

COPLA

401

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 00.065.489

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

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.

CORRECCIÓN SOBRE RADICACIÓN DE CONTESTACION A 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, por medio del presente escrito me permito solicitar que se **traslade al presente expediente** la contestación al examen de fondo presentado el pasado 31 de enero de 2006, junto con sus anexos, **radicado por error bajo el número de expediente No. 00.020.444**. Me permito manifestar que se ha radicado memorial dentro del expediente No. 00.020.444, solicitando el traslado de la respuesta erróneamente radicada en dicho expediente al presente expediente, copia del cual adjunto como Anexo 1.

El error consiste en lo siguiente: el día 31 de enero de 2006, se radicó bajo el número de expediente No. 00.020.444 una contestación al examen de fondo emitido por ese Despacho dentro del trámite del expediente No. 00.065.489, de fecha 22 de septiembre de 2005 (junto con sus correspondientes anexos). Para inmediata referencia del Despacho me permito adjuntar como Anexo 2 del presente memorial, copia de los documentos radicados por error bajo el expediente 00.020.444. Sin embargo, dicha contestación corresponde al presente expediente No. 00-065.489 y no al que por error se señaló en dicho memorial. Este error es evidente, puesto que el solicitante, título y contenido de la contestación corresponden claramente a la del presente expediente, y no a la del expediente No. 00-020.444. En consecuencia, solicito de manera respetuosa que se ordene el traslado de dicha contestación y sus anexos al presente expediente

402

como corresponde y se tenga como contestado el requerimiento del Despacho de fecha 22 de septiembre de 2005.

Agradeciendo de antemano su atención a la presente solicitud.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK LLINAS
C.C. No. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799.

Anexos: Anexo 1. Copia del memorial radicado bajo el expediente No. 00.020.444
 advirtiéndolo del error ocurrido.
 Anexo 2. Contestación al Examen de fondo de fecha 22 de septiembre de
 2005.

403

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

... SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00020444 00010085 Folios: 60
Fecha (AND): 2006-01-31 17:24:47
Framite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Rta. 00-65489

Re: Expediente No. (00.020.444)
Solicitud de patente titulada: "UNA COMPOSICIÓN FARMACEUTICA
PARA SER USADA COMO AGENTE ANTICONCEPTIVO"
Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.

**RESPUESTA AL OFICIO No. 8585 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 380,
DE FECHA 22 DE SEPTIEMBRE DE 2005 (PRIMER 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 solicitado en mi memorial de fecha 16 de diciembre de 2005, en los siguientes términos:

1. a- El examinador objeta la claridad de la presente invención con los siguientes argumentos:

"... a lo largo de las 42 cláusulas reivindicatorias existen ambigüedades relacionadas con la forma como se caracteriza la combinación farmacológica, las composiciones farmacéuticas que la contienen y la forma de presentación de los comprimidos (...):

- Las cláusulas 3 y 8 (...) definen la composición en términos del método analítico de disolución y los parámetros de disolución obtenidos a través del desarrollo del método correspondiente a la farmacopea norteamericana USP XXIII. Esta Dependencia recuerda al solicitante que los parámetros medidos a través de un método analítico se consideran propiedades inherentes al comportamiento biofarmacéutico de la formulación, en este sentido no son aceptables las cláusulas 3 y 8 y aquellas derivadas, caso particular de las reivindicaciones 4 y 9 del presente documento.

- De igual forma cuando en la cláusulas 25, 26, 32 y 33 se reivindica la combinación farmacológica en términos de los parámetros biofarmacéuticos medidos a través del perfil de disolución de los activos se incurre en ambigüedades dado que se señalan propiedades inherentes a las composiciones farmacéuticas que contienen la combinación y no características esenciales de la invención.
- De otro lado, las cláusulas 10, 11, 12 y sus dependientes 15 a 22 presentan defectos relacionados con la falta de claridad con la cual se define la preparación farmacéutica. En primer lugar el término composición farmacéutica es sinónimo de preparación farmacéutica y por lo que se entiende se pretende protección sobre un sistema de entrega de medicamento que se caracteriza porque contiene 28 unidades de dosificación administrables diariamente (...) es decir que se define en términos de un sistema de entrega y administración de los principios activos (...).
- (...) En el caso particular de las reivindicaciones 23 y 24 (...), la forma en que se presentan resulta inaceptable dado que dicha composición debe caracterizarse en el sentido de sus atributos esenciales (...) y no (...) en términos de un método de tratamiento terapéutico para inhibir la ovulación. La cláusula 27 (...) también se objeta por considerarse que aunque la actividad farmacológica de la asociación resulta en un efecto positivo para el tratamiento del acné, no caracteriza la combinación por sus características esenciales (...) sino por la actividad terapéutica de la mezcla.
- En cuanto a las cláusulas 34 a 36, (...) se puede decir que también adolecen de falta de claridad dado que remiten al intérprete a una definición de novedad y altura inventiva en términos de una propiedad farmacológica que es inherente a los compuestos y a un sistema de entrega del medicamento que no corresponde a las características esenciales de la combinación farmacológica; de este modo no solo se afectan las cláusulas mencionadas sino todas aquellas que le son dependientes –reivindicaciones 37 a 42– (...). Ahora bien, en la definición de la cláusula 36 se hace aún más evidente la falta de claridad (...) al citar a demás de la funcionalidad terapéutica, el sistema de administración, en asociación con la descripción del método II de la USP XXIII para la determinación de parámetros biofarmacéuticos (...).

En consecuencia, existen deficiencias en cuanto a la claridad (...) determinadas por la falta de concisión y la excesiva repetición de propiedades inherentes al comportamiento de la combinación farmacológica, al sistema de entrega (...) y al método de determinación de parámetros biofarmacéuticos (...)"

b- Para acoger las sugerencias del Examinador, me permito **DESISTIR** de las Reivindicaciones 3 a la 42, y **ADICIONAR** 6 nuevas reivindicaciones. En consecuencia, me permito anexas un Capítulo Reivindicatorio modificado y el recibo de pago correspondiente a la modificación de la solicitud en curso.

Capítulo Reivindicatorio Anterior	Capitulo Reivindicatorio Modificado
Reivindicación 1	Reivindicación 1.
Reivindicación 2	Reivindicación 2.
Reivindicación 3	DESISTIDA
Reivindicación 4	Reivindicación 3. Dependiente ahora de la Reivindicación 1.
Reivindicación 5	Reivindicación 4. Dependiente ahora de la Reivindicación 1.
Reivindicaciones 6 a 42	DESISTIDAS
	Reivindicación 5. ADICIONADA. No implica ampliación del concepto inventivo porque describe composiciones de drospirenona y etinilestradiol, definiendo rangos de cantidades preferidas para cada componente.
	Reivindicación 6. ADICIONADA. No implica ampliación del concepto inventivo porque describe composiciones de drospirenona y etinilestradiol, definiendo cantidades específicas para cada componente.
	Reivindicación 7. ADICIONADA. No implica ampliación del concepto inventivo porque describe composiciones de drospirenona y etinilestradiol donde la formulación es oral.
	Reivindicación 8. ADICIONADA. No implica ampliación del concepto inventivo porque describe composiciones de drospirenona y etinilestradiol, donde la formulación oral es una tableta, una cápsula o una píldora.

Con base en estas modificaciones, considero superadas todas las objeciones que el Examinador hizo a la claridad de la presente invención, ya que se han retirado de consideración todas las reivindicaciones objetadas (excepto la Reivindicación 4). Adicionalmente, la dependencia de la Reivindicación 4 fue modificada de tal modo que ya no hace referencia alguna a un método analítico de disolución o a parámetros de disolución obtenidos. Del mismo modo, quiero señalar que ninguna reivindicación del nuevo Capítulo Reivindicatorio se refiere a métodos de determinación de parámetros biofarmacéuticos, “preparaciones farmacéuticas”, sistemas de administración y/o dosificación del medicamento, actividad farmacológica o uso terapéutico.

2. a- El Examinador objeta la unidad de invención de la presente invención con los siguientes argumentos:

“Una vez evaluado el capítulo reivindicatorio, esta Dependencia ha encontrado dos tipos de invenciones que no presentan un concepto común inventivo, a saber:

- Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo una combinación farmacológica de drospirenona: etinil-estradiol.
- El sistema de entrega o administración del medicamento, constituido por un empaque que permite dispensar al paciente unidades de dosificación diarias (...).

b- considero que esta objeción ha sido superada ya que se desistió de todas aquellas reivindicaciones que reclamaban sistemas de entrega, administración o dosificación del medicamento.

3. a- El Examinador cita los US5583129 (**D1**), WO9701342 (**D2**), WO9804267 (**D3**), WO9804269 (**D4**) y US5756490 (**D5**) como arte previo que afecta la novedad de la presente invención. El Examinador afirma que:

“El documento D1 US5583129 relaciona un método para inducir la contracepción que comprende administrar a un paciente un estrógeno seleccionado del grupo 17B-estradiol en concentración de 2 a 6mg y etinil-estradiol en concentración de 0,015 a 0,020mg y un gestágeno como Drospirenona en concentraciones de 0,1 a 0,3mg.

El documento D2 WO9701342 relaciona una combinación farmacológica para inducir la contracepción que comprende la administración de un estrógeno y un gestágeno, particularmente la combinación etinil-estradiol:drospirenona en la siguiente dosificación 0,015 a 0,025mg de etinil-estradiol y 1,0 a 3,0mg de drospirenona (sic) (...) y posteriormente (...) etinil-estradiol en un rango de concentración de 0,002 a 0,04mg.

El documento D3 WO9804267 (sic) 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 (...) Posteriormente se continua con (...) etinil-estradiol en concentraciones de 5 a 15µg.

El documento D4 WO9804269 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 (...).

La anterioridad D5 US5756490 revela una preparación farmacéutica que contienen una combinación de un estrógeno (...) que se selecciona entre 17B-estradiol y etinil-estradiol y un segundo componente gestágeno como drospirenona.”

El Examinador concluye que existe clara evidencia de la afectación expresa que sobre el atributo de novedad ejercen cada uno de los 5 documentos relacionados. Señala además, que el sistema de administración de dosificación diaria se encuentra ampliamente divulgado y pertenece al estado del arte, por lo cual no constituye materia patentable.

b- Respetuosamente, quiero señalarle al Examinador que la novedad y el nivel inventivo de la presente invención recaen en el hecho que la drospirenona y el etinilestradiol usados están **micronizados**, lo cual, como demostraré más adelante, no es en lo absoluto una característica trivial. Sin embargo, atendiendo única y estrictamente al concepto de novedad, quiero enfatizar que ninguno de los documentos mencionados por el Examinador se refiere a la drospirenona y/o al estradiol en forma micronizada y mucho menos a una forma de drospirenona cuyo tamaño de partícula tenga un área superficial mayor que $10000 \text{ cm}^2/\text{g}$. Quiero respetuosamente señalarle al Examinador que el Artículo 16 de la Decisión 486 establece que, *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica”*. De ese modo, para argumentar en contra de la novedad de la presente invención es necesario señalar un documento, contenido en el arte previo, que describa **exactamente la misma materia** revelada por la presente invención; es decir composiciones farmacéuticas caracterizadas por comprender como primer ingrediente activo drospirenona y como segundo ingrediente activo etinilestradiol, donde dicha drospirenona está micronizada ó tiene un área superficial mayor que $10.000 \text{ cm}^2/\text{g}$. No basta, para desvirtuar la novedad, ilustrar divulgaciones generales sobre composiciones que contienen drospirenona y etinilestradiol, pues como se mencionó anteriormente, la novedad de la presente invención recae en que en las partículas de la composición de drospirenona y etinilestradiol están micronizadas.

c- Con base en lo anterior, respetuosamente le solicito al Examinador reconsiderar su posición y reconocer la novedad de la presente invención.

4. El Examinador cita el documento US5569652 (D6) como arte previo que afecta el nivel inventivo de la presente invención y agrega:

408

“La anterioridad D6 US5569652 revela un método de tratamiento para la premenopausia o la menopausia que produce un efecto gestagénico, antiandrogénico, antialdosterónico y contraceptivo en pacientes de género femenino, que consiste en administrar una cantidad efectiva de dihidrospironona y eventualmente una cantidad efectiva de un compuesto con actividad estrogénica como etinil-estradiol.”

El Examinador concluye que dada la realización preferida de la presente invención, es claro que ésta aplicación manifiesta una falta evidente de nivel inventivo.

5. Respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con la opinión del Examinador y expondré a continuación las razones por las cuales la presente invención sí tiene nivel inventivo. Para facilitar la discusión, presentaré mis argumentos de la siguiente manera: primero, demostraré que el documento D6 no puede ser considerado como arte previo a partir del cual se pueda derivar la presente invención de manera evidente. Segundo, demostraré que las enseñanzas de la presente invención contradicen lo establecido por el arte previo. Tercero, demostraré que la presente invención ofrece ventajas sobre lo revelado anteriormente.

a- **El Documento D6 no invalida el nivel inventivo de la presente invención.** Esta anterioridad está casi por completo dirigida al uso de dihidrospironona por su efecto antialdosterona, antiandrógeno y gestágeno. La invención se centra en tratamientos de alcance simultáneo, los cuales se logran gracias a los múltiples efectos biológicos del compuesto. Muy claramente, D6 menciona al estrógeno como un componente opcional, a diferencia de la presente invención donde el etinilestradiol es un componente esencial de la composición. Adicionalmente, D6 especifica que la dosis diaria del compuesto I (dihidrospironona) está entre 0,5 y 50 mg, siendo preferidas cantidades entre 1 y 10 mg por día. De las 27 reivindicaciones que contiene D6, sólo una se refiere a 17 α - etinilestradiol (Reivindicación 27), así:

“Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha cantidad efectiva de dihidrospironona es 0,5-50 mg por día y dicha cantidad efectiva de un estrógeno es una cantidad equivalente a 0,02-0,04mg de 17 α - etinilestradiol por día.” (Traducción propia).

