemically different from progesterone and document D9 is only concerned with the pharmacological activity of the two. In conclusion it is to be considered as surprising, and therefore inventive, that this notwithstanding micronisation leads to a good bioavailability of drospirenone. The Division concludes therefore that the subject-matter of independent claim 1 satisfies the requirements of inventiveness of Art 56 EPC.

4. Since none of the grounds cited by the Opponent prejudices the maintenance of the patent as granted the Opposition Division decides to reject the opposition in accordance with Art 102(2) EPC.

ANNEX A: LIST OF CITED DOCUMENTS

647 79

- D1: WO 97/11680
- D2: US 5,922,349
- D3: DE 30 22 337
- D4: WO 98/04269
- D5: Fotherby K., Contraception, 1996, 54, 59-69
- D6: EP 0 461 290
- D7: Chaumeil JC., Meth Find Exp Clin Pharmacol., 1998, 20(3), 211-15
- D8: McInnes GT., J. Clin. Pharmacol., 1982, 22, 410-417 (Abstract only)
- D9: Fuhrmann U., Contraception, 1996, 54, 243-51
- D10: US 4,196,188
- D11: Maxson, Fertility and sterility, 1985, 44(6), 622-626
- D12: US 4,927,813
- D13: De Villiers MM., J. Pharmaceut. Biomed. Anal., 1995, 13(3), 191-98
- D14: US 4,826,831
- D15: WO 95/17195
- D16: WO 97/01342
- D17: US 08/535,402
- D18: Nickisch K., Tet. Lett. 1986, 27(45), 5463-5466
- D19: Garrett ER., J. Pharm. Sci., 1971, 60(12), 1801-9
- D20: Prammar, Y., J.Pharm. Sci., 1991, 80(6), 551-3
- D21: Kincl, FA., J. Steroid Chem., 1978, 9, 83-4
- D22: Hargrove JT., Am. J. Obstet. Gynecol., 1989, 161, 948-51
- D23: Figures 1-3 filed 24.02.2005
- D24: Declaration of Dr J. Elliesen
- D25: Almen Farmaci, 2000
- D26: Scheffer MR., Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1999, 65(5), 483-90
- D27: Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 1996, 1495, 1499
- D28: Nahoul K., Maturitas, 1993, 16, 185-202
- D29: WO 2005/087194
- D30: Figures 30-1 and 30-2 filed by Proprietor

645 75

Article 106 Decisions subject to appeal

- (1) An appeal shall lie from decisions of the Receiving Section, Examining Divisions, Opposition Divisions and the Legal Division. It shall have suspensive effect.
- (2) An appeal may be filed against the decisions of the Opposition Division even if the European patent has been surrendered or has lapsed for all the designated States.
- (3) A decision which does not terminate proceedings as regards one of the parties can only be appealed together with the final decision, unless the decision allows separate appeal
- (4) The apportionment of costs of opposition proceedings cannot be the sole subject of an appeal.
- (5) A decision fixing the amount of costs of opposition proceedings cannot be appealed unless the amount is in excess of that laid down in the Rules relating to Fees.

Article 107 Persons entitled to appeal and to be parties to appeal proceedings

Any party to proceedings adversely affected by a decision may appeal. Any other parties to the proceedings shall be parties to the appeal proceedings as of right.

Article 108 Time limit and form of appeal

Notice of appeal must be filed in writing at the European Patent Office within **two months** after the date of notification of the decision appealed from. The notice shall not be deemed to have been filed until after the fee for appeal has been paid. Within **four months** after the date of notification of the decision, a written statement setting out the grounds of appeal must be filed.

Further information concerning the filing of an appeal

- (a) The appeal is to be filed with the European Patent Office either at its seat in Munich, at its branch at The Hague or at its Berlin sub-office. The postal addresses are as follows:

(i) European Patent Office D-80298 Munich Germany (Telex: 523656 epmu d) (Fax: +49 89 2399-4465)	(ii) European Patent Office Branch at The Hague Patentlaan 2 Postbus 5818 NL-2280 HV Rijswijk (ZH) Netherlands (Telex: 31651 epo nl) (Fax: +31 70 340-3016)	(iii) European Patent Office Berlin sub-office D-10958 Berlin Germany (Fax: +49 30 25901-840)
--	--	---
- (b) The notice of appeal must contain the name and address of the appellant in accordance with the provisions of Rule 26(2)(c) EPC, and a **statement** identifying the decision which is impugned and the extent to which amendment or cancellation of the decision is requested (see Rule 64 EPC). The notice of appeal and any subsequent submissions stating the grounds for appeal must be signed.
- (c) Notice of appeal must be **filed in writing** (typewritten or printed (Rule 36(2) EPC), by telegram, telex or fax (Rule 36(5) EPC; OJ EPO 6/89, 219-225; OJ EPO 9/89, 396)).
- (d) The fee for appeal is laid down in the Rules relating to Fees. The equivalents in the national currencies in which the fee for appeal can be paid are regularly published in the Official Journal of the European Patent Office under the heading "Guidance for the payment of fees, costs and prices".



☐ EPA/EPO/OEB
D-80298 München

☎ +49 89 2399-0
TX 523 656 epmu d
FAX +49 89 2399-4465

Europäisches
Patentamt

Generaldirektion 2

European
Patent Office

Directorate General 2

Office européen
des brevets

Direction Générale 2

Plougmann & Vingtoft AS
Sundkrogsgade 9
P.O. Box 831
2100 Copenhagen OE
DANEMARK

Application No. / Patent No. 00 953 387.8 - 2123 / 1214076 /	Ref. 22259 RP 02	Date 17.11.2006
Proprietor Schering Aktiengesellschaft		

Provision of a copy of the minutes in accordance with Rule 76(4) EPC

The attached copy of the minutes of the oral proceedings is sent to you in accordance with Rule 76(4) EPC.



LAUSENMEYER, J
Formalities Officer
Tel. No.: +49 89 2399 - 8074

Enclosure(s): Copy of the minutes (Form 2309)

7/8

647

Application No.:

00 953 387.8

Patent No.:

EP-B-1214076

Minutes of the oral proceedings before the OPPOSITION DIVISION

The proceedings were public.

Proceedings opened on 23.10.2006 at 9.00 hours

Present as members of the opposition division:

Chairman:	Beeck, Michael
1st member:	Giacobbe, Simone
2nd member:	HORNICH-PARAF, E
Minute writer:	HORNICH-PARAF, E

Present as or for the party or parties:

- For the Proprietor(s): Schering Aktiengesellschaft

Dr. Kim Wagner
Dr. Henrik Rastrup Andersen
accompanied by:
Dr. A. Funke
Dr. A. Brösamle
Dr. C. Noeske-Jungblut
- For the Opponent 1: Hexal Pharmaforschung GmbH

Dr. Volker Hamm
Dr. Alexander Wittkopp
accompanied by:
Dr. Hubert Leger
Dr. Dagmar Zeh-Herwerth
Dr. Andrea Stosik

The identity of the person/s (as well as, if applicable, that of the witness or witnesses) and, where necessary, the authorisation to represent/authority to act were checked.

Essentials of the discussion and possible relevant statements of the parties:

Datum
Date 17.11.2006
DateBlatt
Sheet 1
FeuilleAnmelde-Nr.:
Application No.: 00 953 387.8
Demande n°:

78

648

1. The Chairman opened the oral proceedings at 9.00.
2. The Opponent requested the revocation of the patent as a whole based on **Art. 100a) EPC** for lack of novelty and lack of inventive step (Art. 54 and 56 EPC not fulfilled).

The Patentee requested the rejection of the opposition and the maintenance of the patent as granted, or, as first auxiliary request, on the basis of 'auxiliary request 1' filed with the letter of 23/02/05.

3. Novelty was discussed in the light of **D1** and **D2**. The Opponent reiterated the arguments which he had already presented during the written procedure. Basically, he expressed the opinion that 'micronized' in **D2**, col. 10 did not only relate to progesterone, but to all of the gestogens which were mentioned in the following, as 'micronized' was not in the same line as progesterone. Basically the same was also true for **D1**, p. 15.

The Patentee explained that **D1**, **D2** and **D17** were related documents (of the same family) and that any argumentation applied to all three documents.

He commented that 'micronized' did not relate to all the listed gestogens; his argumentation was based on the written submissions. Explicitly, he drew the parties' attention to **D1**, p. 15, § 3; p. 33, ex. and to claims 11 and 12. He argued that 'micronized progesterone' was an 'art recognised term'. He also mentioned **D24**, **D10**, **D11** or **D5**.

4. Oral proceedings were interrupted from 9.40 to 10.00.
5. The Chairman announced that the Opposition Division considered that the main request was novel.
6. Inventive step was discussed. The Opponent considered **D4** as the closest prior art, which was generally accepted. According to the Opponent, **D4** already disclosed a composition as defined in the present claims, with the only difference that in the patent-in-suit, drospirenone was micronized. Referring to the Patentee's formulation of the problem - 'to minimize the loss of active drospirenone' - the Opponent argued that micronisation resulted in a better solubility at pH 1, but therefore also to increased isomerisation. It was thus hardly conceivable that micronisation of drospirenone resulted

Datum
Date 17.11.2006
DateBlatt
Sheet 2
FeuilleAnmelde-Nr.:
Application No.: 00 953 387.8
Demande n°:

in a higher bioavailability. Furthermore, the dosage of drospirenone used in **D4** was even less than in the patent-in-suit.

In contrast to the Patentee's argumentation, the Opponent was of the opinion that **D18** could not be considered a document establishing a prejudice against the micronisation of drospirenone: **D18** was the only document which disclosed the isomerisation of drospirenone and not a pharmacological but rather chemical document. The conclusions made in **D18** and the patent were furthermore diverging.

On this issue, the Patentee commented as follows: in the light of **D18**, the skilled person would be reluctant to micronize drospirenone as he would expect increased isomerisation at the pH of the stomach. However, the inventors of the patent nevertheless tried and found the unexpected results on the which the patent-in-suit was based.

The Chairman made clear that **D18** was not a document which could be regarded as establishing a prejudice.

It was discussed that the state of the art already disclosed the micronisation of low solubility drugs in order to improve their bioavailability. Both parties expressed their views.

The Opponent argued that it was obvious to micronize drospirenone in the light of **D10** or **D11** which already disclosed that the bioavailability of progesterone could be improved by micronisation. He put forward that **D9** taught the pharmacological similarity of drospirenone with progesterone (p. 250, last paragraph). He cited also **D5** and **D6**. **D7** also disclosed micronisation in general as a means to improve the bioavailability.

The Patentee put forward that although progesterone was also a gestagen, the physico-chemical properties were different compared to drospirenone. Basically the same applied to spironolactone (ad **D7**). However, the point was the isomerisation of drospirenone in acidic conditions. Furthermore, **D7** did not refer to all drugs, but to some selected drugs.

D23 was discussed.

7. Oral proceedings were interrupted from 11.15 to 11.40.
8. The discussion on inventive step was continued. The Opponent argued that according



Datum
Date 17.11.2006
Date

Blatt
Sheet 3
Feuille

Anmelde-Nr.:
Application No.: 00 953 387.8
Demande n°:

650

to **D30**, the plasma concentration was the same after 24 hours, for the micronized or the non-micronized drospirenone. The advantage of the composition of the patent was therefore not clear. He insisted that the aim of the patent was to reduce the dosage of drospirenone which had not been achieved in the light of **D4**.

The Patentee argued that nothing in the prior art pointed to improving the bioavailability of drospirenone.

9. Oral proceedings were interrupted from 12.20 to 13.35.
10. The Chairman announced that the opposition was rejected, as the grounds for opposition mentioned in Art. 100 EPC did not prejudice the maintenance of the patent unamended (**Art. 102(2) EPC**).
11. Oral proceedings were closed at 13.40.

After deliberation of the opposition division,

- the chairman announced the following **decision**:

"The opposition is rejected."

Regarding the reasons for the decision, the chairman referred to:

Article 102(2) EPC: none of the grounds for opposition mentioned in Article 100 EPC prejudices the maintenance of the patent as granted.

The chairman **closed the oral proceedings** on 23.10.2006 at 13.40 hours.

signed:

Beeck, Michael

.....
Chairman

Enclosure(s):



signed:

HORNICH-PARAF, E

.....
Minute Writer



Commonwealth
of Australia

Letters patent

Patents Act 1990

No.
780330

82

652

STANDARD PATENT

I, Fatima Beattie, Commissioner of Patents, grant a Standard Patent with the following particulars:

Name and Address of Patentee:

Schering Aktiengesellschaft, D-13342 Berlin Germany

Names of Actual Inventors: Wolfgang Hell; Jurgen Hillman; Ralph Lipp and Renate Heithecker

Title of Invention: Pharmaceutical combination of ethinylestradiol and drospirenone for use as a contraceptive

Application Number: 65895/00

Term of Letters Patent: Twenty years from 31 August 2000

Priority Details:

Number

0202826
J9/386274

Date

31 August 1999
31 August 1999

Filed with

EUROPEAN PATENT OFFICE (EP)
UNITED STATES OF AMERICA

Dated this 30 day of June 2005



F. BEATTIE
COMMISSIONER OF PATENTS

(12) PATENT
(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE

(11) Application No. AU 200065895 B2
(10) Patent No. 780330

82

653

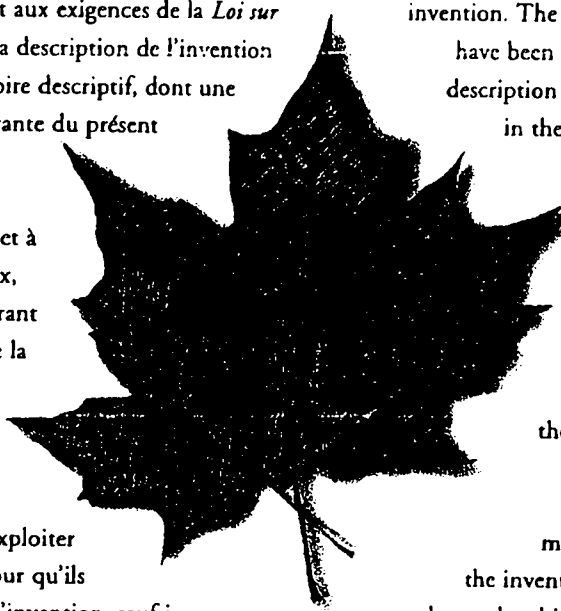
- (54) Title
Pharmaceutical combination of ethinylestradiol and drospirenone for use as a contraceptive
- (51)⁷ International Patent Classification(s)
A61K 031/565 A61P 015/00
A61K 031/585
- (21) Application No: 200065895 (22) Application Date: 2000.08.31
- (87) WIPO No: WO01/15701
- (30) Priority Data
- | | | |
|-------------|------------|--------------|
| (31) Number | (32) Date | (33) Country |
| 99202826 | 1999.08.31 | EP |
| 09/386274 | 1999.08.31 | US |
- (43) Publication Date : 2001.03.26
(43) Publication Journal Date : 2001.05.31
(44) Accepted Journal Date : 2005.03.17
- (71) Applicant(s)
Schering Aktiengesellschaft
- (72) Inventor(s)
Wolfgang Hell; Jurgen Hillman; Ralph Lipp; Renate Heithecker
- (74) Agent/Attorney
Davies Collison Cave, GPO Box 3876, SYDNEY NSW 2001
- (56) Related Art
AS IN ISR OF WO 2001/015701, 8/3/01

Brevet canadien / Canadian Patent

✦ Le commissaire aux brevets a reçu une demande de délivrance de brevet visant une invention.

Ladite requête satisfait aux exigences de la *Loi sur les brevets*. Le titre et la description de l'invention figurent dans le mémoire descriptif, dont une copie fait partie intégrante du présent document.

Le présent brevet confère à son titulaire et à ses représentants légaux, pour une période expirant vingt ans à compter de la date du dépôt de la demande au Canada, le droit, la faculté et le privilège exclusif de fabriquer, construire, exploiter et vendre à d'autres, pour qu'ils l'exploitent, l'objet de l'invention, sauf jugement en l'espèce rendu par un tribunal compétent, et sous réserve du paiement des taxes périodiques.



✦ The Commissioner of Patents has received a petition for the grant of a patent for an invention. The requirements of the *Patent Act* have been complied with. The title and a description of the invention are contained in the specification, a copy of which forms an integral part of this document.

The present patent grants to its owner and to the legal representatives of its owner, for a term which expires twenty years from the filing date of the application in Canada, the exclusive right, privilege and liberty of making, constructing and using the invention and selling it to others to be used, subject to adjudication before any court of competent jurisdiction, and subject to the payment of maintenance fees.

BREVET CANADIEN

2,382,426

CANADIAN PATENT

Date à laquelle le brevet a été
accordé et délivré

2006/02/28

Date on which the patent
was granted and issued

Date du dépôt de la demande

2000/08/31

Filing date of the application

Date à laquelle la demande est
devenue accessible au public
pour consultation

2001/03/08

Date on which the application
was made available for
public inspection

Commissaire aux brevets / Commissioner of Patents

Canada

3256 (CIPD 91) 02/05

OPIC



CIPO



Kongeriget Danmark

Patent nr. DK/EP 1214076

Det europæiske patent på den opfindelse, som er angivet i vedlagte oversættelse af europæisk patentskrift, har fået virkning for Danmark. På patentskriftets forside findes oplysning om patenthaver, om dagen for Den Europæiske Patentmyndigheds bekendtgørelse af patentets meddelelse, om dagen for bekendtgørelse af dansk oversættelse af patentskriftet og om den europæiske indleveringsdag, som er dagen, fra hvilken patenttiden løber.

Patentets virkning for Danmark er meddelt i medfør af patentloven, jf. lovbekendtgørelse nr. 587 af 2. juli 1993.

23. februar 2004

Patent- og Varemærkestyrelsen
Økonomi- og Erhvervsministeriet

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Kongstad'.

Jesper Kongstad
Direktør





Patent- og
Varemærkestyrelsen

(12) Oversættelse af
europæisk patentskrift

656

85

(51) Int.Cl.: A 61 K 31/565 A 61 K 31/585 A 61 P 15/00

(45) Oversættelsen bekendtgjort den: 2004-02-23

(80) Dato for Den Europæiske Patentmyndigheds
bekendtgørelse om meddelelse af patentet: 2003-11-19

(86) Europæisk ansøgning nr.: 00953387.8

(86) Europæisk indleveringsdag: 2000-08-31

(87) Den europæiske ansøgnings publiceringsdag: 2002-06-19

(86) International ansøgning nr.: PCT/IB00/01213

(7) Internationalt publikationsnr.: WO01015701

(30) Prioritet: 1999-08-31 EP 99202826 1999-08-31 US 386274

(84) Designerede stater: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

(73) Patenthaver: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, 13342 Berlin, Tyskland

(72) Opfinder: HEIL, Wolfgang, Münchener Strasse 26/27, D-10825 Berlin, Tyskland
HILMAN, Jürgen, Ugandastrasse 9, D-13351 Berlin, Tyskland
LIPP, Ralph, Holzungsweg 63, D-14169 Berlin, Tyskland
HEITHECKER, Renate, Wolzogenstrasse 15, D-14163 Berlin, Tyskland

(74) Fuldmægtig i Danmark: Plougmann & Vingtoft A/S, Sundkrogsgade 9, 2100 København Ø, Danmark

(54) Benævnelse: Farmaceutisk kombination af ethinylestradiol og drospirenon til anvendelse som svangerskabsforebyggende middel

(56) Fremdragne publikationer:

WO-A-95/17194

WO-A-95/26730

WO-A-97/01342

WO-A-98/04267

WO-A-98/04269

OELKERS W K H: "Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure"

STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, US, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, vol. 61, no. 4, 1 April 1996 (1996-04-01), pages 166-171, XP004026568 ISSN: 0039-128X

OELKERS W ET AL: "EFFECTS OF A NEW ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING AN ANTIMINERALOCORTICOID PROGESTOGEN, DROSPIRENONE, ON THE RENIN-ALDOSTERONE SYSTEM, BODY WEIGHT, BLOOD PRESSURE, GLUCOSE TOLERANCE, AND LIPID METABOLISM" JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, US, NEW YORK, NY, vol. 80, no. 6, 1 June 1995 (1995-06-01), pages 1816-1821, XP002046619 ISSN: 0021-972X

MUHN P ET AL: "Drospirenone: a novel progestogen with antimineralecorticoid and antiandrogenic activity. Pharma-

No. 232158

(Emblem)

Patent Office Chop
for Printing Tax

Totaling 1 Page(s)

LETTERS PATENT

Title of Invention : Pharmaceutical combination of ethinylestradiol and drospirenone for use as a contraceptive

Inventor: HEIL, Wolfgang;HILMAN, Juergen;LIPP, Ralph;HEITHECKER, Renate;

Patent No.: ZL 00815054.0

Main Int'l Classification: A61K 31/565

Filing Date : August 31, 2000

Proprietor of Patent Right: SCHERING AG;

Announcement Date of Application: October 19, 2005

The patent right of the above patent for invention is hereby issued by the present Office after the examination was performed according to the PRC Patent Law,

(Official Chop of PRC Patent Office)

Director General TIAN Lipu

Date: October 19, 2005

No.: 232158

Patent No.: ZL 00815054.0

After the examination as to substance was performed according to the Patent Law, the present Office decides hereby to issue a patent right and the present Patent Certificate, and to register the right on the Patent Record, The Patent Right will be effective as of the date of the announcement of the grant of the patent right.