¿Cómo a partir de esta enseñanza, una persona medianamente versada en el arte hubiera podido llegar a composiciones que contuvieran entre 2 y 4 mg de drospironona y entre 0,01 y 0,05mg de etinilestradiol, donde dicha drospironona exhibiera un área superficial mayor que 10000 cm²/g o estuviera micronizada? ¿Cómo podría D6 indicarle a una persona medianamente versada en el arte que el estrógeno no ha de ser un componente opcional sino un componente esencial?

D6, podría saber *a priori* que entre 2 y 4mg de drospirenona era la cantidad adecuada a usar? ¿Con qué argumento una persona medianamente versada en el arte podría deducir, *a priori*, que las cantidades necesarias para lograr un efecto antialdosterona, antiandrógeno y gestágeno son similares a las cantidades que se necesita para lograr únicamente un efecto gestágeno? Claramente, las respuestas a estas preguntas no se encuentran en D6.

Es importante también señalar lo que el “Manual para el Examen de solicitudes de patentes de Invención”¹ establece acerca del nivel inventivo:

“Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica (...) La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es).

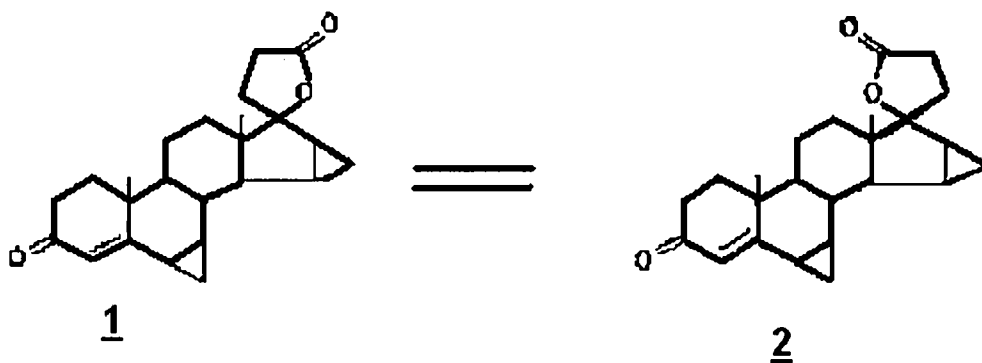
Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a *posteriori*, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”. (Capítulo III. 10.2.1).

Teniendo en cuenta lo establecido por el Manual Andino de Patentes, en el presente caso una persona medianamente versada en el arte no habría tenido ninguna indicación que lo llevara a modificar las anterioridades citadas de manera que llegara a la composición de la presente invención, puesto que la micronización era contraria a lo indicado en el arte, como demostraré a continuación.

b- Las enseñanzas reveladas por la presente invención contradicen lo establecido por el arte previo. La drospirenona se inventó hace muchos años y se describió por primera vez en la solicitud de patente alemana DE2652761. Infortunadamente, se descubrió que la drospirenona era escasamente soluble en agua y adicionalmente inestable en medio ácido ya que en tal condición, se transforma en un isómero terapéuticamente inactivo (Página 5, líneas 9 a 14 del Capítulo Descriptivo de la presente invención; Anexo I; y Nickisch et al, 1985, el cual adjunto como Anexo III).

¹ Manual para el Examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial en los países de la comunidad andina. Documento preparado por la Oficina Internacional de la OMPI. Segunda Edición, Junio 2004. ISBN: 9978-43-855-6

Nickisch y colaboradores (1985) por ejemplo, establecieron que al tratar un compuesto de fórmula 1 (drospirenona) con ácido clorhídrico (0,1 N) durante 3 horas a temperatura ambiente, dicho compuesto 1 se transformaba en una mezcla de los compuestos 1 y 2 en proporción 2:8 (última oración, pagina 5463).² En otras palabras, el 80% de la drospirenona (compuesto 1) se transformaba en su isómero terapéuticamente inactivo (compuesto 2) cuando era sometida a un ambiente ácido.



Por consiguiente, las composiciones orales que contienen drospirenona son problemáticas porque es difícil 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.

Tal como se observa en el Anexo I, la drospirenona micronizada sufre una degradación importante en condiciones que simulan el pH gástrico (menos de 4). Más precisamente, los datos que se muestran en el Apéndice I demuestran que “in vitro”, la drospirenona micronizada tiene una vida media de aproximadamente 30 minutos a pH 1. Por consiguiente, la transformación de la drospirenona en su isómero inactivo es rápida cuando la drospirenona se expone a condiciones de pH bajo. Por el contrario, la isomerización de la drospirenona es muy lenta cuando el pH es mayor que 5.

Este comportamiento es aun más evidente al observar el Anexo II, donde se muestran estudios de disolución “in vitro” que comparan el comportamiento de la drospirenona micronizada y la drospirenona no-micronizada bajo condiciones que simulan las del tracto gastrointestinal. En estos estudios, el medio de disolución se mantiene a pH 1.0 durante aproximadamente 90 minutos (simulando el ambiente gástrico) y luego se ajusta a pH 7.0 (simulando el ambiente intestinal).

² “So konnte 1 durch Behandeln mit 0.1N Salzsäure bei Raumtemperatur innerhalb von 3 Stunden in ein 8:2 Gemisch von 2 und 1 umgewandelt werden.”

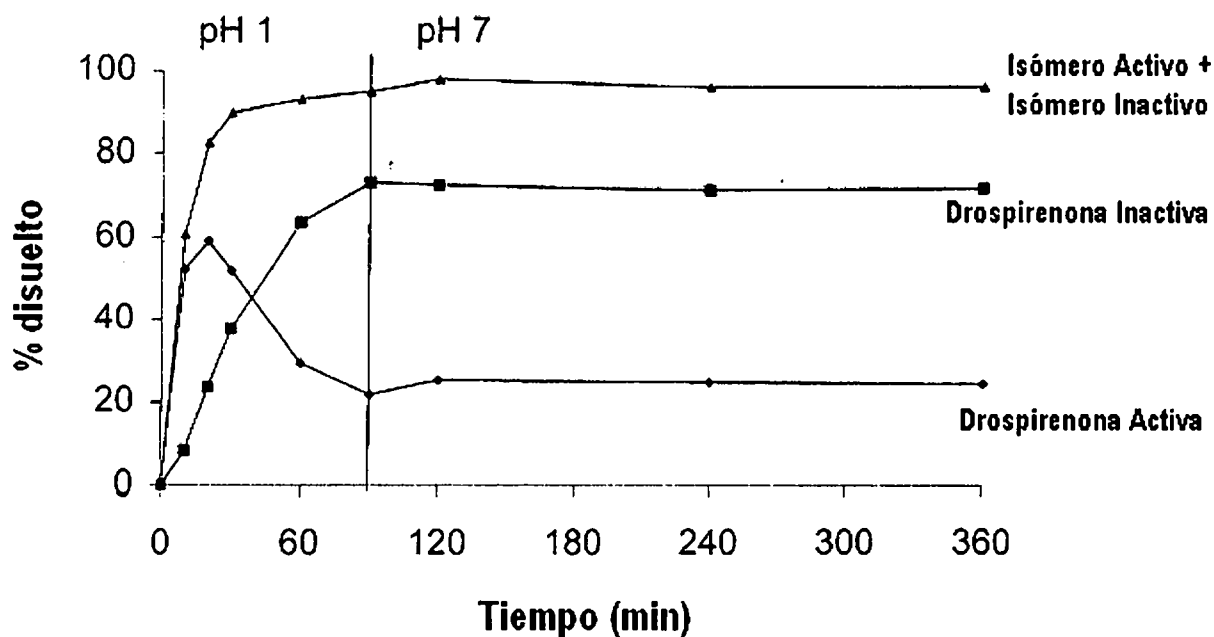
“Así, por tratamiento de 1 con ácido clorhídrico 0.1 N a temperatura ambiente y en un lapso de 3 horas se pudo transformar el compuesto 1 en una mezcla 8:2 formada por 2 y 1” (Traducción propia)

La figura I muestra que cuando el ensayo se hace sobre una formulación que contiene drospirenona **micronizada**, después de 90 minutos a pH 1.0 se libera casi el 100% de la cantidad total de drospirenona. Sin embargo, debido a la isomerización extensiva de drospirenona que se produce bajo estas condiciones de pH, sólo aproximadamente el 20% de la drospirenona se encuentra en su forma activa, mientras que casi el 80% se encuentra en su forma inactiva.

Una vez que el pH se lleva de 1.0 a 7.0 (simulando el paso del estómago al intestino), se observa que la drospirenona inactiva no puede ser transformada de vuelta a su forma activa ya que a pH neutro la conversión de drospirenona inactiva a drospirenona activa es muy lenta o simplemente no se produce.

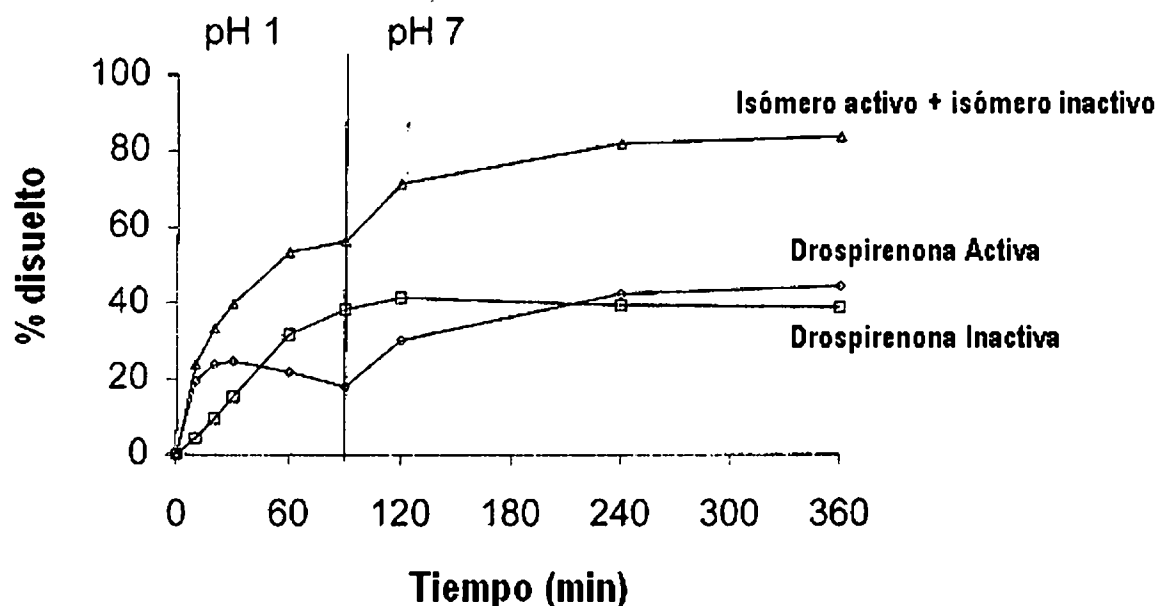
En conclusión, es evidente que al usar drospirenona micronizada en este ensayo "in vitro", aproximadamente el 80% de la drospirenona total no puede ser aprovechado desde el punto de vista terapéutico y sólo aproximadamente el 20% de drospirenona total inicial se encuentra activa y disponible para la absorción en los intestinos. La Figura 1 ilustra claramente este concepto, pues muestra que la relación de aproximadamente 4:1 entre la drospirenona inactiva y la drospirenona activa no cambia con el tiempo a pH 7.

Figura 1.
Disolución de Drospirenona micronizada desde una formulación



La situación es diferente cuando el ensayo se hace sobre una formulación que contiene drospirenona **no micronizada**. Después de 90 minutos a pH 1 (simulando las condiciones del estómago) se libera aproximadamente el 55% de la cantidad total de drospirenona, aproximadamente el 15% de la drospirenona se encuentra en su forma activa, mientras que aproximadamente el 40% se encuentra en forma inactiva (figura 2). Al elevar el pH a 7.0 (es decir, al alcanzar el intestino), la cantidad de drospirenona activa que se encuentra disponible para la absorción es aproximadamente el 15%. Sin embargo, el 45% de la drospirenona que aún no se ha disuelto también puede llegar a estar disponible para la absorción en los intestinos, ya que la formulación sigue liberando continuamente drospirenona activa, la cual permanece en tal estado (activo) debido a las condiciones de pH que imperan en el intestino.

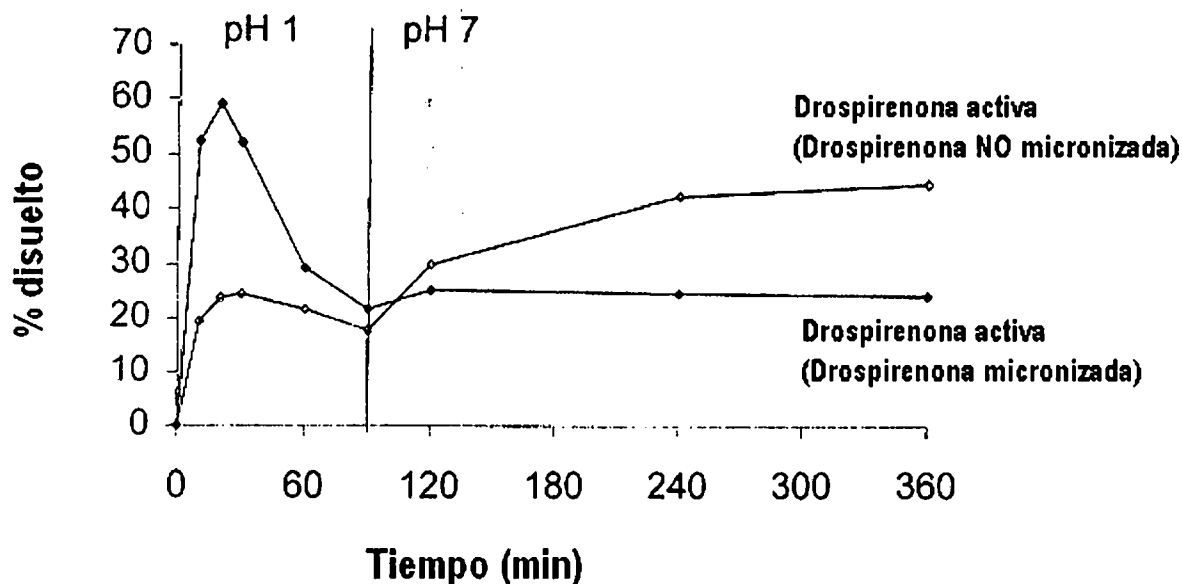
Figura 2.
Disolución de Drospirenona NO micronizada desde una formulación



Estos hechos se deducen claramente a partir de los datos "in vitro" presentados en la Figura 3, en la cual sólo se muestran las formas activas de la drospirenona micronizada y no micronizada. En el caso de la drospirenona no micronizada, sólo aproximadamente el 15% de la drospirenona activa se disuelve y se encuentra disponible para la absorción después de 90 minutos a pH 1. Sin embargo, después de ajustar el pH al valor de 7, la drospirenona activa se libera en forma continua a partir de la formulación que contiene drospirenona en forma no micronizada.

Figura. 3

Drospirenona activa obtenida por disolución de formulaciones con drospirenona micronizada vs. drospirenona no micronizada.



Tal como se observa en la Figura 3, la cantidad total de drospirenona activa que se libera después de someter una formulación que contiene drospirenona en forma no micronizada, a pH 1 durante 90 minutos y luego a pH 7 durante 270 minutos, es superior al 40%. En contraste, la cantidad total de drospirenona activa que se libera después de someter una formulación que contiene drospirenona en forma micronizada, a pH 1 durante 90 minutos y luego a pH 7 durante 270 minutos, es de aproximadamente 20%, pues la cantidad de drospirenona activa disuelta no varía con el tiempo a pH 7.

Es muy claro que con base en toda la evidencia anterior, una persona medianamente versada en la materia formularía las siguientes conclusiones:

- La drospirenona micronizada se libera más rápidamente que la drospirenona no micronizada.
- La mayor parte de la drospirenona micronizada y liberada se convertiría en una forma inactiva en las condiciones que predominan en el estómago.
- La administración oral de drospirenona micronizada conduciría a una menor biodisponibilidad en comparación con la administración oral de drospirenona no micronizada.

Es evidente también que una persona medianamente versada en la materia no habría propuesto, a partir de las conclusiones anteriores que surgen del estado del arte, desarrollar una composición farmacéutica que contuviera drospirenona micronizada para proporcionar formulaciones orales de drospirenona de disolución rápida.

No obstante, y **en contra de las enseñanzas del arte previo y de las expectativas obvias, los inventores de la presente invención desarrollaron una composición oral que contiene drospirenona con una biodisponibilidad alta**. Muy claramente, la idea general y arraigada dentro de la comunidad farmacéutica hasta la fecha de publicación de la presente invención, era la de evitar la micronización de la drospirenona, pues tal micronización conduciría a la rápida formación del isómero inactivo en las condiciones ácidas que imperan en el estómago y, por ende, resultaría en una disminución de la biodisponibilidad.

c- **La presente invención ofrece ventajas sobre las formulaciones reveladas en el arte previo.** En este punto, quiero señalar que “Manual para el Examen de solicitudes de patentes de Invención” ha establecido que un compuesto químico o composición química tiene nivel inventivo si:

“el compuesto tiene una estructura inesperada (caso poco frecuente)” o si “presenta un efecto inesperado, (es el caso más frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados”. (Capítulo III. 10.8.1). (Negrilla y subrayado propios).

A este respecto, la presente invención no sólo desafió las enseñanzas previas, sino que además encontró sorprendentemente que se podía obtener una biodisponibilidad alta con una composición oral que contiene drospirenona en forma micronizada. De hecho, usando formulaciones orales que contenían drospirenona micronizada, se logró una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 76% y una biodisponibilidad relativa por encima del 100% respecto de la drospirenona administrada en forma de suspensión (ejemplo 4 de la presente invención).

De forma contundente, la presente invención demuestra que 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.

Claramente, las formulaciones orales de drospirenona micronizada reveladas por la presente invención exhiben mejores propiedades de disolución y de biodisponibilidad, logrando un efecto anticonceptivo notable con una pequeña cantidad de compuesto.

d- Adicionalmente, quiero mencionar lo que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha establecido con relación a nivel inventivo:

“Surge por consiguiente un requisito adicional al de la novedad: el nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente. Específicamente en el área de los inventos químicos y biotecnológicos, sucede con frecuencia que aplicando procedimientos conocidos pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia. Por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”³ (subrayado propio).

Con base en lo anterior, no debe confundirse el uso de herramientas conocidas y disponibles para el desarrollo de productos inventivos, con el resultado mismo de la invención; es decir, con el producto. El que pueda ser obvio llevar a cabo trabajo experimental para producir mejores anticonceptivos con menos cantidad de hormonas y/o mayor biodisponibilidad, no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención), obvio o evidente. El que sea obvio tratar, no necesariamente hace obvia la invención; si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario y ese evidentemente no es el caso de la presente invención.

e- Con base en todo lo anterior, respetuosamente le solicito al Examinador reconocer el nivel inventivo de la presente solicitud, ya que es muy claro que ninguno de los documentos citados por el Examinador como arte previo, individualmente o de manera combinada, menciona o siquiera sugiere una solución al problema de la biodisponibilidad de la drospirenona cuando es administrada por vía oral.

Adicionalmente, se ha demostrado que si una persona medianamente versada en el arte hubiera querido producir formulaciones donde estuviera aumentada la biodisponibilidad de la drospirenona, el o ella habría desistido de cualquier idea de micronizar la drospirenona pues todos los conocimientos del arte previo referentes a la micronización indicaban que esta

³ Proceso 105-IP-2000.

conduciría a incrementar la cantidad de drospirenona no disponible en el estómago a través de la isomerización y, por ende, a una reducción de la biodisponibilidad del ingrediente activo.

6. Finalmente, me permito adjuntar una copia simple de la primera hoja y del Capítulo Reivindicatorio de la contraparte concedida por la Oficina de Patentes de Europea (EP1214076 -*Anexo IV*-), la cual fue otorgada para el mismo concepto inventivo de la presente solicitud. Del mismo modo, quiero señalar que además de la patente EP1214076, han sido concedidas patentes equivalentes en Estados Unidos (6787531B1) -*Anexo V*-, Nueva Zelanda (517845), México (228386) -*Anexo VI*-, Australia (780330) -*Anexo VII*-, China (008150540) y Jordania (2213). Cabe destacar también que en los párrafos 6.1 y 6.2 del Examen preliminar Internacional emitido con relación a la solicitud internacional PCT/IB00/01213 (equivalente a la presente solicitud Colombiana), el Examinador a cargo calificó como inventivo el objeto de la presente invención (*Anexo VIII*). Aunque entiendo perfectamente que estos documentos no son vinculantes para la oficina nacional, quiero enfatizar en que sí permiten establecer un indicio fuerte sobre la patentabilidad de la presente invención, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial son requisitos universales y objetivos.

7. En cualquier caso, si el Examinador no comparte las apreciaciones del solicitante, ruego el favor de que el despacho emita un segundo Examen de Fondo para formular aclaraciones, efectuar limitaciones o presentar datos adicionales que sean útiles para permitir al Despacho conceder una o más de las reivindicaciones pendientes.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK LLINAS
C.C. No. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799.

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Recibo de pago.

- | | |
|-------------|---|
| ANEXO I. | Isomerización de la drospirenona a diversos valores de pH. |
| ANEXO II. | Disolución de drospirenona micronizada y no micronizada. |
| ANEXO III. | Nickisch K, Bittler D, Laurent H and Wiechert. 1986 |
| ANEXO VI. | Patente EP1214076 |
| ANEXO V. | Patente US6787531B1 |
| ANEXO VI. | Patente 228386 |
| ANEXO VII. | Patente 780330 |
| ANEXO VIII. | Examen preliminar Internacional (traducción al español y versión original en inglés). |

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO.

1. 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.
2. 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 está en forma micronizada.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la drospirenona se pulveriza a partir de una solución de drospirenona sobre partículas de un soporte inerte.
4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el etinilestradiol está en forma micronizada o está pulverizado a partir de una solución sobre partículas de un soporte inerte.
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende drospirenona en una cantidad de desde 2,5 mg hasta 3,5 mg, y etinilestradiol en una cantidad de desde 0,015 mg hasta 0,04 mg.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque comprende drospirenona en una cantidad de 3,0 mg, y etinilestradiol en una cantidad de 0,03 mg.

7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque dicha composición se encuentra en una forma de dosificación oral.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque dicha forma de dosificación oral es una tableta, una cápsula o una pildora.

16

419

SUP. INDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 80020444 00010005 Folios: 60
 Fecha (AMD): 2006-01-31 17:24:47
 Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REQUERIDA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 7,866
 FECHA : ENERO 31 DE 2006

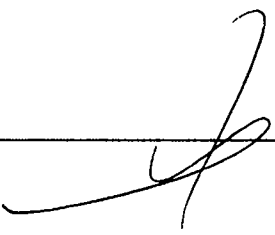
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832368	31/01/2006	3,201,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO I**1. Isomerización de la drospirenona a diversos valores de pH**

Se presenta la vida media de la drospirenona micronizada durante el ensayo de disolución a diversos valores de pH. Por vida media se entiende el tiempo después del cual la concentración inicial de la forma activa de la drospirenona-micronizada se reduce en un 50% debido a la transformación en su isómero inactivo.

Resultados:

Valor de pH	Vida media de la drospirenona micronizada
1	31 minutos
2	4,7 horas
3,5	≈ 50 horas
5	≈ 75 horas
7	≈ 75 horas

ANEXO II

421

Este estudio contiene información referente a la investigación comparativa de la disolución "in vitro" de la drospirenona micronizada versus la drospirenona no-micronizada en condiciones de disolución que simulan las condiciones *in vivo* del fluido gástrico y del fluido intestinal.