The term of the present patent is twenty years, counting from the filing date. Proprietor of Patent Right should pay annuities according to the provisions prescribed in the Patent Law and the Implementing Regulations. Payment of annuities for the present patent shall be exercised within one month prior to August 31, each natural year. Failure to pay a prescribed annuity would result in the patent right ceasing when the term for payment of said annuity expires.

The present Certificate discloses items of the legal status as same as the patent right was recorded. Items of assignment, succession, cancellation, invalidation, and cessation of patent right, as well as change of Proprietor's name, nationality, address, etc., are recorded on the Patent Record.

PRC Patent Office

89
t8

发明专利证书

发明名称: 用作避孕剂的炔雌醇和屈螺酮的药物联合形式

发明人: W·海尔; J·希尔曼; R·利普; R·海特克

专利号: ZL 00 8 15054.0 国际专利主分类号: A61K 31/565

专利申请日: 2000 年 8 月 31 日

专利权人: 先灵公司

授权公告日: 2005 年 10 月 19 日

第 1 页 (共 1 页)

证书号 第 232158 号



本发明经过本局依照中华人民共和国专利法进行审查, 决定授予专利权, 颁发本证书并在专利登记簿上予以登记。专利权自授权公告之日起生效。

本专利的专利期限为二十年, 自申请日起算。专利权人应当依照专利法及其实施细则规定缴纳年费。缴纳本专利年费的期限是每年 08 月 31 日前一个月, 未按照规定缴纳年费的, 专利权应当自当缴年费期满之日起终止。

专利证书记载专利权登记时的法律状况。专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名、国籍、地址变更等事项记载在专利登记簿上。

专利号



局长 田力普



HK 516941

689

CERTIFICATE OF GRANT OF PATENT

專利註冊證書

Patents Ordinance (Chapter 514)

專利條例 (第514章)

STANDARD PATENT 標準專利

Whereby hereby that a standard patent with the following particulars has this day been granted 茲證明下列標準專利已於今日註冊

Name and Address of Proprietor 專利所有人姓名及地址
ROGERING ARTIENGSEIT, HALL, 114, Germany

Patent No. 專利編號: HK 516941

Application No. 申請編號: 021098007

Date of Invention 發明日期

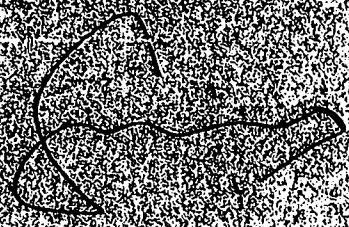
PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ETHYL ESTRADIOL AND
PROGESTERONE FOR ORAL ADMINISTRATION
口服給藥之乙炔雌二醇及孕酮之藥物組合

Term of Standard Patent 標準專利有效期間

Twenty years commencing on 31.08.2000
自 31.08.2000 年起計 20 年

Dated this 23rd July 2001

二零零一年七月廿三日



Patents Registry
Intellectual Property Department
The Hong Kong Special Administrative Region
香港特別行政區知識產權署專利註冊處

Stephen Selby
Registrar of Patents
專利註冊處處長謝顯芳

Patents Registry
The Hong Kong Special Administrative Region
香港特別行政區
專利註冊處

III 1047247B
EP 1214076 B1

89
660

STANDARD PATENT SPECIFICATION
標準專利說明書

[12]

[21] Application No. 申請編號
02109000.7

[51] Int.Cl.⁷ A61K A61P

[22] Date of filing 提交日期
12.12.2002

[54] PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ETHINYLESTRADIOL AND DROSPIRENONE FOR USE AS A CONTRACEPTIVE
用作避孕劑的乙炔基雌二醇和羧螺甾內酯的藥品組成物

[30] Priority 優先權

31.08.1999 EP 19990202826

31.08.1999 US 19990386274

[43] Date of publication of application 申請發表日期
14.02.2003

[45] Publication of the grant of the patent 批予專利的發表日期
23.07.2004

EP Application No. & Date 歐洲專利申請編號及日期

EP 00953387.8 31.08.2000

EP Publication No. & Date 歐洲專利申請發表編號及日期

EP 1214076 19.06.2002

Date of Grant in Designated Patent Office 指定專利當局批予專利
日期 19.11.2003

[73] Proprietor 專利所有人

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, 13342, Germany

[72] Inventor 發明人

WOLFGANG HEIL

JURGEN HILMAN

RALPH LIPP

RENATE HEITHECKER

[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址

NTD Patent & Trade Mark Agency Ltd., Units 1805-6, 18/F.,

Greenfield Tower, Concordia Plaza, No.1 Science Museum

Road, Tsimshatsui East, Hong Kong

永新專利商標代理有限公司·香港尖沙咀東部科學館道

一號康宏廣場南座 18 樓 1805-6 室

664

95

The Hashemite Kingdom

Of Jordan

Ministry of Industry & Trade
Directorate of
Industrial Property Protection

المملكة الأردنية الهاشمية

وزارة الصناعة والتجارة

مديرية حماية الملكية الصناعية

Patent No: 2213

براءة اختراع

الرقم: ٢٢١٣

Date: 27/1/2005

Patent

التاريخ: ٢٠٠٥/١/٢٧

عملاً بأحكام المادة (١٥) من قانون براءات الاختراع رقم (٣٢) لسنة ١٩٩٩ وتعديلاته والنظام الملحق به، وبعد أن حقق طلب تسجيل الاختراع رقم ٢٠٠٠/١٩٥ تاريخ ٢٠٠٠/١٢/١٠ جميع الشروط الواردة في القانون والنظام، وتم نشره في عدد الجريدة الرسمية رقم ٢٩٥ تاريخ ٢٠٠٤/١٠/٧

أقرر بناءً على الصلاحيات الممنوحة لي بموجب القانون، منح براءة اختراع رقم ٢٢١٣ وفق البيانات التالية:

اسم الاختراع: تركيبة صيدلانية للاستخدام كوسيلة لمنع الحمل.

مالك البراءة: ستشرينغ اكتنيجسلشافت.

اسم المخترع: ١- وولفجانج هيل ٢- جيرجن هيلمان ٣- رالف ليب ٤- رينات هيشكر

الألويس: بلد الإبداع — رقمها — تاريخها

مدة البراءة: عشرون عاماً تبدأ من ٢٠٠٠/١٢/١٠ وتنتهي في ٢٠٢٠/١٢/١٠

وستظل البراءة تتمتع بالحماية وجميع الامتيازات والحقوق الواردة بالقانون الواردة في القانون شريطة الالتزام بأحكامه والنظام الملحق به.

In accordance with article 15/a of the Patents Law no. (32) of 1999 and its amendments and the regulations issued pursuant to it. And whereas the application for the registration no. 2000/195 of date 10/12/2000 has fulfilled all the requirements stipulated by the law and the regulations, and whereas such application has been published in the official gazette issue no. 295 Date 7/10/2004

In witness hereof, I have decided, upon the powers vested in me by law, to grant the patent no. 2213 according to the following:

Name of invention: A pharmaceutical composition for use as a contraceptive.

Patent owner(s): Schering Aktiengesellschaft

Name of inventor(s): 1- Wolfgang heil 2- Jürgen hilman 3- Ralph lipp
4- Renate heithecker

Priority: country of filing ---- no. ---- date ----

Duration: twenty years as of 10/12/2000 till 10/12/2020

Such patent shall enjoy protection and all the privileges and rights granted by the law and the regulations issued pursuant to it.

مسجل الاختراعات

Registrar of Patent



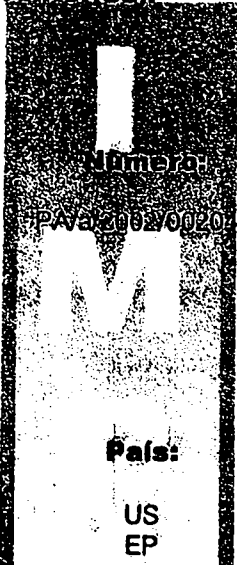
95

الحارس



TÍTULO DE PATENTE NO. 228386

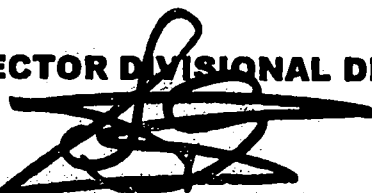
Titular(es): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Domicilio(s): Müllerstrasse 178, D-13342, Berlin, ALEMANIA
Denominación: COMPOSICION FARMACÉUTICA DE ETINILESTRADIOL Y DROSPIRENONA PARA EL USO COMO ANTICONCEPTIVO.
Clasificación: Int.Cl.6: A61K31/57; A61K31/565
Inventor(es): WOLFGANG HEIL; JÜRGEN HILMAN; RALPH LIPP.

	SOLICITUD	
	Fecha de presentación internacional: 31 de Agosto de 2000	
	PRIORIDAD	
	País: US EP	Fecha: 31 de Agosto de 1999 31 de Agosto de 1999

ESTA PATENTE CONCEDE A SU TITULAR EL DERECHO EXCLUSIVO DE EXPLOTACIÓN DEL INVENTO RECLAMADO EN EL CAPITULO REIVINDICATORIO Y TIENE UNA VIGENCIA IMPRORROGABLE DE VEINTE AÑOS CONTADOS A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL DE LA SOLICITUD.

Fecha de expedición: 8 de junio de 2005

EL DIRECTOR DIVISIONAL DE PATENTES


QUIM. FABIAN R. SALAZAR GARCIA



PA2005/50253

663

92

LETTERS PATENT

Number 517845

ELIZABETH THE SECOND, by the Grace of God Queen of New Zealand and Her Other Realms and Territories, Head of the Commonwealth, Defender of the Faith; To all to whom these presents shall come, Greeting:

WHEREAS pursuant to the Patents Act 1953 an application has been made for a patent of an invention for

Pharmaceutical combination of ethinylestradiol and drospirenone for use as a contraceptive

(more particularly described in the complete specification relating to the application)

AND WHEREAS

Schering Aktiengesellschaft, Mullerstrasse 178, 13342 Berlin, Germany

(hereinafter together with his or their successors and assigns or any of them called "the patentee") is entitled to be registered as the proprietor of the patent hereinafter granted:

Address for service: HENRY HUGHES, Patent Attorneys, 119-125 Willis Street, Wellington, New Zealand

NOW, THEREFORE, We by these letters patent give and grant to the patentee our special licence, full power, sole privilege, and authority, that the patentee by himself, his agents, or licensees and no others, may subject to the provisions of any statute or regulation for the time being in force make, use, exercise and vend the said invention within New Zealand and its dependencies during a term of twenty years from 31 August 2000 and that the patentee shall have and enjoy the whole profit and advantage from time to time accruing by reason of the said invention during the said term:

AND WE strictly command all our subjects whomsoever within New Zealand and its dependencies that they do not at any time during said term either directly or indirectly make use of or put into practice the said invention, nor in any way imitate the said invention without the consent, licence, or agreement of the patentee in writing under his hand, on pain of incurring such penalties as are prescribed by law and of being answerable to the patentee according to law for his damages thereby occasioned:

PROVIDED ALWAYS:

- (1) That these letters patent shall determine and become void if the patentee does not from time to time pay the renewal fees prescribed by law in respect of the patent:
- (2) That these letters patent are revocable on any of the grounds prescribed by the Patents Act 1953 as grounds for revoking letters patent:
- (3) That nothing in these letters patent shall prevent the granting of licences in the manner in which and for the considerations on which they may by law be granted:
- (4) That these letters patent shall be construed in the most beneficial sense for the advantage of the patentee.