Condiciones experimentales:

Método de disolución: Método 2 de las Paletas de la
 USP

Medio de disolución 1: 900 ml de HCL 0,1N

Medio de disolución 2: Se mezclan 900 ml de HCL 0,1N
 con un buffer de ácido
 bórico/KCl de pH 10 a fin de
 ajustar el pH al valor de 7

Velocidad de agitación: 50 rpm

Se aplica el medio de disolución 1 durante los primeros 90 minutos; durante el próximo período se aplica el medio de disolución 2 hasta 1440 minutos después del inicio del ensayo de disolución. De esta manera, este ensayo de disolución simula las condiciones *in vivo* en las cuales la formulación oral se desintegra a partir de una tableta o una píldora o se libera de una cápsula, y la drospirenona comienza a disolverse en el fluido gástrico. Luego, la formulación desintegrada o liberada y cualquier drospirenona disuelta permanecerá en el fluido gástrico durante

un tiempo de hasta 90 minutos, luego del cual el contenido gástrico es evacuado hacia el intestino donde el pH es aproximadamente 7. 422

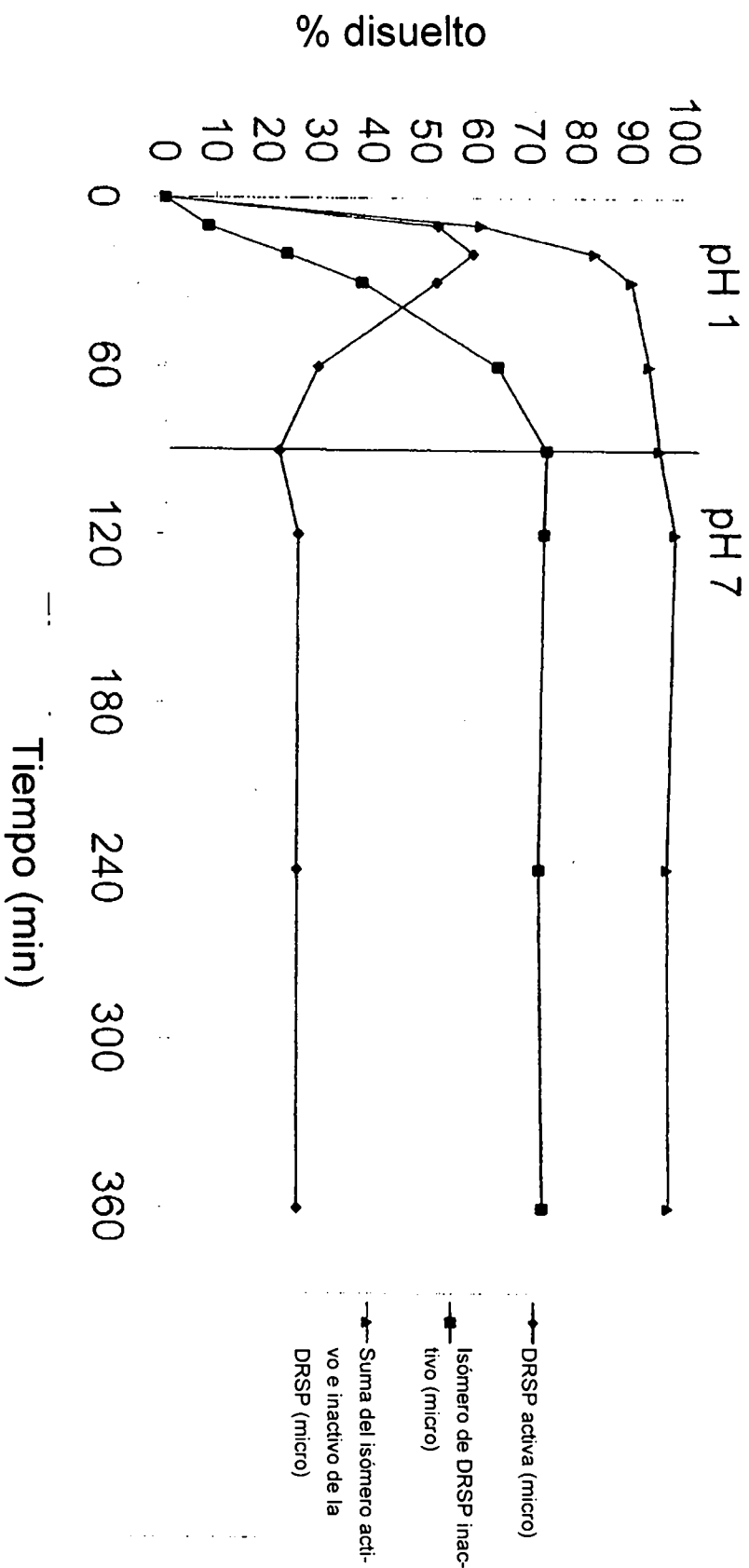
Resultados:

Los resultados se muestran en las figuras 1, 2 y 3. Se ruega tener en cuenta que al observar las figuras 1 a 3, el pH es 1 durante los primeros 90 minutos y el pH es 7 durante los próximos 90-360 minutos.

Figura 1: disolución de la drospirenona **micronizada** a partir de una formulación oral. Se muestra tanto la cantidad disuelta total (suma de la forma activa e inactiva de la drospirenona) como la cantidad de forma activa y la de forma inactiva presente en el medio de disolución.

423

DISOLUCIÓN DE LA DROSPIRENONA (drsp) MICRONIZADA A PARTIR DE UNA FORMULACIÓN ORAL

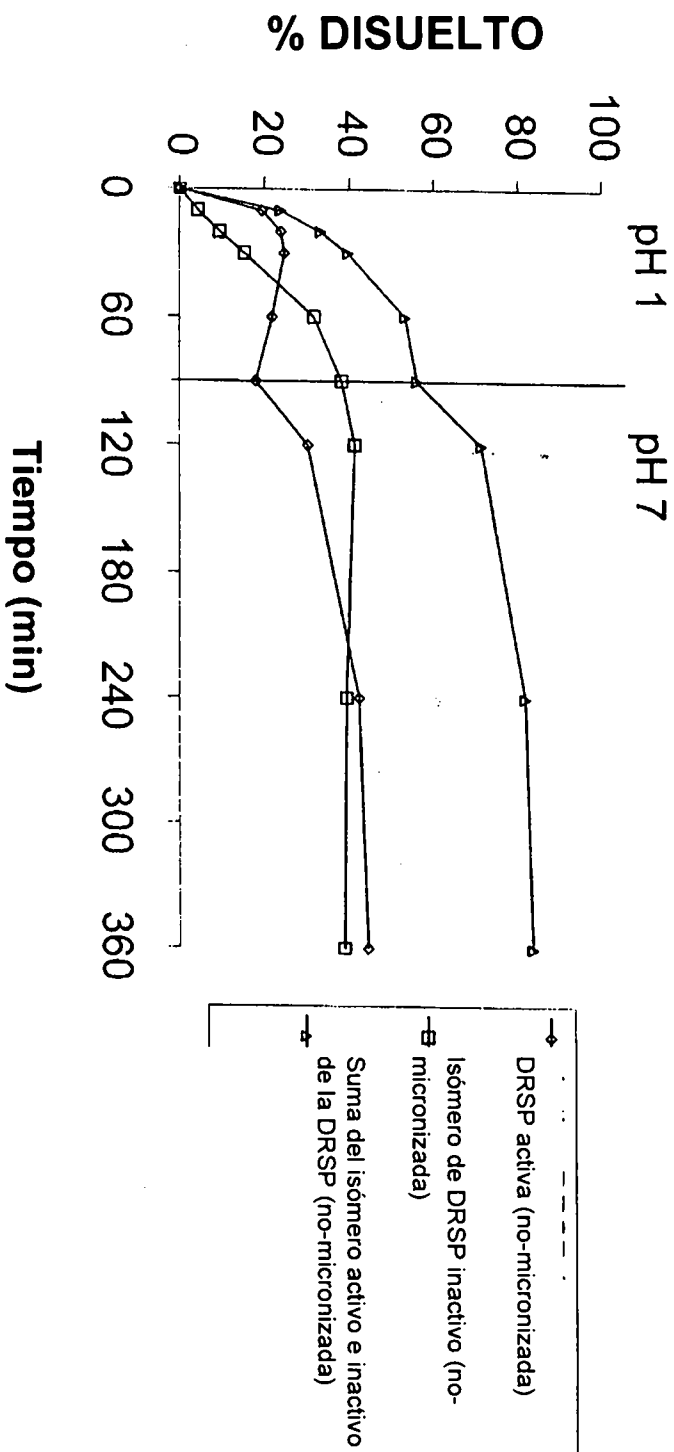


424

Figura 2: disolución de la drospirenona **no-micronizada** a partir de una formulación oral. Se muestra tanto la cantidad disuelta total (suma de la forma activa e inactiva de la drospirenona) como la cantidad de forma activa y la de forma inactiva presente en el medio de disolución.

425

DISOLUCIÓN DE LA DROSPIRENONA (drsp) NO-MICRONIZADA A PARTIR DE UNA FORMULACIÓN ORAL

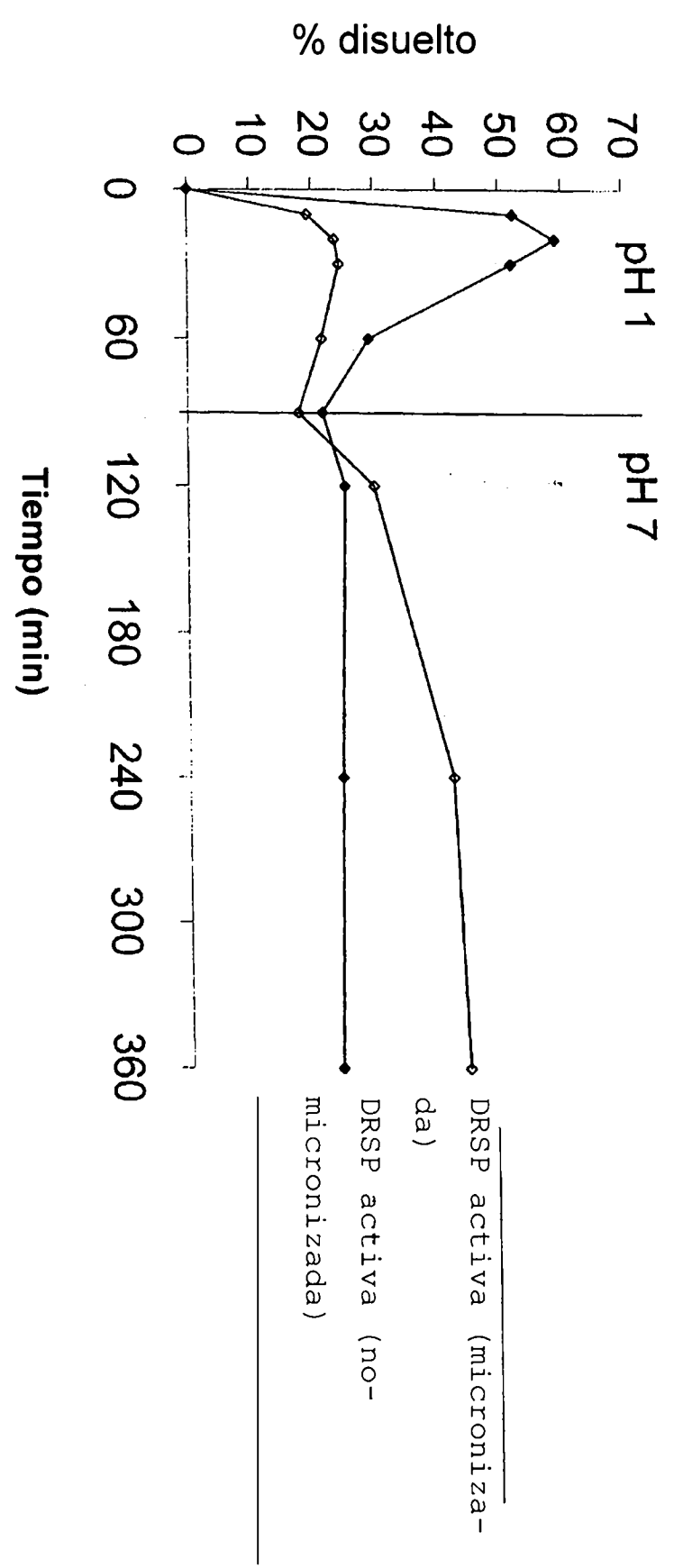


426

Figura 3: comparación de la disolución de la formulación oral que comprende drospirenona **micronizada** o drospirenona **no micronizada**. Se muestra la cantidad de drospirenona activa.

427

Comparación de los perfiles de disolución de la drospirenona (DRSP) micronizada y no micronizada



ANEXO III

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 15 β ,16 β -METHYLEN-17 α -PREGNEN- 21,17-CARBOLACTON-DERIVATEN

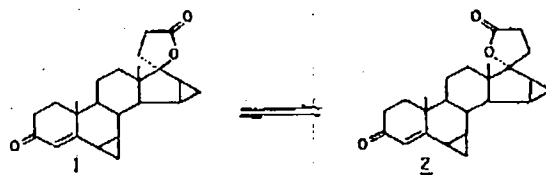
Klaus Nickisch*, Dieter Bittler, Henry Laurent und Rudolf Wiechert

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 steroidalen Aldosteronantagonisten mit reduzierten endokrinologischen Nebenwirkungen ist seit der Einführung des Spironolactons (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-Spirofünfinglactons zu einer Reduzierung der antimineralcorticoïden Wirkung führen.¹ Die in unseren Laboratorien durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß die aldosteronantagonistische Wirkung von bekannten Verbindungen durch die Anellierung eines 15 β ,16 β -Cyclopropanringes deutlich gesteigert werden kann.²

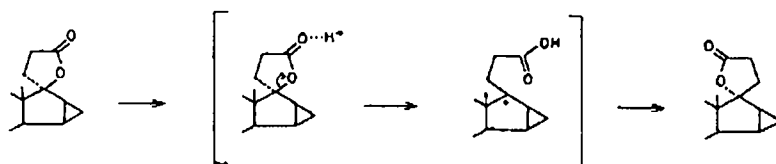
Bei unseren synthetischen Arbeiten in dieser Stoffklasse stießen wir auf ein spezielles Reaktionsverhalten dieser 15 β ,16 β -Methylenspirolactone, über das wir hier berichten wollen. Bei der Endreinigung einiger Testsubstanzen aus der Reihe der 15 β ,16 β -Methylenspirolactone wurden Nebenprodukte isoliert, 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



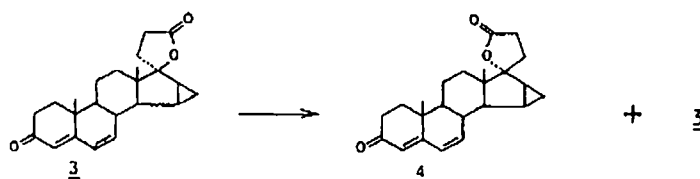
429

5464

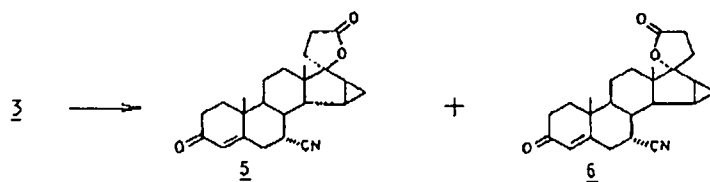
Das gleiche Gemisch erhält man, wenn 2 unter identischen Bedingungen behandelt wird. Das Produkt-Verhältnis 8:2 der Verbindungen 2 und 1 stellt somit das thermodynamische Gleichgewicht der säurekatalysierten Isomerisierung dar. Mechanistisch läßt sich diese Umlagerung über die primäre Protonierung des Lactonsauerstoffs erklären, die dann zur Ausbildung eines Homodallylkations 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 β -Ständigkeit des 15,16-Methylenringes und der 18-Methylgruppe begünstigt.