WITNESS whereof We have caused these letters patent to be signed and sealed on 7 April 2005 with effect from 31 August 2000.



Neville Harris

Neville Harris
Commissioner of Patents, Trade Marks and Designs

Registro de la Propiedad Industrial

Oficina de Invenciones y Nuevas Tecnologías

TITULO N° 4344

La Oficina de Invenciones y Nuevas Tecnologías del Indecopi certifica que por mandato de la Resolución N° 000707-2006/OIN-INDECOPI de fecha 28 de junio de 2006, ha quedado inscrita en el Registro de Patentes de Invención, la siguiente invención:

Denominación	: UNA COMPOSICION FARMACEUTICA DE DROSPIRENONA Y ETINILESTRADIOL PARA SER USADA COMO ANTICONCEPTIVO
Clasificación	: A61K 31/565; A61K 31/585; A61P 15/00
Solicitud	: 000895-2000
Fecha de Presentación	: 31 de agosto de 2000
Fecha de Prioridad	: 31 de agosto de 1999
Titular	: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
País	: Alemania
Inventores	: WOLFGANG HEIL; JÜRGEN HILMANN; RALPH LIPP; RENATE HEITHECKER
Vigencia	: 31 de agosto de 2020


NÉSTOR ESCOBEDO FERRADAS
Jefe de la Oficina de Invenciones
y Nuevas Tecnologías
INDECOPI



94

RESOLUCION N° 000707-2006/OIN-INDECOPI

Lima, 28 de junio de 2006

Mediante expediente N° 000895-2000/OIN, iniciado el 31 de agosto de 2000, con prioridad de fecha 31 de agosto de 1999, SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT de Alemania, solicita patente de invención para "UNA COMPOSICION FARMACEUTICA DE DROSPIRENONA Y ETINILESTRADIOL PARA SER USADA COMO ANTICONCEPTIVO", C.I.P.7 A61K 31/565; A61K 31/585; A61P 15/00, cuyos inventores son WOLFGANG HEIL; JÜRGEN HILMANN; RALPH LIPP y RENATE HEITHECKER.

1. ANALISIS

1.1. Legislación pertinente

De conformidad con lo dispuesto por el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.

El artículo 30 de la Decisión 486 establece que las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

El artículo 45 de la Decisión 486 establece que si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación. En el tercer párrafo de este artículo se establece que si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.

Finalmente, el artículo 48 de la Decisión 486 establece que si el examen definitivo fuere favorable, se otorgará el título de la patente. Si fuere parcialmente favorable, se otorgará el título solamente para las reivindicaciones aceptadas. Si fuere desfavorable se denegará.

1.2. Examen de patentabilidad

Mediante Informe Técnico BGG 020-2004 que corre de fojas 278 a 336 del expediente, se analizó el pliego de 45 reivindicaciones originalmente presentado, concluyéndose que:



- Las reivindicaciones 1 a 22 no cumplen con el artículo 30 de la Decisión 486, referido a la falta de claridad y concisión de las reivindicaciones, debido a que las reivindicaciones 1, 2, 10 y 11 han sido redactadas como independientes y el objeto de las reivindicaciones 2 y 11 se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones 1 y 10, se considera que las reivindicaciones 2 y 11 deben ser redactadas como reivindicaciones independientes 1 y 10, y las reivindicaciones 1 y 10 como reivindicaciones 2 y 11 respectivamente dependientes de sus correspondientes primera y décima reivindicación, de manera que se cumpla con la concisión del pliego.

Asimismo, en las reivindicaciones 1, 2, 6, 7, 10, 19, 21 y 22 se debe retirar el término "aproximadamente" de manera que la redacción de las mismas sea clara. Las reivindicaciones 3, 8, 9 y 12 pretenden caracterizar la composición o preparación farmacéutica por el efecto esperado (porcentaje de drospirenona disuelta en 30 minutos).

- Las reivindicaciones 23 a 42 no cumplen con el artículo 14 de la Decisión 486, referido a la no patentabilidad de los usos.

Mediante escrito de fecha 21 de abril de 2005, el solicitante informó sobre la presentación de una solicitud divisional y presentó argumentos sobre el nivel inventivo a fin de superar las objeciones del informe técnico BGG 020-2004.

Mediante escrito de fecha 28 de abril de 2005 el solicitante en respuesta al informe técnico BGG 020-2004, presentó una nueva página 3 de la memoria descriptiva y un nuevo pliego de 15 reivindicaciones reestructurado, los cuales no implican una ampliación de la divulgación de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, y fueron evaluados mediante informe técnico BGG 020-2004/A, que corre de fojas 617 a 629 del expediente, concluyéndose que:

- Las reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 7 y 9 a 15 cumplen con el requisito de Novedad (artículo 16), Nivel Inventivo (artículo 18) y Aplicación industrial (artículo 19) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- Las reivindicaciones 3, 5 y 8 no cumplen con el requisito de claridad (artículo 30 de la Decisión 486), en razón de que en ellas se pretende caracterizar una composición o preparación farmacéutica por el efecto esperado (porcentaje de drospirenona disuelta en 30 minutos), tal como ya se indicó en el informe técnico BGG 020-2004.

Por lo anteriormente expuesto, mediante proveído de fecha 6 de abril de 2006, se pasó el expediente a resolver, debiendo precisarse al solicitante que de conformidad con lo establecido por el segundo párrafo del artículo 45 de la Decisión 486, es facultad de la Oficina de Invenciones el notificar el segundo informe técnico antes de emitir resolución.

1.3 Conclusión del análisis

Atendiendo al análisis efectuado y a lo dispuesto por el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el presente caso corresponde conceder parcialmente la patente solicitada para las reivindicaciones que cumplen con los requisitos de patentabilidad según las conclusiones del informe técnico BGG 020-2004/A.

INDECOPI

667



96

Estando a lo expuesto, se ha podido establecer que la invención solicitada reúne los requisitos establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que aprueba el Régimen Común sobre Propiedad Industrial, conforme aparece en el informe BGG 020-2004/A que corre de fojas 617 a 629, que considera que las reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 7 y 9 a 15 cumplen con los requisitos de novedad (artículo 16), nivel inventivo (artículo 18) y aplicación industrial (artículo 19) de la Decisión 486, debiendo denegarse las reivindicaciones 3, 5 y 8 por carecer de claridad de acuerdo a lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

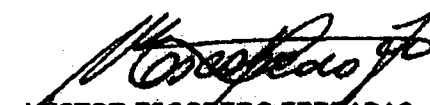
La presente resolución se emite en aplicación de la norma legal antes mencionada y en uso de las facultades conferidas por los artículos 31 y 34 de la Ley de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual (INDECOPI) sancionada por Decreto Ley N° 25868.

2. RESOLUCION DE LA OFICINA DE INVENCIONES Y NUEVAS TECNOLOGIAS

OTORGAR, patente de invención para "UNA COMPOSICION FARMACEUTICA DE DROSPIRENONA Y ETINILESTRADIOL PARA SER USADA COMO ANTICONCEPTIVO", C.I.P.7 A61K 31/565; A61K 31/585; A61P 15/00, a favor de SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT de Alemania, por un plazo de veinte (20) años, contados desde el 31 de agosto de 2000, fecha de presentación de la solicitud, aprobándose las reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 7 y 9 a 15 que corren de fojas 550 a 553 del expediente.

Regístrese y Comuníquese




NESTOR ESCOBEDO FERRADAS
Jefe de la Oficina de Invenciones
y Nuevas Tecnologías
INDECOPI



Certificado de Aprobación ISO 9001:2000 N° SOA 705402A
Lloyd's Register Quality Assurance



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2269342

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ
ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА И ДРОСПИРЕНОНА ДЛЯ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ КОНТРАЦЕПТИВА**

Изобретение принадлежит(ли) **ШЕРИНГ АКЦИЕНТГЕЗЕЛЛЬШАФТ
(DE)**

Автор(ы) **ХАЙЛЬ Вольфганг (DE), ХИЛЬМАН Юрген (DE),
ЛИПП Ральф (DE), ХАЙТХЕККЕР Ренате (DE)**

Заявка № 2002107987

Приоритеты изобретений: см. на обороте

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **19 февраля 2006 г.**

Срок действия патента истекает **31 августа 2026 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам

Е.И. Симонов

Translation of the Decision to Grant dated August 12, 2005
(received in our Moscow Office on August 18, 2005)

COMMITTEE OF THE RUSSIAN FEDERATION FOR PATENTS AND TRADEMARKS (ROSPATENT)
Federal Institute of Industrial Properties (FIPS)

DECISION TO GRANT

A PATENT OF INVENTION

(21) Application No. 2002107987/15(008438) (22) Filing date August 31, 2000
(24) Date from which the patent term is calculated August 31, 2000
(85) Date of entering the national phase April 1, 2002

PRIORITY ESTABLISHED

() (22) according to the filing date

(x) (30) according to filing date of an application in a member state of Paris Convention

(31) No. of priority application	(32) Filing date of priority application	(33) WIPO-Code of country, where priority application was filed	Claim No.
1. 99202826.6	31.08.1999	EP	
2. 60/240,953	31.08.1999	US	

(86) PCT application No. PCT/IB 00/01213 of 31.08.2000 EA Application No.

(87) No. and date of publication WO 01/15701 of March 8, 2001

(72) Inventor(s)

HEIL, Wolfgang, HILMAN, Jürgen, LIPP, Ralph, HEITHECKER, Renate, DE

(73) Owner(s) of the patent

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, DE

(51) IPC 7 A 61 K 31/585, 31/565, A 61 P 15/00, 15/18, 5/26

(54) Title

PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ETHINYLESTRADIOL AND DRO-
SPIRENONE FOR USE AS A CONTRACEPTIVE

51641 AUG 2

670
94

The United States of America



The Director of the United States Patent and Trademark Office

Has received an application for a patent for a new and useful invention. The title and description of the invention are enclosed. The requirements of law have been complied with, and it has been determined that a patent on the invention shall be granted under the law.

Therefore, this

United States Patent

Grants to the person(s) having title to this patent the right to exclude others from making, using, offering for sale, or selling the invention throughout the United States of America or importing the invention into the United States of America for the term set forth below, subject to the payment of maintenance fees as provided by law.