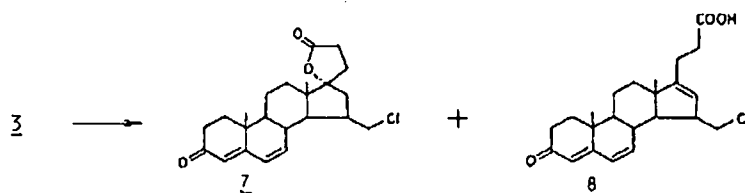
Diese Umlagerung ist allgemein anwendbar auf 15 β ,16 β -Methylenspirolactone. So läßt sich aus 3 die Verbindung 4 in Dioxan/2 N H₂SO₄ 9:1 bei 60°C darstellen.⁵



Diese Isomerisierung kann auch durch Lewisäuren 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 -Alkyltestosteronderivaten unter Wanderung der 18-Methylgruppe Δ^{13-17} , 17-Dialkylverbindungen ergeben,⁶ so erhält man ein Gemisch des Isolactons 7 und einer Säure 8, deren Strukturauflösung erst nach der Veresterung mit Diazomethan gelang.⁷

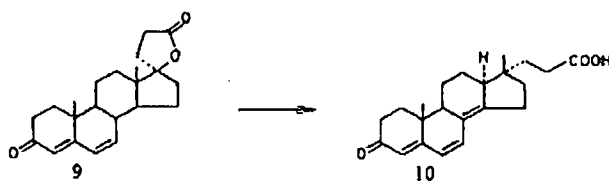


27

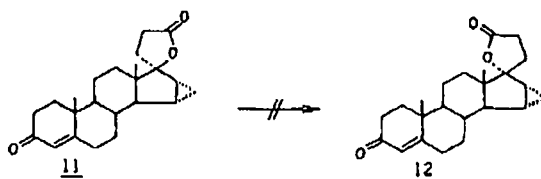
430

5465

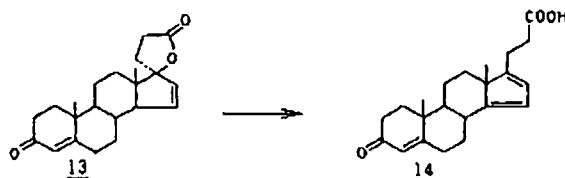
Die Bildung von **7** und **8** läßt sich über den nucleophilen Chloridangriff auf das primär gebildete Homoallylkation erklären. Um den Einfluß des 15 β ,16 β -Cyclopropanringes auf die Umlagerung zu untersuchen, wurde das in 15,16-Position unsubstituierte Spirolacton **9** den säurekatalysierten Umlagerungsbedingungen 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.

28

431

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 R. 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. Mishino, 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: $\lambda_{\max}$ (c) 284 (27050); IR (KBr): 1765, 1660, 1620, 1585 cm⁻¹.
6. A. Segaloff and R.B. Gabbard, Steroids 4, 433 (1964).
7. Z: 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.
B: (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 17, 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: $\lambda_{\max}$ (c) 242 (16500);
IR (KBr): 2500-3000, 1735, 1660, 1620, 1605, 1570 cm⁻¹.

(Received in Germany 2 August 1986)

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 1 214 076 B1

(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

(88) 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 (80) 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 Sundkrogsvej 9 P.O. Box 831 2100 Copenhagen O (DK)	(56) References cited: WO-A-95/17184 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
--	--

EP 1 214 076 B1

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).

ability of drospirenone and ethinylestradiol from the tablets is 107% and 117%, respectively. It was therefore concluded that both drospirenone and ethinylestradiol are completely released from the tablets in vivo.

[0052] The absolute bioavailability of drospirenone was determined in two studies to be $76\% \pm 13\%$ after oral administration of 2 mg drospirenone to 8 young healthy women and $85\% \pm 24\%$ after oral administration of a microcrystalline suspension containing 3.13 mg drospirenone to 8 postmenopausal women.

[0053] The oral bioavailability of ethinylestradiol was determined in several studies, and mean values of from 36% to 59% were reported in the literature, indicating a first-pass effect.

Example 5

Contraceptive efficacy of formulations containing drospirenone and ethinylestradiol

[0054] An open-label, randomized trial with 52 female volunteers aged 20-35 years whose informed consent had been obtained included 1 pre-treatment cycle, 3 treatment cycles with two different tablets containing 2 mg and 3 mg drospirenone, respectively, but otherwise corresponding to the tablets prepared in Example 1, and a follow-up phase. A wash-out phase of 1 month preceded the treatment.

[0055] At defined time points, selected central and peripheral parameters were investigated: LH, FSH, 17β -estradiol, progesterone, cervical score, "spinnbarkeit", fern phenomenon. Ovarian function was checked by ultrasound. In addition, SHBG, CBG, prolactin, total testosterone, androstenedione, DHEA-S and selected metabolic parameters (serum glucose, triglycerides, cholesterol, HDL, LDL) were examined. Blood pressure, heart rate, body weight and cycle control were documented.

[0056] The results of the study showed that both LH and FSH were clearly suppressed with both trial preparations. Accordingly, the secretion of estradiol and progesterone were greatly reduced over all three treatment cycles with the exception of 3 volunteers receiving the 2 mg drospirenone preparation. This result was, in principle, confirmed by the accompanying ultrasound examinations. Follicular ripening occurred in several cases with both trial preparations. Although three ovulations were diagnosed with the preparation containing 2 mg drospirenone (one of which was described as "equivocal" and the other as a "tablet-taking error"), no differences were demonstrable statistically ($p > 0.05$) between the two trial preparations as regards the hormones LH, FSH, estradiol and progesterone, and the parameter "ovulation during the treatment cycles". In keeping with the hormones, cervical function was greatly limited and the "spinnbarkeit" and crystallisability of the cervical mucus was greatly reduced with both trial preparations. Prolactin increased minimally and SHBG

and CBG distinctly with both preparations. Triglycerides and HDL levels increased with both trial preparations, while LDL levels decreased. Total cholesterol was largely unchanged in both treatment groups. Oral glucose tolerance remained virtually unchanged or was slightly decreased. Testosterone, androstenedione and DHEA-S decreased minimally.

[0057] The subjective and objective tolerance was good with both treatments. This was also the case for cycle control with the exception of the first cycle with 2 mg drospirenone. Blood pressure, heart rate and body weight remained constant in the majority of cases or showed a slight tendency to decrease.

[0058] After three months' treatment, it was concluded:

[0059] The two trial preparations were equally good as regards the subjective and objective tolerance.

[0060] No negative metabolic effects were observed with either preparation. HDL was influenced positively in the sense of an increase.

The results confirmed the results of earlier studies that the 2 mg drospirenone preparation was in the threshold region of ovulation inhibition, whereas the 3 mg drospirenone preparation had a demonstrable ovulation-inhibiting effect in all cases examined.

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising, as a first active agent drospirenone in an amount corresponding to a daily dosage, on administration of the composition, of from about 2 mg to 4 mg, and as a second active agent, ethinylestradiol in an amount corresponding to a daily dosage of from about 0.01 mg to 0.05 mg, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients, wherein said drospirenone is in micronized form.
2. The composition according to claim 1, wherein the drospirenone has a surface area of more than 10 000 cm²/g.
3. The composition according to any one of claims 1 or 2, wherein at least 70% of said drospirenone is dissolved from said composition within 30 minutes, as determined by USP XXIII Paddle Method II using water at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate.
4. The composition according to any one of claims 1 to 3, wherein drospirenone is sprayed from a solution of drospirenone onto particles of an inert carrier.
5. The composition according to any one of claims 1 to 4, wherein the in vitro dissolution of ethinylestradiol is such that at least 70% is dissolved within 30 minutes, as determined by USP XXIII Paddle Meth-

433

434

od II using water at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate.

number of daily dosage units comprising ethinylestradiol alone is 7, 6, 5 or 4.

6. A pharmaceutical preparation consisting 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 a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to 0.05 mg, wherein said drospirenone is in micronized form.
 7. The preparation according to claim 6, wherein the drospirenone has a surface area of more than 10 000 cm²/g.
 8. The preparation according to any one of claims 6 or 7, wherein at least 70% of said drospirenone is dissolved from said dosage unit within 30 minutes, as determined by USP XXIII Paddle Method II using water at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate.
 9. The preparation according to any one of the claims 6 to 8, wherein said ethinylestradiol is in micronized form or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.
 10. The preparation according to any one of claims 6 to 9, which additionally comprises 7 or less daily dosage units containing no active agent intended for oral administration subsequent to the period of at least 21 consecutive days, the total number of daily dosage units being at least 28.
 11. The preparation according to any one of claims 6 to 9, wherein the number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol is 21, 22, 23 or 24, and wherein the number of daily dosage units containing no active agent is 7, 6, 5 or 4.
 12. The preparation according to any one of claims 6 to 9 intended for oral administration for a period of at least 28 consecutive days, wherein at least 21 of said daily dosage units comprises a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to 0.05 mg, and wherein 7 or less of said daily dosage units contain ethinylestradiol alone in an amount from about 0.01 to 0.05 mg.
 13. The preparation according to any one of claims 6 to 9, wherein the number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol is 21, 22, 23 or 24, and wherein the number of daily dosage units comprising ethinylestradiol alone is 7, 6, 5 or 4.
 14. The preparation according to any one of claims 6 to 9, wherein the number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol is 28, or a multiple of 28 such as 2-4, in particular 2 or 3, times 28.
 15. The preparation according to claim 6, wherein the number of daily dosage units intended for oral administration is for 2-4, preferably 2 or 3, times 28 consecutive days, followed by administration of the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol for 21, 22, 23 or 24 consecutive days and subsequently administration of the daily dosage units containing no active agent, or administration of no daily dosage units, for 7, 6, 5 or 4 consecutive days.
 16. Use of drospirenone combined with ethinylestradiol for preparing a pharmaceutical composition for the inhibition of ovulation in a mammal, in particular a human, the composition comprising an amount of drospirenone corresponding to a daily dosage, on administration of the composition, of from about 2 mg to 4 mg, and comprising an amount of ethinylestradiol corresponding to a daily dosage, on administration of the composition, of from about 0.01 to 0.05 mg, and wherein said drospirenone is in micronized form.
 17. The use according to claim 16, wherein said drospirenone has a surface area of more than 10 000 cm²/g.
 18. The use according to any one of claims 16 or 17, wherein at least 70% of said drospirenone is dissolved from said composition within 30 minutes, as determined by USP XXIII Paddle Method II using water at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate.
 19. The use according to any one of claims 16 to 18, wherein the dissolution of ethinylestradiol is such that at least 70% is dissolved within 30 minutes, as determined by USP XXIII Paddle Method II using water at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate.
- Patentansprüche**
1. Pharmazeutische Zusammensetzung, die als ersten Wirkstoff Drospirenon in einer Menge enthält, die bei der Gabe der Zusammensetzung einer Tagesdosis von 2 mg bis 4 mg entspricht, und als zweiten Wirkstoff Ethinylestradiol in einer Menge,



US006787531B1

435

(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 Hell, Berlin (DE); Ralph Lipp, Berlin (DE); Renate Helthecker, 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

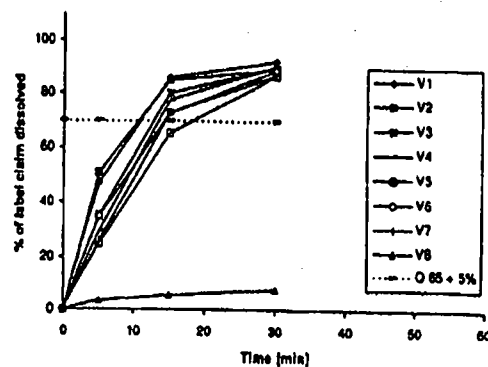
(74) Attorney, Agent, or Firm—Millen, White, Zelano, Branigan, P.C.

(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



oral suspension, the relative bioavailability of drospirenone and ethinylestradiol from the tablets is 107% and 117%, respectively. It was therefore concluded that both drospirenone and ethinylestradiol are completely released from the tablets in vivo.

The absolute bioavailability of drospirenone was determined in two studies to be $76\pm 13\%$ after oral administration of 2 mg drospirenone to 8 young healthy women and $85\pm 24\%$ after oral administration of a microcrystalline suspension containing 3.13 mg drospirenone to 6 postmenopausal women.

The oral bioavailability of ethinylestradiol was determined in several studies, and mean values of from 36% to 59% were reported in the literature, indicating a first-pass effect.

EXAMPLE 5

Contraceptive Efficacy of Formulations Containing Drospirenone and Ethinylestradiol

An open-label, randomized trial with 52 female volunteers aged 20-35 years whose informed consent is obtained includes 1 pre-treatment cycle, 3 treatment cycles with two different tablets containing 2 mg and 3 mg drospirenone, respectively, but otherwise corresponding to the tablets prepared in Example 1, and a follow-up phase. A wash-out phase of 1 month precedes the treatment.

At defined time points, selected central and peripheral parameters are investigated: LH, FSH, 17α -estradiol, progesterone, cervical score, "spinnbarkeit", fern phenomenon. Ovarian function is checked by ultrasound. In addition, SHBG, CBG, prolactin, total testosterone, androstenedione, DHEA-S and selected metabolic parameters (serum glucose, triglycerides, cholesterol, HDL, LDL) are examined. Blood pressure, heart rate, body weight and cycle control are documented.

The results of the study show that both LH and FSH are clearly suppressed with both trial preparations. Accordingly, the secretion of estradiol and progesterone are greatly reduced over all three treatment cycles with the exception of 3 volunteers receiving the 2 mg drospirenone preparation. This result is, in principle, confirmed by the accompanying ultrasound examinations. Follicular ripening occurs in several cases with both trial preparations. Although three ovulations are diagnosed with the preparation containing 2 mg drospirenone (one of which was described as "equivocal" and the other as a "tablet-taking error"), no differences are demonstrable statistically ($p>0.05$) between the two trial preparations as regards the hormones LH, FSH, estradiol and progesterone, and the parameter "ovulation during the treatment cycles". In keeping with the hormones, cervical function is greatly limited and the "spinnbarkeit" and crystallisability of the cervical mucus is greatly reduced with both trial preparations. Prolactin increases minimally and SHBG and CBG distinctly with both preparations. Triglycerides and HDL levels increase with both trial preparations, while LDL levels decrease. Total cholesterol is largely unchanged in both treatment groups. Oral glucose tolerance remains virtually unchanged or is slightly decreased. Testosterone, androstenedione and DHEA-S decrease minimally.

The subjective and objective tolerance is good with both treatments. This is also the case for cycle control with the exception of the first cycle with 2 mg drospirenone. Blood pressure, heart rate and body weight remain constant in the majority of cases or show a slight tendency to decrease.

After three months treatment it is concluded:

The two trial preparations are equally good as regards the subjective and objective tolerance.

No negative metabolic effects are observed with either preparation. HDL is influenced positively in the sense of an increase.

The results confirm the results of earlier studies that the 2 mg drospirenone preparation is in the region of ovulation inhibition, whereas the 3 mg drospirenone preparation has a demonstrable ovulation-inhibiting effect in all cases examined.

The preceding examples can be repeated with similar success by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The preceding preferred specific embodiments are, therefore, to be construed as merely illustrative, and not limitative of the remainder of the disclosure in any way whatsoever.

The entire disclosure of all applications, patents and publications, cited above and below, and of corresponding U.S. application Ser. No. 09/386,274, are hereby incorporated by reference.

From the foregoing description, one skilled in the art can easily ascertain the essential characteristics of this invention, and without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising from about 2 mg to about 4 mg of micronized drospirenone particles, about 0.01 mg to about 0.05 mg of 17α -ethinylestradiol, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, the composition being in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, and the composition being effective for oral contraception in a human female.
2. A composition according to claim 1, wherein the amount of drospirenone is from about 2.5 mg to about 3.5 mg.
3. A composition according to claim 1 wherein the ethinylestradiol is in micronized form or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.
4. A composition according to claim 1, wherein the amount of ethinylestradiol is from about 0.015 mg to about 0.04 mg.
5. A composition according to claim 1, wherein the amount of drospirenone is from about 3.0 to about 3.5 mg and the amount of ethinylestradiol is from about 0.015 to about 0.03 mg.
6. A composition according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable carrier promotes rapid dissolution of the drospirenone and 17α -ethinylestradiol, the dissolution being determined by applying the USP XXIII Paddle Method using a USP dissolution test apparatus 2 at a stirring rate of 50 rpm, including 6 covered glass vessels and 6 paddles, the dissolution media being 900 ml of water at 37°C . ($\pm 0.5^\circ\text{C}$), and wherein rapid dissolution means that at least 70% of the drospirenone, when provided as a tablet containing 3 mg of drospirenone, is dissolved within 30 minutes.
7. A composition according to claim 6, wherein at least 80% of the drospirenone is dissolved within 20 minutes.
8. A pharmaceutical kit comprising a number of separately packaged, individually removable, daily dosage units,

436

in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of 21 consecutive days, wherein said daily dosage units each comprise a combination of micronized drospirenone particles in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and 17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, and wherein said daily dosage units comprising drospirenone are effective for oral contraception in a human female.

9. A kit according to claim 8, which additionally comprises 7 daily dosage units containing no active agent intended for oral administration subsequent to the period of 21 consecutive days, the total number of daily dosage units being at least 28.

10. A pharmaceutical kit comprising a number of separately packaged, individually removable, daily dosage units, in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of 22, 23 or 24 consecutive days, wherein said daily dosage units each comprise a combination of micronized drospirenone particles in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and 17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, and a number of daily dosage units containing no active agent which is 6, 5 or 4, and wherein said daily dosage units comprising drospirenone are effective for oral contraception in a human female.

11. A pharmaceutical kit comprising a number of separately packaged, individually removable, daily dosage units, in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of 28, or a multiple of 28, consecutive days, wherein said daily dosage units each comprise a combination of micronized drospirenone particles in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and 17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, and wherein said daily dosage units comprising drospirenone are effective for oral contraception in a human female.

12. A kit according to claim 11, which additionally comprises a number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol which is a multiple of 21, 22, 23 or 24, and comprises a number of daily dosage units containing no active agent which is a multiple of 7, 6, 5 or 4.

13. A kit according to claim 8, wherein the 21 daily dosage units comprise drospirenone in an amount of from about 2.5 mg to about 3.5 mg and 17 α -ethinylestradiol in an amount of from about 0.015 mg to about 0.04 mg.

14. A kit according to claim 8, wherein the daily dosage units comprise drospirenone in an amount of from about 3.0 to about 3.5 mg and 17 α -ethinylestradiol in an amount of from about 0.015 to about 0.03 mg.

15. A pharmaceutical kit comprising a number of separately packaged, individually removable, daily dosage units, in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 28 consecutive days, wherein at least 21 of said daily dosage units comprise a combination of micronized drospirenone particles in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and 17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, wherein at least 1 but no more than 7 of said daily dosage units contain 17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg and contain no drospirenone, and wherein said daily dosage units comprising drospirenone are effective for oral contraception in a human female.

16. A kit according to claim 13, wherein the number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol is 21, 22, 23 or 24, and wherein the number of daily dosage units comprising ethinylestradiol without drospirenone is 7, 6, 5 or 4.

17. A kit according to claim 15, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone in an amount of from about 2.5 mg to about 3.5 mg and 17 α -ethinylestradiol in an amount of from about 0.015 mg to about 0.04 mg.

18. A kit according to claim 15, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone in an amount of from about 3.0 to about 3.5 mg and 17 α -ethinylestradiol in an amount of from about 0.015 to about 0.03 mg.

19. The composition of claim 1, wherein the drospirenone is in the form of a prodrug of the compound.

20. The composition of claim 1, wherein the 17 α -ethinylestradiol is in the form of an ester or other of the compound.

21. The composition of claim 1, wherein the drospirenone is provided together with a carrier which is of carboxymethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, gelled starch, gelatin or polyvinylpyrrolidone.

22. The kit of claim 8, wherein the drospirenone is provided together with a carrier which is of carboxymethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, gelled starch, gelatin or polyvinylpyrrolidone.

23. The kit of claim 15, wherein the drospirenone is provided together with a carrier which is of carboxymethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, gelled starch, gelatin or polyvinylpyrrolidone.

24. The kit of claim 8, wherein both the drospirenone and 17 α -ethinylestradiol are micronized.

25. The kit of claim 15, wherein both the drospirenone and 17 α -ethinylestradiol are micronized.

26. The composition of claim 19, wherein the prodrug is an ester of drospirenone.

27. A pharmaceutical composition comprising:

from about 2 mg to about 4 mg of drospirenone particles, wherein the drospirenone has a surface area of more than 10 000 cm²/g,

about 0.01 to about 0.05 mg of 17 α -ethinylestradiol, and one or more pharmaceutically acceptable carriers,

the composition being in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, and the composition being effective for oral contraception in a human female.

28. A pharmaceutical composition comprising:

from about 2 mg to about 4 mg of drospirenone particles, wherein the drospirenone is in a form, which when provided in a tablet containing 3 mg of drospirenone, has a dissolution such that at least 70% of said drospirenone is dissolved in 900 ml of water at 37° C. ($\pm 0.5^\circ$ C.) within 30 minutes, as determined by USP XXIII Paddle Method using a USP dissolution test apparatus 2 at a stirring rate of 50 rpm, including 6 covered glass vessels and 6 paddles,

about 0.01 mg to about 0.05 mg of 17 α -ethinylestradiol, and

one or more pharmaceutically acceptable carriers,

the composition being in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, and the composition being effective for oral contraception in a human female.

34
437

29. A pharmaceutical kit comprising a number of separately packaged, individually removable, daily dosage units, in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of 21 consecutive days, wherein said daily dosage units each comprise a combination of

drospirenone particles in an amount of from about 2 mg to about 4 mg, wherein the drospirenone has a surface area of more than 10 000 cm²/g, and

17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, and

wherein said daily dosage units comprising drospirenone are effective for oral contraception in a human female.

30. A pharmaceutical kit comprising a number of separately packaged, individually removable, daily dosage units, in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, in a packaging unit and intended for oral administration for a period of 21 consecutive days, wherein said daily dosage units each comprise a combination of:

drospirenone particles in an amount of from about 2 mg to about 4 mg, wherein the drospirenone is in a form, which when provided in a tablet containing 3 mg of drospirenone, has a dissolution such that at least 70% of said drospirenone is dissolved in 900 ml of water at 37° C. ($\pm 0.5^\circ$ C.) within 30 minutes, as determined by USP XXIII Paddle Method using a USP dissolution test apparatus 2 at a stirring rate of 50 rpm, including 6 covered glass vessels and 6 paddles, and

17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, and

wherein said daily dosage units comprising drospirenone are effective for oral contraception in a human female.

31. A pharmaceutical kit comprising a number of separately packaged, individually removable, daily dosage units, in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 28 consecutive days, wherein at least 21 of said daily dosage units comprise a combination of:

drospirenone particles in an amount of from about 2 mg to about 4 mg, wherein the drospirenone has a surface area of more than 10 000 cm²/g, and

17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, and

wherein at least 1 but no more than 7 of said daily dosage units contain 17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg and contain no drospirenone, and

wherein said daily dosage units comprising drospirenone are effective for oral contraception in a human female.

32. A pharmaceutical kit comprising a number of separately packaged, individually removable, daily dosage units, in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 28 consecutive days, wherein at least 21 of said daily dosage units comprise a combination of

drospirenone particles in an amount of from about 2 mg to about 4 mg, wherein the drospirenone is in a form, which when provided in a tablet containing 3 mg of drospirenone, has a dissolution such that at least 70% of said drospirenone is dissolved in 900 ml of water at 37° C. ($\pm 0.5^\circ$ C.) within 30 minutes, as determined by USP XXIII Paddle Method using a USP dissolution test

apparatus 2 at a stirring rate of 50 rpm, including 6 covered glass vessels and 6 paddles, and

17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, and

wherein at least 1 but no more than 7 of said daily dosage units contain 17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg and contain no drospirenone, and

wherein said daily dosage units comprising drospirenone are effective for oral contraception in a human female.

33. A composition or kit of claim 28, 30 or 32, wherein at least 80% of said drospirenone is dissolved within 20 minutes by the stated test.

34. A composition or kit according to claim 27, 28, 29, 30, 31, or 32, wherein the 17 α -ethinylestradiol is in micronized form.

35. A composition or kit according to claim 27, 28, 29, 30, 31 or 32, wherein the 17 α -ethinylestradiol is sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.

36. A composition or kit according to claim 27, 28, 29, 30, 31 or 32, wherein the amount of drospirenone is from 2.5 to 3.5 mg.

37. A composition or kit according to claim 27, 28, 29, 30, 31 or 32, wherein the amount of 17 α -ethinylestradiol is from 0.015 to 0.04 mg.

38. A composition or kit according to claim 27, 28, 29, 30, 31 or 32 comprising a carrier effective to promote dissolution of drospirenone and ethinylestradiol.