If this application was filed prior to June 8, 1995, the term of this patent is the longer of seventeen years from the date of grant of this patent or twenty years from the earliest effective U.S. filing date of the application, subject to any statutory extension.

If this application was filed on or after June 8, 1995, the term of this patent is twenty years from the U.S. filing date, subject to any statutory extension. If the application contains a specific reference to an earlier filed application or applications under 35 U.S.C. 120, 121 or 365(c), the term of the patent is twenty years from the date on which the earliest application was filed, subject to any statutory extensions.

Jon W. I. Dudas

Director of the United States Patent and Trademark Office



US006787531B1

(12) **United States Patent**
Hilman et al.

(10) Patent No.: **US 6,787,531 B1**
(45) Date of Patent: ***Sep. 7, 2004**

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR USE AS A CONTRACEPTIVE**

(75) Inventors: **Juergen Hilman, Berlin (DE); Wolfgang Heil, Berlin (DE); Ralph Lipp, Berlin (DE); Renate Heithecker, Berlin (DE); Michael Huempel, Berlin (DE); Johannes W. Tack, Berlin (DE)**

(73) Assignee: **Schering AG, Berlin (DE)**

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

This patent is subject to a terminal disclaimer.

(21) Appl. No.: **09/654,227**

(22) Filed: **Aug. 31, 2000**

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/240,953, filed on Aug. 31, 1999.

(51) Int. Cl.⁷ **A61K 31/56**

(52) U.S. Cl. **514/171; 514/178**

(58) Field of Search **514/171, 178, 514/181**

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,129,564 A 12/1978 Wiechert et al.
4,217,347 A 8/1980 Horovitz et al.

(List continued on next page.)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

CA	2188907	2/2001
DE	3022337 A1	1/1982
DE	30 22 337	10/1989
DE	30 51 166	10/1990
EP	0 148 724	6/1988
EP	0 253 607	4/1992

EP	0 398 460	2/1997
EP	0 770 388	3/1998
GB	2192542	1/1988
WO	94/04157	3/1994

(List continued on next page.)

OTHER PUBLICATIONS

An Invitation (one page) for and 21 slides shown in an oral presentation held on Feb. 17, 1988 in Berlin, Germany, entitled "Studies on pH-dependent Isomerization of Pregnene-17,21-Carbolactones." by Johannes W. Tack. (Original in German with English translation.)

Sattar, et al., J.Clin.Endocrin.&Metab., vol. 82, No. 8, 1483-2491 (1997).

(List continued on next page.)

Primary Examiner—San Ming R. Hui

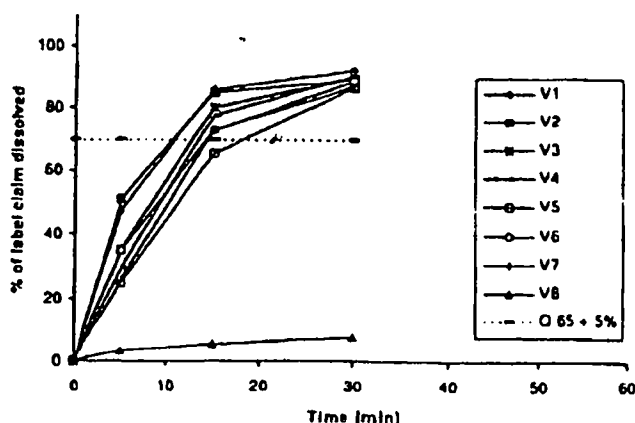
(74) **Attorney, Agent, or Firm**—Millen, White, Zelano, Branigan, P.C.

(57) **ABSTRACT**

A pharmaceutical composition comprises, as a first active agent, 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone (drospirenone) in an amount corresponding to a daily dosage, on administration of the composition, of from about 2 mg to about 4 mg, and, as a second active agent, 17 α -ethinylestradiol (ethinylestradiol) in an amount corresponding to a daily dosage of from about 0.01 mg to about 0.05 mg, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

In a specific embodiment, the composition consists of a number of separately packaged and individually removable daily dosage units placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 21 consecutive days, wherein said daily dosage units comprises the combination of drospirenone and ethinylestradiol. The composition may further comprise 7 or less daily dosage units containing no active agent or containing ethinylestradiol alone.

52 Claims, 5 Drawing Sheets



REPUBLIC OF SOUTH AFRICA



REPUBLIEK VAN SUID AFRIKA

672

10.1

PATENTS ACT, 1978

CERTIFICATE

In accordance with section 44 (1) of the Patents Act, No. 57 of 1978, it is hereby certified that

Schering Aktiengesellschaft

has been granted a patent in respect of an invention described and claimed in complete
specification deposited at the Patent Office under the number

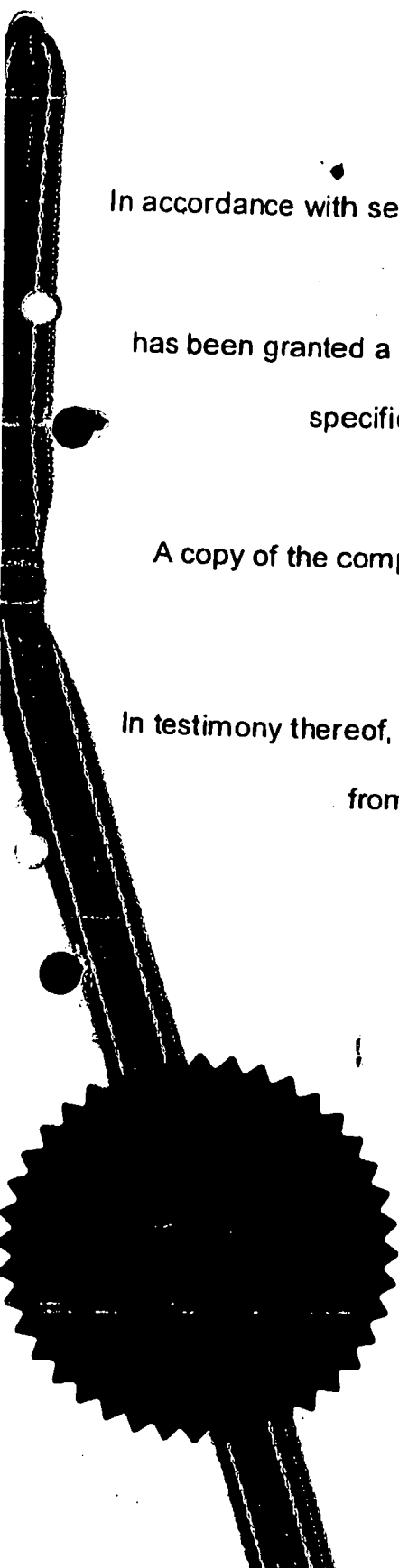
2002/1668

A copy of the complete specification is annexed, together with the relevant Form P2.

In testimony thereof, the seal of the Patent Office has been affixed at Pretoria with effect

from the **25th** day of **August 2004**


.....
Registrar of Patents



REPUBLIC OF SOUTH AFRICA

REGISTER OF PATENTS

PATENTS ACT, 1978

OFFICIAL APPLICATION NO.		LODGING DATE: PROVISIONAL	ACCEPTANCE DATE
22	01	2002/1668	22
INTERNATIONAL CLASSIFICATION		LODGING DATE: COMPLETE	GRANTED DATE
A61K, A61P		27 February 2002	25-8-2004

FULL NAME(S) OF APPLICANT(S)/PATENTEE(S)

71

Schering Aktiengesellschaft

APPLICANTS SUBSTITUTED:

71

DATE REGISTERED

ASSIGNEE(S)

71

DATE REGISTERED

JLL NAME(S) OF INVENTOR(S)

72

HEIL, Wolfgang
LIPP, RalphHILMAN, Jürgen
HEITHECKER, RenatePRIORITY CLAIMED BY PCT
INTERNATIONAL APPLICATION
PCT/IB00/01213 FILED 31
August 2000 (WO 01/15701)

COUNTRY

NUMBER

DATE

N.B.
Use International
Abbreviation for country (See
Schedule 4)

33

EPO(DE)
US

31

99202826.6
60/240,953

32

31 August 1999
31 August 1999

TITLE OF INVENTION

54

Pharmaceutical combination of ethinylestradiol and drospirenone for use as a
contraceptive

ADDRESS OF APPLICANT(S)/PATENTEE(S)

D-13342 Berlin, Germany

ADDRESS FOR SERVICE

74

ADAMS & ADAMS, Pretoria

A & A REF:

145400

PATENT OF ADDITION TO NO.

DATE OF ANY CHANGE

61

FRESH APPLICATION BASED ON

DATE OF ANY CHANGE

REPUBLIC OF SOUTH AFRICA



REPUBLIEK VAN SUID AFRIKA

674

103

PATENTS ACT, 1978

CERTIFICATE

In accordance with section 44 (1) of the Patents Act, No. 57 of 1978, it is hereby certified that

Schering Aktiengesellschaft

has been granted a patent in respect of an invention described and claimed in complete
specification deposited at the Patent Office under the number

2004/4083

A copy of the complete specification is annexed, together with the relevant Form P2.

In testimony thereof, the seal of the Patent Office has been affixed at Pretoria with effect

from the 22nd day of February 2006

A handwritten signature in black ink, consisting of a large 'C' followed by a stylized 'P' and a vertical line.

.....
Registrar of Patents

8/8/06

REGISTER OF PATENTS

REPUBLIC OF SOUTH AFRICA

OFFICIAL APPLICATION NO.		LODGING DATE: PROVISIONAL		ACCEPTANCE DATE			
22	01	2004/4083	22	47	30.11.05		
INTERNATIONAL CLASSIFICATION		LODGING DATE: COMPLETE		GRANTED DATE			
A61K, A61P		25 May 2004 ante-dated to 31 August 2000		2006-02-22			
FULL NAME(S) OF APPLICANT(S)/PATENTEE(S)							
71 Schering Aktiengesellschaft							
APPLICANTS SUBSTITUTED:				DATE REGISTERED			
71							
ASSIGNEE(S)				DATE REGISTERED			
71							
FULL NAME(S) OF INVENTOR(S)							
72 HEIL, Wolfgang LIPP, Ralph HILMAN, Jürgen HEITHECKER, Renate							
PRIORITY CLAIMED		COUNTRY		NUMBER		DATE	
N.B. Use International Abbreviation for country (See Schedule 4)		33 EP (DE) US		31 99202826.6 60/240,953		32 31 August 1999 31 August 1999	
TITLE OF INVENTION							
54 Pharmaceutical combination of ethinylestradiol and drospirenone for use as a contraceptive							
ADDRESS OF APPLICANT(S)/PATENTEE(S)							
D-13342 Berlin, Germany							
ADDRESS FOR SERVICE				A & A REF:			
74 ADAMS & ADAMS, Pretoria				150274			
PATENT OF ADDITION TO NO.		DATE OF ANY CHANGE					
61							
FRESH APPLICATION BASED ON		DATE OF ANY CHANGE					
2002/1668							

51641AEP

105

676



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Urkunde Certificate Certificat

Es wird hiermit bescheinigt, daß für die in der beigefügten Patentschrift beschriebene Erfindung ein europäisches Patent für die in der Patentschrift bezeichneten Vertragsstaaten erteilt worden ist.