39. A composition or kit according to claim 38 wherein said carrier is polyvinylpyrrolidone.

40. A pharmaceutical kit comprising a number of separately packaged, individually removable, daily dosage units, in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, in a packaging unit, including active daily dosage units which comprise a combination of micronized drospirenone particles in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and 17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, wherein the kit is adapted for administering active daily dosage units for multiple cycles of 28 consecutive days each, followed by administering the active daily dosage units for 21, 22, 23 or 24 consecutive days and subsequently administering daily dosage units containing no active agent, or administering no daily dosage units, for 7, 6, 5 or 4 consecutive days, and wherein said daily dosage units comprising drospirenone are effective for oral contraception in a human female.

41. A pharmaceutical kit comprising a number of separately packaged, individually removable, daily dosage units, in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, in a packaging unit, including active daily dosage units which comprise a combination of:

drospirenone particles in an amount of from about 2 mg to about 4 mg, wherein the drospirenone is in a form, which when provided in a tablet containing 3 mg of drospirenone, has a dissolution such that at least 70% of said drospirenone is dissolved in 900 ml of water at 37° C. ($\pm 0.5^\circ$ C.) within 30 minutes, as determined by USP XXIII Paddle Method using a USP dissolution test apparatus 2 at a stirring rate of 50 rpm, including 6 covered glass vessels and 6 paddles, and

17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg,

wherein the kit is adapted for administering active daily dosage units for multiple cycles of 28 consecutive days each, followed by administering active daily dosage units for 21, 22, 23 or 24 consecutive days and subse-

quently administering daily dosage units containing no active agent, or administering no daily dosage units, for 7, 6, 5 or 4 consecutive days, and wherein said daily dosage units comprising drospirenone are effective for oral contraception in a human female.

42. A pharmaceutical kit comprising a number of separately packaged, individually removable, daily dosage units, in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, in a packaging unit, including active daily dosage units which comprise a combination of:

drospirenone particles in an amount of from about 2 mg to about 4 mg, wherein the drospirenone has a surface area of more than 10 000 cm²/g, and

17 α -ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg,

wherein the kit is adapted for administering active daily dosage units for multiple cycles of 28 consecutive days each, followed by administering active daily dosage units for 21, 22, 23 or 24 consecutive days and subsequently administering daily dosage units containing no active agent, or administering no daily dosage units, for 7, 6, 5 or 4 consecutive days, and wherein said daily dosage units comprising drospirenone are effective for oral contraception in a human female.

43. The kit according to claim 40, 41 or 42, wherein the multiple cycles of 28 consecutive days each is 2 to 4 such cycles.

44. A composition or kit according to claim 27, 28, 29, 30, 31, 32, 40, 41, 42 or 43 wherein the amount of drospirenone is from about 3.0 to about 3.5 mg and the amount of 17 α -ethinylestradiol is from about 0.015 to about 0.03 mg.

45. A composition or kit according to claim 1, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 40, 41, 42 or 43, wherein the amount of drospirenone is from 2.5 mg to 3.5 mg, and the amount of 17 α -ethinylestradiol is from 0.015 mg to 0.04 mg.

46. A composition or kit according to claim 1, 8, 15, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 40, 41, 42 or 43 wherein the 17 α -

ethinylestradiol is provided in an amount of from about 0.01 to about 0.04 mg and the drospirenone is provided in a form whereby the drospirenone is exposed to the gastric environment upon dissolution.

47. A composition according to claim 1, 27 or 28, wherein the composition is provided in a tablet, pill or capsule oral dosage form.

48. A kit according to claim 8, 15, 29, 30, 31, 32, 40, 41, 42 or 43 wherein the daily dosage units are provided in a tablet, pill or capsule oral dosage form.

49. A pharmaceutical composition comprising about 3 mg of micronized drospirenone particles, about 0.03 mg of micronized 17 α -ethinylestradiol, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, the composition being in a tablet, capsule or pill oral dose exposed to the gastric environment upon dissolution, and the composition being effective for oral contraception in a human female.

50. A pharmaceutical kit comprising a number of separately packaged, individually removable, daily dosage units, in an oral dose form exposed to the gastric environment upon dissolution, placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of 28 consecutive days, wherein 21 of said daily dosage units comprise a combination of micronized drospirenone particles in an amount of about 3 mg and micronized 17 α -ethinylestradiol in an amount of about 0.03 mg, and wherein 7 of said daily dosage units contain no drospirenone or 17 α -ethinylestradiol, and wherein said daily dosage units comprising drospirenone are effective for oral contraception in a human female.

51. The composition of claim 19, wherein the prodrug is an ester of drospirenone.

52. A kit according to claim 11, which additionally comprises daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol for 21, 22, 23 or 24 consecutive days and subsequent daily dosage units containing no active agent for 7, 6, 5 or 4 consecutive days.

* * * * *

36

439



TÍTULO DE PATENTE NO. 228386

37
440

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.

Número: PA/a/2002/002043	SOLICITUD Fecha de presentación Internacional: 31 de Agosto de 2000
País: US EP	PRIORIDAD Fecha: 31 de agosto de 1999 31 de agosto de 1999
	Número: 60/240,953 99202826.6

ESTA PATENTE CONCEDE A SU TITULAR EL DERECHO EXCLUSIVO DE EXPLOTACIÓN DEL INVENTO RECLAMADO EN EL CAPÍTULO 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

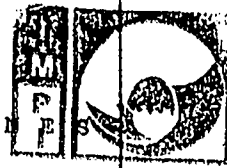
EL DIRECTOR DIVISIONAL DE PATENTES

QUIM. FABIAN R. SALAZAR GARCIA



PA/2005/50253

ANEXO VI



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

- 1.- Composición farmacéutica de una formulación oral que comprende como un primer agente activo drospirenona en una cantidad que corresponde a una dosis diaria, en la administración de la composición, de aproximadamente 2 mg a 4 mg, y como un segundo agente activo, etinilestradiol, en una cantidad correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 0.01mg a 0.05mg, junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la drospirenona está en forma micronizada.
- 2.- Composición según la reivindicación 1, en donde la drospirenona tiene un área de superficie de más de 10000 cm²/g.
- 3.- Composición según la reivindicación 1 ó 2, en donde al menos 70% de la drospirenona se disuelve de la composición dentro de los 30 minutos, como se determina mediante el Método de Paleta II de USP XXIII, usando agua a 37°C como el medio de disolución y a una velocidad de agitación de 50rpm.
- 4.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la drospirenona está en forma de rocío de una solución de drospirenona en partículas de un portador inerte.



- 5.- Composición según cualquier de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la disolución in vitro del etinilestradiol es tal que al menos se disuelve en 30 minutos, como se determina por el
- 5 Método de Paleta II de USP XXIII, usando agua a 37°C., como el medio de disolución y a una velocidad de agitación de 50rpm.
- 6.- Preparación farmacéutica que consiste de varias unidades de dosis diarias empacadas de forma separada y removible de manera individual, colocada en una unidad de empaque y propuesta para la administración oral por un periodo de al menos 21 días consecutivos, en donde las unidades de dosis diarias comprenden una combinación de drospirenona en una cantidad de aproximadamente 2mg a 4mg y etinilestradiol en una cantidad de aproximadamente 0.01 a 0.05mg, en donde la drospirenona está en forma micronizada.
- 7.- Preparación según la reivindicación 6, en donde la drospirenona tiene un área de superficie de más de 10000 cm²/g.
- 8.- Preparación según las reivindicaciones 6 ó 7, en donde al menos 70% de la drospirenona se disuelve de la unidad de dosis dentro de los 30 minutos, como se determina por el Método de Paleta II



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

de USP XXIII usando agua a 37°C como medio de
disolución y a una velocidad de agitación de 50 rpm.

9.- Preparación según cualquiera de las
reivindicaciones 6 a 8, en donde el etinilestradiol
está en forma micronizada o de rocío de una solución
en partículas de un portador inerte.

10.- Preparación según cualquiera de las
reivindicaciones 6 a 9, que comprende adicionalmente 7
o menos de las unidades de dosis diarias que no
contienen el agente activo propuesto para la
administración oral después del periodo de al menos 21
días consecutivos, el número total de unidades de
dosis diarias siendo de al menos 28.

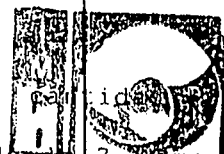
11.- Preparación según cualquiera de las
reivindicaciones 6 a 9, en donde el número de unidades
de dosis diarias, que comprende la combinación de
drospirenona y etinilestradiol es de 21, 22, 23 ó 24,
y en donde el número de unidades de dosis diarias que
no contienen el agente activo es 7, 6, 5 ó 4.

12.- Preparación según cualquiera de las
reivindicaciones 6 a 9, propuesta para la
administración oral por un periodo de al menos 28 días
consecutivos, en donde al menos 21 de las unidades de
dosis diarias comprende una combinación de
drospirenona en una cantidad de aproximadamente 2mg a

41

444

35



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

4mg y etinilestradiol en una cantidad de
aproximadamente 0.01 a 0.05 mg, y en donde
de las unidades de dosis diarias
etinilestradiol solo en una cantidad de

5 aproximadamente 0.01 a 0.05mg.

13.- Preparación según cualquiera de las
reivindicaciones 6 a 9, en donde el número de unidades
de dosis diarias que comprende la combinación de
drospirenona y etinilestradiol es de 21, 22, 23 ó 24,
10 y en donde el número de las unidades de dosis diarias
que comprende etinilestradiol es de 7, 6, 5 ó 4.

14.- Preparación según cualquiera de las
reivindicaciones 6 a 9, en donde el número de unidades
de dosis diarias que comprenden la combinación de
15 drospirenona y de etinilestradiol es 28 o un múltiplo
de 28, tal como 2-4 en particular 2 ó 3 veces 28.

15.- Preparación según la reivindicación 6,
en donde el número de unidades de dosis diaria
propuesta para la administración oral es para 2-4 de
20 preferencia 2 ó 3 veces los 28 días consecutivos,
seguido por la administración de las unidades de dosis
diarias que comprende la combinación de drospirenona y
etinilestradiol para los días consecutivos 21, 22, 23
ó 24, y enseguida la administración de las unidades de
25 dosis diaria que no contienen el agente activo o sin

36

la administración de las unidades de dosificación para los días consecutivos 7, 6, 5 ó 4.



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

- 5 16.- Uso de drospirenona combinada con etinilestradiol para la preparación de una composición farmacéutica para la inhibición de la ovulación en un mamífero, en particular un humano, la composición comprende una cantidad de drospirenona que corresponde a una dosis diaria en la administración de la composición de aproximadamente 2mg a 4mg, y que
- 10 comprende una cantidad de etinilestradiol correspondiente a una dosis diaria en la administración de la composición, de aproximadamente 0.01 a 0.05 mg y en donde la drospirenona está en forma micronizada.
- 15 17.- Uso según la reivindicación 16, en donde la drospirenona tiene un área de superficie de más de 10000 cm²/g.
- 20 18.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 16 ó 17, en donde al menos 70% de la drospirenona se disuelve de la composición dentro de los 30 minutos, como se determina mediante el Método Paleta II de USP XXIII usando agua a 37°C como el medio de disolución y a una velocidad de agitación de 50rpm.
- 25 19.- Uso según cualquiera de las

43

446

37

reivindicaciones 16 a 18, en donde la disolución de
etinilestradiol es tal que al menos el 70 % se disuelve
dentro de los 30 minutos, como se determina mediante
el Método de Paleta II de USP XXIII usando agua a
37°C., como el medio de disolución y a una velocidad
de agitación de 50rpm.



10

15

20

25



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

RESUMEN

Una composición farmacéutica compuesta por un primer agente activo, $6\beta, 7\beta; 15\beta, 16\beta$ -dimetileno- 17α -pregn-4-en-21, 17-carbolactona (drospirenona) en una cantidad correspondiente a una dosis diaria, a ser administrada con la composición, de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg, y como un segundo agente activo, 17α -etinilestradiol (etinilestradiol) en una cantidad correspondiente a una dosis diaria de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg, conjuntamente con uno o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización específica, la composición consiste de un número de unidades de dosificación diaria colocadas en una unidad de empaque, empaquetadas separadamente y separables individualmente, y proporcionadas para la administración oral durante un periodo de al menos 21 días consecutivos, comprendiendo las unidades de dosificación diaria la combinación de drospirenona y etinilestradiol. La composición puede comprender además 7 ó menos unidades de dosificación diaria que no contiene agente activo o que contienen sólo etinilestradiol.