It is hereby certified that a European patent has been granted in respect of the invention described in the annexed patent specification for the Contracting States designated in the specification.

Il est certifié qu'un brevet européen a été délivré pour l'invention décrite dans le fascicule de brevet ci-joint, pour les Etats contractants désignés dans le fascicule de brevet.

Europäisches Patent Nr.

European Patent No.

Brevet européen n°

1214076

Patentinhaber

Proprietor of the Patent

Titulaire du brevet

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

13342 Berlin/DE

München, den 19.11.03
Munich,
Fait à Munich, le

Ingo Kober

Präsident des Europäischen Patentamts
President of the European Patent Office
Président de l'Office européen des brevets



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 214 076 B1

108

677

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
19.11.2003 Bulletin 2003/47

(51) Int Cl.7: **A61K 31/565**, **A61K 31/585**,
A61P 15/00

(21) Application number: **00953387.8**

(86) International application number:
PCT/IB00/01213

(22) Date of filing: **31.08.2000**

(87) International publication number:
WO 01/015701 (08.03.2001 Gazette 2001/10)

(54) **PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ETHINYLESTRADIOL AND DROSPIRENONE FOR USE AS A CONTRACEPTIVE**

PHARMAZEUTISCHE KOMBINATION VON ETHINYLESTRADIOL UND DROSPIRENONE ALS EMPFÄNGNISVERHÜTENDES MITTEL

MELANGE PHARMACEUTIQUE D'ETHINYLESTRADIOL ET DE DROSPIRENONE UTILISE EN TANT QUE CONTRACEPTIF

(84) Designated Contracting States:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Designated Extension States:
LT LV RO SI

(30) Priority: **31.08.1999 EP 99202826**
31.08.1999 US 386274

(43) Date of publication of application:
19.06.2002 Bulletin 2002/25

(60) Divisional application:
03017743.0

(73) Proprietor: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
13342 Berlin (DE)

(72) Inventors:
• **HEIL, Wolfgang**
D-10825 Berlin (DE)
• **HILMAN, Jürgen**
D-13351 Berlin (DE)
• **LIPP, Ralph**
D-14169 Berlin (DE)
• **HEITHECKER, Renate**
D-14163 Berlin (DE)

(74) Representative: **Plougmann & Vingtoft A/S**
Sundkrogsgade 9
P.O. Box 831
2100 Copenhagen O (DK)

(56) References cited:
WO-A-95/17194 **WO-A-95/26730**
WO-A-97/01342 **WO-A-98/04267**
WO-A-98/04269

- **OELKERS W K H:** "Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure" **STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION**, US, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, vol. 61, no. 4, 1 April 1996 (1996-04-01), pages 166-171, XP004026568 ISSN: 0039-128X
- **OELKERS W ET AL:** "EFFECTS OF A NEW ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING AN ANTIMINERALOCORTICOID PROGESTOGEN, DROSPIRENONE, ON THE RENIN-ALDOSTERONE SYSTEM, BODY WEIGHT, BLOOD PRESSURE, GLUCOSE TOLERANCE, AND LIPID METABOLISM" **JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM**, US, NEW YORK, NY, vol. 80, no. 6, 1 June 1995 (1995-06-01), pages 1816-1821, XP002046619 ISSN: 0021-972X
- **MUHN P ET AL:** "Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models." **CONTRACEPTION**, (1995 FEB) 51 (2) 99-110., XP000908817

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).



Republik
Österreich
Patentamt

(10) Nummer:

AT E 254 464 T1

EINGELANGT

- 1. Juli 2004

Frist bis: _____

Übersetzung der europäischen
PATENTSCHRIFT

Veröffentlichungsnummer: EP 1 214 076 B1

(96) Anmeldenummer: 00953387

(51) Int.Cl.⁷: A61K 31/565
A61K 31/585, A61P 15/00

(96) Anmeldetag: 31. 8.2000

(45) Ausgabetag: 25. 6.2004

(54) PHARMAZEUTISCHE KOMBINATION VON ETHINYLESTRADIOL UND DROSPIRENONE ALS EMPFÄNGNISVERHÜTENDES MITTEL

(30) Priorität:

31. 8.1999 EP 99202826
31. 8.1999 US 386274

(97) Veröffentlichungstag der Anmeldung:

19. 6.2002, Patentblatt 02/25

(97) Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:

19.11.2003, Patentblatt 03/47

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT
SE, Erweiterung auf LT LV RO SI

(56) Entgegenhaltungen:

WO-A -95/17194 WO-A -97/01342 WO-A -98/04269
WO-A -95/26730 WO-A -98/04267
OELKERS W.K.H.: "EFFECTS OF ESTROGENS AND
PROGESTOGENS ON THE RENIN-ALDOSTERONE SYSTEM AND
BLOOD PRESSURE" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND
REGULATION, US, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK,
NY, VOL. 61, NO. 4, 1 APRIL 1996 (1996-04-01), PAGES
166-171, XP004026568, ISSN: 0039-128X
OELKERS W. ET AL: "EFFECTS OF A NEW ORAL
CONTRACEPTIVE CONTAINING AN ANTIMINERALOCORTICOID
PROGESTOGEN, DROSPIRENONE, ON THE RENIN-ALDOSTERONE
SYSTEM, BODY WEIGHT, BLOOD PRESSURE, GLUCOSE
TOLERANCE, AND LIPID METABOLISM" JOURNAL OF CLINICAL
ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, US, NEW YORK, NY, VOL.
80, NO. 6, 1 JUNE 1995 (1995-06-01), PAGES 1816-1821,
XP002046619, ISSN: 0021-972X
MUHN P. ET AL: "DROSPIRENONE: A NOVEL PROGESTOGEN
WITH ANTIMINERALOCORTICOID AND ANTIANDROGENIC
ACTIVITY. PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION IN ANIMAL
MODELS." CONTRACEPTION, (1995 FEB) 51 (2) 99-110,
XP000908817

(56) Entgegenhaltungen:

NUERNBERG E.: "(MANUFACTURING AND PROPERTIES OF
SPRAY DRIED PRODUCTS). HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN
PHARMAZEUTISCHER SPRUHTROCKNUNGSPRODUKTE." ACTA
PHARMACEUTICA HUNGARICA, (1978) 48/1 (19-35), CODEN:
APHGAO, XP000908820
DIE AKTE ENTHÄLT TECHNISCHE ANGABEN, DIE NACH DEM
EINGANG DER ANMELDUNG EINGEREICHT WURDEN UND DIE NICHT
IN DIESER PATENTSCHRIFT ENTHALTEN SIND.

(73) Patentinhaber:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
13342 BERLIN (DE).

(72) Erfinder:

HEIL, WOLFGANG
MÜNCHENER STRASSE 26/27
D-10825 BERLIN (DE).

HILMAN, JÜRGEN
UGANDA STRASSE 9
D-13351 BERLIN (DE).

LIPP, RALPH
HOLZUNGSWEG 63
D-14169 BERLIN (DE).

HEITHECKER, RENATE
WOLZOGENSTRASSE 15
D-14163 BERLIN (DE).

Anmerkung:

Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jeder beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß § 5 PatVEG vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Österreichischen Patentamt nicht geprüft!



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 06 692 T2 2004.09.23

108

679

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 214 076 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 06 692.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/IB00/01213

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 953 387.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/015701

(86) PCT-Anmeldetag: 31.08.2000

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 08.03.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 19.06.2002

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 19.11.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 23.09.2004

(51) Int Cl.: **A61K 31/565**

A61K 31/585, A61P 15/00

(30) Unionspriorität:

99202826	31.08.1999	EP
386274	31.08.1999	US

(73) Patentinhaber:

Schering AG, 13353 Berlin, DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

HEIL, Wolfgang, D-10825 Berlin, DE; HILMAN,
Jürgen, D-13351 Berlin, DE; LIPP, Ralph, D-14169
Berlin, DE; HEITHECKER, Renate, D-14163 Berlin,
DE

(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE KOMBINATION VON ETHINYLESTRADIOL UND DROSPIRENONE ALS
EMPFÄNGNISVERHÜTENDES MITTEL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.



109

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 211 580**(51) Int. Cl.?: **A61K 31/565****A61K 31/585****A61P 15/00**

680

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00953387 .8**(86) Fecha de presentación: **31.08.2000**(87) Número de publicación de la solicitud: **1214076**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **19.06.2002**(54) Título: **Combinación farmacéutica de etinilestradiol y drospirenona para uso como anticonceptivo.**(30) Prioridad: **31.08.1999 EP 99202826**
31.08.1999 US 386274(73) Titular/es: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
13342 Berlin, DE(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.07.2004(72) Inventor/es: **Hell, Wolfgang;**
Hilman, Jürgen;
Lipp, Ralph y
Heithecker, Renate(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.07.2004(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

AVISO: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).



681

110

ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ

Αριθμ. 3048159

Εχοντας υπόψη :

α) το νόμο 1733/87 "Μεταφορά τεχνολογίας, εφευρέσεις, τεχνολογική καινοτομία και σύσταση Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας"

β) το υπ' αρ. 77/88 Προεδρικό Διάταγμα "Διατάξεις εφαρμογής της Σύμβασης για τη χορήγηση Ευρωπαϊκών Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας που κυρώθηκε με το νόμο 1607/86".

γ) την αίτηση κατάθεσης της μετάφρασης Ευρωπαϊκού Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας που κατέθεσε ο ενδιαφερόμενος στον Ο.Β.Ι. στις 19-2-2004 με αριθμό 20040400633 .

Πιστοποιούμε

ότι τηρήθηκαν οι όροι κανονικής κατάθεσης της μετάφρασής του και έχει ισχύ στην Ελλάδα το Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας με τα εξής στοιχεία:

Αριθμός/Ημερομηνία Δημοσίευσης: 1214076 / 19-11-2003

Αριθμός/Ημερομηνία Κατάθεσης: 00953387.8 / 31-8-2000

ΔΙΚΑΙΟΥΧΟΣ(ΟΙ) : **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
13342 Berlin, GERMANIA

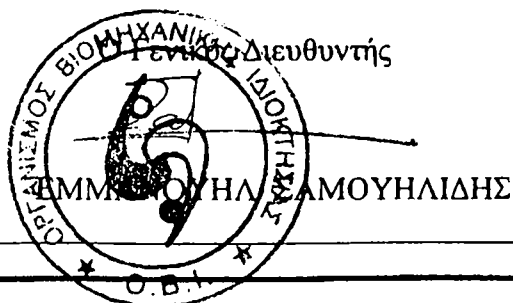
ΤΙΤΛΟΣ : " ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΑΙΘΥΝΥΛΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗΣ
ΚΑΙ ΔΡΟΣΠΙΠΕΡΟΝΗΣ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΩΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΟ. "

ΣΥΜΒ. ΠΡΟΤ. : 386274 / 31-8-1999 / US, 99202826 / 31-8-1999 / EP

ΕΦΕΥΡΕΤΗΣ(ΕΣ) :
1) HEIL, Wolfgang
2) HILMAN, Jurgen
3) LIPP, Ralph
4) HEITHECKER, Renate

Το Δίπλωμα αυτό, τα έγγραφα μετάφρασης του οποίου επισυνάπτονται επικυρωμένα,
ισχύει μέχρι : 1-9-2020

Αθήνα 27/02/2004



(18)



REPUBLIKA SLOVENIJA

Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI/EP 1214076 T1**

(12)

**PREVOD ZAHTEVKOV
RAZŠIRJENEGA EVROPSKEGA PATENTA**

(21) Številka predmeta: **200030308**

(51) MPK: **A61K 31/565, A61K 31/585,
A61P 15/00**

(22) Datum prijave: **31.08.2000**

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:
30.08.2004

(96) Evropska patentna prijava:
31.08.2000 EP 00953387.8

(30) Prednostna pravica:
**31.08.1999 EP 99202828;
31.08.1999 US 386274**

(87) Objava mednarodne patentne prijave:
WO 01/018701, 08.03.2001 (10/2001), En

(86) Mednarodna patentna prijava:
31.08.2000 WO PCT/IB00/01213

(97) Objava evropskega patenta:
EP 1214076 B1, 19.11.2003 (47/2003), En

(72) Izumitelji: **HEIL Wolfgang, D-10825 Berlin, DE;
HILMAN Jürgen, D-13351 Berlin, DE;
LIPP Ralph, D-14169 Berlin, DE;
HEITHECKER Renate, D-14163 Berlin, DE**

(73) Imetnik: **Schering Aktiengesellschaft, 13342 Berlin, DE**

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14 p.p. 1726, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **FARMACEVTSKA KOMBINACIJA ETINILESTRADIOLA IN DROSPIRENONA ZA UPORABO KOT
KONTRACEPTIV**

SI/EP 1214076 T1

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 00-65489

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/₅₆₅

Concepto Técnico No. 2498

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☒

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 6 a 27
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 28 a 37
Folios: 111 a 121 Memorial de 19/09/2003
Folios: 127 a 137 Memorial de 10/08/2004
Folios: 417 y 418 Memorial de 31/01/2006
- 1.3. Dibujos: Folios: 38 a 42
- 1.4. Rta. del Solicitante: Folios: 571 a 682 Memorial de
- 1.5. Prioridad: Folios: EP99202826.6 de 31/08/1999

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: ***"Una composición farmacéutica para ser usada como anticonceptivo"***.
- Reivindicaciones:

Reivindicaciones 1 a 8: Se reivindica una composición farmacéutica caracterizada por comprender como primer ingrediente activo Drospirenona en una cantidad de desde 2 mg hasta 4 mg y, como segundo ingrediente activo, etinilestradiol en una cantidad de desde 0,01 mg hasta 0,05 mg, junto con uno o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde dicha Drospirenona tiene un área superficial mayor que 10,000 cm²/g.

En particular se reivindica la composición farmacéutica en una forma de dosificación oral tipo tableta, cápsula o píldora, en la que la Drospirenona y el etinil-estradiol se encuentran en forma micronizada y que se caracteriza porque la Drospirenona y el etinil-estradiol se pulverizan a partir de una solución sobre partículas de un soporte inerte.

• Sustento Descriptivo:

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende drospirenona y etinil-estradiol, a un método para proveer la disolución de drospirenona, a métodos para inhibir la ovulación por la administración de drospirenona y al uso de drospirenona y etinil estradiol para inhibir la ovulación.

En el transcurso del a investigación que llevó a la presente invención se encontró sorprendentemente que se requiere un nivel de dosificación mínimo de drospirenona, hasta ahora no revelado, para una actividad anticonceptiva confiable, por ello en un primer aspecto la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen Drospirenona en cantidades de 2mg a 4mg y como segundo agente activo se encuentra Etinil-estradiol en cantidades de 0,01mg a 0,05mg, conjuntamente con excipientes farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con el folio 11 del aparte descriptivo se ha encontrado que cuando la drospirenona es provista en una composición farmacéutica en forma micronizada, de modo que las partículas de la sustancia tienen un área superficial mayor que 10.000 cm²/g y bajo el microscopio se determina que no más de 2 partículas en una partida dada con un diámetro mayor de 30µm, se produce una disolución rápida del compuesto activo de la composición *in vitro*. En vez de proveer la drospirenona en forma micronizada es posible disolverla en un solvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo y pulverizarla sobre la superficie de partículas de un soporte inerte, seguido por la incorporación en la composición de las partículas que contienen drospirenona en su superficie.

Sin desear estar limitados a cualquier teoría en particular, parece que la velocidad de disolución *in vitro* de la drospirenona está relacionada con la velocidad de disolución *in vivo*, resultando en una absorción rápida de drospirenona *in vivo* con ocasión de la administración oral del compuesto, este hecho genera una ventaja debido a quela isomerización del compuesto en el ambiente gástrico y/o la hidrólisis en el intestino son reducidas sustancialmente, lo cual genera una alta biodisponibilidad del compuesto.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ³¹/40 // ³¹/53** de la **Clasificación Internacional de Patentes**

3. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 31.08.1999- y relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9804267	"Progestin/Estrogen oral contraceptive"	05/02/1998
D2	WO9804269	"Monophasic contraceptive method and kit comprising a combination of progestin and estrogen"	05/02/1998
D3	Artículo 1	"Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the rennin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose"	1995

		tolerance, and lipid metabolism"	
D4	Artículo 2	"Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size"	October 1989

Anterioridad **D1** en los folios 179 a 193, anterioridad **D2** en los folios 195 a 208, anterioridad **D3** en los folios 464 a 467 y anterioridad **D4** en los folios 362 a 365.

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Mediante memorial de fecha 25/05/2007 el señor solicitante afirma que en opinión de la examinadora los documentos **D1** a **D3** al describir anticonceptivos orales que contienen Drospirenona y Etinil-estradiol afectan el nivel inventivo de la materia reclamada.

Ciertamente, la argumentación técnica realizada no sólo en opinión del examinador técnico sino por esta Dependencia es contundente al afirmar la afectación ejercida por las publicaciones en comento. Por esta razón es importante enfatizar en que no basta con realizar una reseña histórica acerca del momento en que se inventó la molécula Drospirenona para desvirtuar los argumentos técnicos que sobre el objeto: **"Composición farmacológica que contiene como primer ingrediente activo, drospirenona en una cantidad de desde 2mg hasta 4mg y, como segundo ingrediente activo, etinilestradiol en una cantidad de desde 0,01 mg hasta 0,05 mg, junto con uno o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde dicha drospirenona tiene un área superficial mayor que 10,000 cm²/g"** esbozó esta Dependencia en las dos oportunidades anteriores.

El señor solicitante olvida que el problema técnico planteado en el aparte descriptivo de la solicitud hace referencia a combinaciones de principios activos, esto es, sustancias farmacológicamente activas que cuando se encuentran de manera aislada e independiente en forma de su estructura molecular se denominan fármacos y no drogas. Y aunque la drospirenona fuese un fármaco problemático al momento de formular, como lo reconoce el solicitante en apartes posteriores, la solución que se aporta no es producto de la actividad inventiva del solicitante, dado que la técnica en sí misma, esto es la micronización, y el efecto que produce son ampliamente reconocidos en el campo farmacéutico.

El solicitante no puede pretender que por el simple hecho de aplicar la técnica a una combinación farmacológica ampliamente conocida tanto en el campo farmacéutico como el ámbito médico es posible determinar que existe nivel inventivo por el mero hecho de disminuir el tamaño de partícula de sustancias y combinaciones conocidas. Si bien, existe un problema técnico resuelto, dicha solución constituye una derivación del estado del arte más próximo porque en primer lugar una persona con conocimientos en la materia se encuentra en posición de plantearse el mismo problema técnico, dado que la bibliografía sobre la fase preformulación farmacéutica advierte sobre las propiedades físico-químicas implicadas en la solubilidad de los fármacos y los problemas que pueden generar, dentro de las que indiscutiblemente se encuentra la solubilidad y estabilidad química del activo. De otro lado, una persona con conocimientos técnicos es capaz de resolver dicho problema disminuyendo el tamaño de partícula por el simple hecho de conocer que una partícula con área superficial muy grande no es fácilmente humectable y que un mayor tiempo de permanencia en el medio ácido estomacal e intestinal puede generar la descomposición por metabolización del activo.

Además es posible prever el resultado porque quien tiene conocimiento en la materia sabe que al disminuir el tamaño de partícula se aumenta el área superficial de las partículas, se disminuye el ángulo de mojado ($<90^\circ$), esto es se facilita la humectación del sólido y por consiguiente la velocidad de disolución del activo es mayor, situación ésta que redundaría en la medición del parámetro farmacocinético de la biodisponibilidad.

De otro lado, si el problema es la estabilidad del principio activo como lo afirma el memorialista en el párrafo 3 del folio 573, esta dependencia no entiende el porqué no existe evidencia técnica de un estudio serio que argumente este hecho, es decir, una evaluación que permite determinar el comportamiento superior de composiciones que contienen drospirenona micronizada versus drospirenona convencional pero en los términos que señala el señor solicitante en su memorial, esto es, en términos de Estabilidad farmacéutica y no de biodisponibilidad o velocidad de disolución, dado que de los ejemplos 2, 3, 4 y 5 no se obtienen datos suficientes que permitan llegar a dichas conclusiones. Es indiscutible que el problema técnico planteado en la solicitud no se encamina hacia lo planteado por el memorialista, por esta razón, es necesario que el señor solicitante se enfoque en la divulgación realizada en el aparte descriptivo y en el objeto reclamado, de tal suerte que no se desvíe al lector del problema y objeto real contenido en los folios 7 a 42 del capítulo descriptivo y reivindicatorio de la solicitud.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El objeto reclamado por la presente solicitud hace referencia a composiciones farmacéuticas que contienen los siguientes ingredientes:

- i) Drospirenona en cantidad de **2mg hasta 4mg** y área superficial mayor que $10,000\text{cm}^2/\text{g}$
- ii) Etinil-estradiol en cantidad de **0.01mg hasta 0,05mg**
- iii) Excipientes farmacéuticos

El estado del arte más cercano a la formulación reporta los siguientes documentos:

- El documento WO9804267 (**D1**) – ver folios 179 a 193 - revela un método para inducir la contracepción que consiste en administrar un progestágeno como **drospirenona** en concentración de **250µg a 4mg**, en combinación con un estrógeno como **etinil-estradiol** en concentración de **10 a 20µg**. En la primera etapa del tratamiento, que presenta una duración de 23 a 25 días empezando el primer día del ciclo menstrual, se administra la combinación farmacológica del estrógeno etinil-estradiol en concentraciones de 5 a 15µg y el progestágeno Drospirenona en concentraciones de 250µg a 4mg y durante los siguientes 3 a 5 días se administra el estrógeno etinil-estradiol para completar 28 días del ciclo menstrual.
- El documento WO9804269 (**D2**) – ver folios 195 a 208 - por su parte, presenta un método para inducir la contracepción, que consiste en administrar un progestágeno en dosis diarias de **250µg a 4mg** como **drospirenona** y un estrógeno como **etinil-estradiol** en dosis diarias de **10**

a 20µg durante 23 a 25 días comenzando el primer día del ciclo menstrual.

- El *artículo 1 (D3)* – ver folios 464 a 467 - pretende demostrar el efecto causado por el contraceptivo Drospirenona sobre el sistema renina-aldosterona, el peso corporal, la presión sanguínea, la tolerancia a la glucosa y el metabolismo lipídico cuando se combina el progestágeno Drospirenona con etinil-estradiol. Para ello los investigadores administraron a 4 grupos de 20 mujeres cada uno, dosis de 30µg de etinil-estradiol más 3 mg de Drospirenona, 20µg de etinil-estradiol más 3 mg de Drospirenona, 15µg de etinil-estradiol más 3 mg de Drospirenona y un grupo control al cual se le administró 30µg de etinil-estradiol más 150µg de levonorgestrol por un periodo de 6 meses.
- En el *artículo 2* – ver folios 362 a 365 - se hace palpable que la absorción de un fármaco, administrado por vía oral se encuentra limitada por su velocidad de disolución, la cual se relaciona con proporcionalidad directa al área superficial de las partículas. Este hecho se consigue al disminuir el tamaño de partícula mediante técnicas como la *micronización*, ya que es posible aumentar el área superficial de las partículas de fármaco una vez se ha disminuido su tamaño de partícula. No en vano el artículo **D4** trata sobre el aumento en la biodisponibilidad del fármaco – progesterona - cuando se administra en formulaciones farmacéuticas mediante la micronización de las partículas de la sustancia activa que se encuentran presentes en el sistema de entrega.

Al estudiar las características esenciales de la materia reclamada es posible evidenciar que la diferencia estriba en el hecho de aplicar técnicas para disminuir el tamaño de partícula de las sustancias activas asociadas, esto es Drospirenona : Etinil-estradiol, como bien se deriva de la interpretación técnica y alcance de la cláusula (1):

“una composición farmacéutica caracterizada por comprender, como primer ingrediente activo, drospirenona en una cantidad de desde 2mg hasta 4mg y, como segundo ingrediente activo, etinilestradiol en una cantidad de desde 0,01 mg hasta 0,05 mg, junto con uno o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde dicha drospirenona tiene un área superficial mayor que 10,000 cm²/g”.

No obstante, resulta evidente que la combinación de materia procede de manera indiscutible de los documentos **D1**, **D2** y **D3**, relacionados en el aparte determinación del estado de la técnica, por cuanto ya era de conocimiento general que la combinación farmacológica de un progestágeno y una sustancia estrogénica generaba resultados importantes frente al control de la concepción.

De esta forma, esta Superintendencia quiere ser enfática en señalar que si bien las composiciones farmacéuticas, que contienen la asociación farmacológica drospirenona – etinil-estradiol en tamaños micronizados responden al requisito de novedad por el hecho de usar partículas micronizadas, no hacen lo propio con el requisito de altura inventiva.

Las asociaciones en mención se derivan de forma evidente del estado del arte porque cada uno de los documentos **D1**, **D2** y **D3** ya señalaban los resultados superiores que se alcanzaban, sobre el control de la concepción, cuando se lograba asociar el progestágeno: Drospirenona y el estrógeno: etinil- estradiol, tan es así que se llegó a estudiar el efecto de la administración combinada de los

fármacos sobre parámetros clínicos como la presión arterial, el peso corporal, la tolerancia a la glucosa, entre otros.

Y la diferencia señalada que forma parte de la sustentación del problema técnico, tal como se entiende de la lectura del folio 11 es parte de la aplicación de las técnicas más reconocidas para aumentar la velocidad de disolución de los principios activos.

En dicho folio se establece que:

“Cuando la drospirenona es provista en una composición farmacéutica en forma micronizada, de modo que las partículas de la sustancia tienen un área superficial mayor que 10.000 cm²/g y bajo el microscopio se determina que no más de 2 partículas en una partida dada presentan un diámetro mayor de 30µm y preferiblemente 20 partículas presentan un diámetro $\geq 10\mu\text{m}$ y $\leq 30\mu\text{m}$, se produce una disolución rápida del compuesto activo de la composición in vitro. De esta manera se comprueba que la velocidad de disolución in vitro de la drospirenona está relacionada con la velocidad de disolución in vivo, resultando en una absorción rápida de drospirenona in vivo con ocasión de la administración oral del compuesto, este hecho genera una ventaja debido a que la isomerización del compuesto en el ambiente gástrico y/o la hidrólisis en el intestino son reducidas sustancialmente, lo cual genera una alta biodisponibilidad del compuesto”.

Sin embargo, el señor solicitante hace caso omiso de las argumentaciones técnicas señaladas por esta Dependencia en el sentido de que al combinar de manera individual e independiente la materia comprendida en cada uno de los documentos **D1**, **D2** ó **D3** con aquella reivindicada en la anterioridad **D4** es posible derivar del estado del arte que una de las formas más comunes y de primera elección para mejorar la solubilidad de un fármaco en un medio acuoso soluble consiste en disminuir su tamaño de partícula y qué mejor que esta técnica para mejorar la biodisponibilidad de fármacos con actividad análoga a la drospirenona como la progesterona.

Es decir, la ventaja técnica concerniente a la reducción del tamaño de partícula y por ende el salto cualitativo que se atribuye el señor solicitante conforma el acervo de conocimientos que el estado del arte más próximo señalaba como parte de las alternativas para mejorar la velocidad de disolución de principios activos que no son fáciles de formular, en particular cuando se hace por vía oral. Así, la solución al problema técnico proveída por el solicitante constituye una mera aplicación de técnicas ampliamente reconocidas en el ámbito técnico, cuyo efecto ha sido objeto de amplios estudios.

Por esta razón se enfatiza en el hecho de que la bibliografía básica utilizada en el estudio de los fenómenos farmacotécnicos menciona la reducción del tamaño de partícula a tamaños micronizados como parte fundamental de los mecanismos más eficaces para acelerar la disolución de un fármaco. Lo anterior sin desconocer que dicha reducción del tamaño de materiales sólidos puede realizarse por cualquiera de las técnicas reconocidas, entre las que se encuentran la pulverización, la micronización, y la nanoparticulización. Todas permiten

aumentar la superficie específica del sólido para lograr un aumento en la dispersabilidad y velocidad de disolución, seguida de una absorción mejor y en consecuencia de una mayor biodisponibilidad ¹.

De esta forma, las dos características esenciales que reclama el interesado como parte de su invención, a saber:

- 1) *La combinación farmacológica de Drospirenona – etinilestradiol*
- 2) *La aplicación de la técnica de la micronización para disminuir el tamaño de partícula de los principios activos en la mezcla*

Se derivan de manera evidente del estado del arte y por consiguiente no puede considerarse que por el hecho de micronizar uno de los activos de la mezcla contraceptiva y utilizar principios activos micronizados en la misma sea producto de un diseño de formulación verdaderamente inventivo.

Ahora bien, no sólo publicaciones de solicitudes de patente contienen información relacionada directamente con el objeto de la invención, también existen artículos científicos que evidencian el amplio conocimiento que sobre la mezcla contraceptiva Drospirenona – etinilestradiol ya se tenía al momento de la presentación de la solicitud en comento, tal como puede establecerse de la lectura de la anterioridad **D3**. Y si se combina la información contenida en dicha anterioridad con la información que enseña el documento **D4** o simplemente con los conocimientos de conjunto de una persona versada en la materia técnica es posible llegar a la solución propuesta, desvirtuándose de esta manera todo indicio de actividad inventiva en torno a ella.

Se rescata el hecho de que la bibliografía técnica sobre diseños de formulación y factores que afectan la velocidad de disolución de sistemas sólidos ya señalaba la utilización de procesos de *micronización* para disminuir el tamaño de partícula de los sólidos y de esta manera mejorar su biodisponibilidad.

En consecuencia, no obstante el interesado atribuya a su invención altura inventiva por el hecho de lograr que una cantidad efectiva de drospirenona se disuelva en el fluido gástrico, sin perder la forma activa de la drospirenona debido a la isomerización, la solución que presenta como un salto cualitativo en la regla técnica ya desde la década de los 90's venía utilizándose para resolver los problemas de solubilidad de fármacos hidrófobos como progesterona, un análogo terapéutico de drospirenona.

¹ Los factores que afectan la velocidad de disolución de los preparados de drogas pueden clasificarse en tres categorías principales: Factores que se relacionan con las propiedades fisicoquímicas de las drogas, los factores que se relacionan con la forma de dosificación sólida y los preparados de liberación modificada. Dentro de los factores que se relacionan con las propiedades fisicoquímicas de las drogas se encuentran el efecto de la solubilidad sobre la disolución, el efecto del tamaño de partícula sobre la disolución y el efecto del estado cristalino de la droga sobre la disolución.

¹ Respecto del efecto del tamaño de partícula sobre la disolución es posible afirmar que dado que el área de superficie aumenta con la disminución del tamaño de las partículas, pueden lograrse velocidades de disolución mayores por medio de la reducción del tamaño de las partículas. Este efecto ha sido puesto de relieve por la velocidad de disolución superior observada después de la *micronización* de ciertas drogas escasamente solubles en oposición a la forma regularmente molida. La micronización aumenta el área de superficie expuesta al medio de disolución y por ende mejora la velocidad de disolución.

De esta forma, tanto la asociación farmacológica reivindicada como la modificación de su tamaño de partícula son obvias y se derivan evidentemente del alcance de las anterioridades relacionadas y de los conocimientos básicos que una persona versada en la materia adquiere cuando estudia los problemas más frecuentes en la formulación de sistemas sólidos. Por esta razón los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados en el siguiente orden:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9804267	1 a 8	Nivel Inventivo
D2	WO9804269	1 a 8	Nivel Inventivo
D3	Artículo 1	1 a 8	Nivel Inventivo
D4	Artículo 2	1 a 8	Nivel Inventivo

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 8 de los folios 417 y 418.

Bogotá, D.C., 06/12/2007

CONCEPTO TÉCNICO Número 02498	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
----------------------------------	-------------------------------------