45

448

(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE		(11) Application No. AU 2005202046 A1	
(54)	Title Pharmaceutical combination of ethinylestradiol and drospirenone for use as a contraceptive		
(51) ⁶	International Patent Classification(s) A61K 031/565 A61K 031/585 A61P 015/00		
(21)	Application No:	2005202046	(22) Application Date: 2005.05.13
(43)	Publication Date :	2005.06.09	
(43)	Publication Journal Date :	2005.06.09	
(62)	Divisional of: 780330		
(71)	Applicant(s) Schering Aktiengesellschaft		
(72)	Inventor(s) Not Given7		
(74)	Agent/Attorney Davies Collison Cave, Level 10 10 Barrack Street, Sydney, NSW, 2000		

ANEXO VII

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/IB00/01213

16

The claims defining the invention are as follows:

1. A pharmaceutical composition comprising, 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
5 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.
- 10 2. A composition according to claim 1 wherein the drospirenone is in micronized form or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.
3. A composition according to claim 1 or 2, comprising drospirenone in an amount corresponding to a daily dosage of from about 2.5 mg to about 3.5 mg, in particular about
15 3 mg.
4. A composition according to claim 1 wherein the ethinylestradiol is in micronized form or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.
- 20 5. A composition according to claim 1 or 4, comprising ethinylestradiol in an amount corresponding to a daily dosage of from about 0.015 mg to about 0.04 mg, in particular from about 0.02 mg to about 0.03 mg.
6. A composition according to any of the preceding claims, comprising an amount of
25 drospirenone corresponding to a daily dosage of from about 3.0 to about 3.5 mg and ethinylestradiol in an amount corresponding to from about 0.015 to about 0.03 mg, in particular comprising an amount of drospirenone corresponding to a daily dosage of about 3.0 mg and ethinylestradiol in an amount corresponding to a daily dosage of 0.03 mg.
- 30 7. A composition according to any of the preceding claims wherein the pharmaceutically acceptable carrier or excipient is selected so as to promote rapid dissolution of the first and second active agents.
8. A composition according to any of the preceding claims wherein at least 70% of the first
35 and second active substance are released within 30 minutes of administration thereof.

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/IB00/01213

17

47
450

9. A composition according to claim 8, wherein at least 80% of the first and second active agents are released within 20 minutes of administration thereof.
- 5 10. A pharmaceutical preparation consisting 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 a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg.
- 10 11. A preparation according to claim 10, which additionally comprises 7 or less daily dosage units containing no active agent intended for oral administration subsequent to the period of at least 21 consecutive days, the total number of daily dosage units being at least 28.
- 15 12. A preparation according to claim 10 or 11, wherein the number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol is 21, 22, 23 or 24, and wherein the number of daily dosage units containing no active agent is 7, 6, 5 or 4.
- 20 13. A preparation according to claim 10, wherein the number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol is 28, or a multiple of 28 such as 2-4, in particular 2 or 3, times 28.
14. A preparation according to claim 13, which additionally comprises a number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol of 21, 22, 23 or 24, and a number of daily dosage units containing no active agent of 7, 6, 5 or 4.
- 25 15. A preparation according to any of claims 10-14, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone and ethinylestradiol in micronized form or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.
- 30 16. A preparation according to any of claims 10-15 wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone in an amount of from about 2.5 mg to about 3.5 mg, in particular about 3 mg, and ethinylestradiol in an amount of from about 0.015 mg to about 0.04 mg, in particular from about 0.015 mg to about 0.03 mg.
- 35

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/TB00/01213

18

17. A preparation according to any of claims 10-16, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone in an amount of from about 3.0 to about 3.5 mg and ethinylestradiol in an amount corresponding to from about 0.015 to about 0.03 mg.

5

18. A pharmaceutical preparation consisting 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 28 consecutive days, wherein at least 21 of said daily dosage units comprises a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, and wherein 7 or less of said daily dosage units contain ethinylestradiol alone in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg.

19. A preparation according to claim 18, wherein the number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol is 21, 22, 23 or 24, and wherein the number of daily dosage units comprising ethinylestradiol alone is 7, 6, 5 or 4.

20. A preparation according to claim 18 or 19, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone and ethinylestradiol in micronized form or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.

21. A preparation according to any of claims 18-20, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone in an amount of from about 2.5 mg to about 3.5 mg, in particular about 3 mg, and ethinylestradiol in an amount of from about 0.015 mg to about 0.04 mg, in particular from about 0.02 mg to about 0.03 mg.

22. A preparation according to any of claims 18-21, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone in an amount of from about 3.0 to about 3.5 mg and ethinylestradiol in an amount corresponding to from about 0.015 to about 0.03 mg.

30

23. A method of inhibiting ovulation in a mammal, in particular a human, comprising administering, to said mammal, drospirenone in an amount in the range of from about 2 mg to about 4 mg of per day, together with ethinylestradiol in an amount of from about 0.01 mg to about 0.05 mg per day, said amounts being effective to inhibit ovulation in said mammal.

35

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/IB00/01213

19

49
452

24. A method according to claim 23, wherein the amount of drospirenone is in the range of from about 2.5 mg to about 3.5 mg, in particular about 3 mg of drospirenone per day.

5 25. A method according to claim 23, wherein the amount of ethinylestradiol is from about 0.015 mg to about 0.04 mg, in particular from about 0.015 to about 0.03 mg per day.

26. A method of preventing or treating androgen-induced disorders in a female mammal, in particular a female human, comprising administering, to said mammal, an amount of
10 drospirenone in the range of from about 2 mg to about 4 mg per day, together with an amount of ethinylestradiol of from about 0.01 mg to about 0.05 mg per day, said amounts being effective to prevent or treat androgen-induced disorders in said mammal.

27. A method according to claim 26, wherein the androgen-induced disorder is acne.
15

28. A method of inhibiting ovulation in a mammal, in particular a human, comprising administering, to said mammal, on each day of at least 21 consecutive days, a daily dosage unit comprising a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, followed
20 by administering, on each day of 7 or less consecutive days, a daily dosage unit containing no active agent, or alternatively administering no daily dosage units for 7 or less consecutive days.

29. A method according to claim 28, wherein the daily dosage units comprising the
25 combination of drospirenone and ethinylestradiol are administered for 21, 22, 23 or 24 consecutive days, and wherein no daily dosage units or daily dosage units containing no active agent are administered for 7, 6, 5 or 4 consecutive days.

30. A method according to claim 28, wherein the daily dosage units comprising the
30 combination of drospirenone and ethinylestradiol are administered for 28 consecutive days.

31. A method according to claim 28, wherein the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol are administered for 2-4, preferably 2 or
35 3, times 28 consecutive days, followed by administration of the daily dosage units

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/IB00/01213

20

453

comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol for 21 consecutive days and subsequently administration of the daily dosage units containing no active agent, or alternatively no daily dosage units, for 7 consecutive days.

- 5 32. A method of inhibiting ovulation in a mammal, in particular a human, comprising administering, to said mammal, on each day of at least 21 consecutive days, a daily dosage unit comprising a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, followed by administering, on each day of 7 or less consecutive days, a daily dosage unit
- 10 containing ethinylestradiol alone in an amount of from about 0.01 mg to about 0.05 mg.

33. A method according to claim 32, wherein the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol are administered for 21, 22, 23 or 24 consecutive days, and wherein the daily dosage units comprising ethinylestradiol alone
- 15 are administered for 7, 6, 5 or 4 consecutive days.

34. A method according to claim 32, wherein the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol are administered for 2-4, preferably 2 or 3, times 28 consecutive days, followed by administration of the daily dosage units
- 20 comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol for 21 consecutive days and subsequently administration of the daily dosage units comprising ethinylestradiol alone for 7 consecutive days.

35. A method of promoting rapid dissolution of drospirenone from a unit dosage form on
- 25 oral administration, the method comprising providing drospirenone in micronized form in said unit dosage form, or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier in admixture with one or more pharmaceutically acceptable excipients that promote dissolution of the drospirenone.

- 30 36. Use of drospirenone combined with ethinylestradiol for preparing a pharmaceutical preparation for the inhibition of ovulation in a mammal, in particular a human, the composition comprising an amount of drospirenone corresponding to a daily dosage, on administration of the composition, of from about 2 mg to about 4 mg, and comprising an amount of ethinylestradiol corresponding to a daily dosage, on administration of the
- 35 composition, of from about 0.01 to about 0.05 mg.

37

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/IB00/01213

21

454

37. Use according to claim 36, wherein the drospirenone is in micronized form, or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.

5 38. Use according to claim 36, wherein the amount of drospirenone corresponds to a daily dosage of from about 2.5 mg to about 3.5 mg, in particular about 3.0 mg.

39. Use according to claim 36, wherein the amount of ethinylestradiol corresponds to a daily dosage of from about 0.015 mg to about 0.04 mg, in particular from about 0.02 mg to
10 about 0.03 mg.

40. Use according to claim 36, wherein the ethinylestradiol is in micronized form, or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.

15 41. Use according to claim 36 for the prevention or treatment of androgen-induced disorders in a female mammal, in particular a female human.

42. Use according to claim 41, wherein the androgen-induced disorder is acne.

20 43. Use of a combination of drospirenone and ethinylestradiol for preparing a pharmaceutical preparation for the inhibition of ovulation in a mammal, in particular a human, the preparation being in the form 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
25 units each comprises a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg.

44. Use according to claim 43, wherein the preparation further comprises 7 or less daily dosage units containing no active agent, the total number of daily dosage units being at
30 least 28.

45. Use of a combination of drospirenone and ethinylestradiol for preparing a pharmaceutical preparation for the inhibition of ovulation in a mammal, in particular a human, the preparation being in the form of a number of separately packaged and
35 individually removable daily dosage units placed in a packaging unit and intended for oral

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/IB00/01213

22

administration for a period of at least 28 consecutive days, wherein at least 21 of said daily dosage units each comprises a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount of from about 0.01 to about 0.05 mg, said packaging unit further comprising 7 or less daily dosage units comprising

5 ethinylestradiol alone in an amount of from about 0.01 mg to about 0.05 mg.

DATED this 11th day of May, 2005

SCHERING AG

by its Patent Attorneys

DAVIES COLLISON CAVE

Informe correspondiente al Examen Preliminar Internacional
emitido por la Oficina Internacional para la solicitud No.
PCT/IB00/01213 (conforme al Artículo 36 y a la Norma 70 PCT)

Fecha de presentación de la solicitud internacional:

31.08.2000

Fecha de prioridad de la solicitud: 31.08.1999

Examinador a cargo: Ansaldo, M

Fecha de conclusión de este informe: 29.11.2001

Bases para el informe:

El presente informe se basa en la siguiente documentación:

- páginas de la descripción: 1-15 en su versión original
- reivindicaciones: 1-40 según la versión presentada el 06/11/2001 con el escrito del 06/11/2001
- dibujos: 1/5-5/5 en su versión original

En su informe, la autoridad competente se ha manifestado respecto de los siguientes items (ver argumentos en las hojas adjuntas al informe):

III. No existe opinión formada respecto de la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial (en hoja aparte)

1. El solicitante es conciente de que el examen de búsqueda fue realizado para aquellas partes de la solicitud que son claras y se encuentran sustentadas en base a lo establecido por el Art. 6 PCT, y están descritas conforme a lo dispuesto por el Art. 5 PCT.

La sección examinadora coincide con las objeciones elevadas por la sección de búsquedas en lo que se refiere a la búsqueda parcial conforme al Art. 6 PCT (véase sección VII) para las reivindicaciones originales 7 - 9 (que corresponden a las nuevas reivindicaciones 6, 7)

Dado que no se ha emitido un examen de búsqueda internacional para las reivindicaciones 6, 7 de la presente solicitud, dichas reivindicaciones no ameritan ser objeto de un Examen Preliminar Internacional (Norma 66.1(e) PCT).

2. Esta autoridad considera que el objeto de las reivindicaciones 19-31 se encuentra abarcado por las disposiciones de la Norma 67.1(iv)PCT. Por consiguiente, no se emitirá opinión alguna respecto de la aplicación industrial del objeto de dichas reivindicaciones (artículo 34(4)(a)(i)PCT).

V. Manifestación argumentada conforme al Art. 35(2) respecto de la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial; documentos citados y explicaciones que avalan dicha manifestación

1. Manifestación:

Novedad	Sí: reivindicaciones 1-5,8-18,31-37
	No: reivindicaciones 19-30, 38-40
Actividad inventiva	Si: reivindicaciones 1-5,8-18,31-37
	No: reivindicaciones 19-30, 38-40

Aplicación Si: reivindicaciones 1-18, 32-40
industrial No:

2. Citas y explicaciones (en hoja aparte)

En la presente manifestación se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 95 26730 A (SCHERING AG; LACHNIT URSULA (DE);
DUESTERBERG BERND (DE); SPONA (JU); 12 de octubre de
1995

D4: WO 98 04269 A (AMERICAN HOME PROD.); 5 de febrero de
1998

D6: OELKERS W.K.H.: "Effects of estrogen and
progestogens on the reninaldosterone system and
blood pressure"; STEROIDS: STRUCTURE, FUNKTION AND
REGULATION, US, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW
YORK, NY, vol. 61, no. 4, 1^{ro} de abril de 1996,
Páginas 166-171

D7: OELKERS W. ET. AL.: "Effects of a new oral
contraceptive..."; JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY
AND METABOLISM, US, NEW YORK, NY, vol.8, no. 6,
1^{ro} de junio de 1995, páginas 1816-1821

2.1. La presente solicitud se refiere a una composición y a
una preparación que contienen un gestágeno tal como la
drospirenona (DRSP) y un estrógeno tal como el etini-
lestradiol (EE), en las cuales ambos componentes se

encuentran en forma micronizada o pulverizados desde una solución sobre partículas de un soporte inerte.

También se refiere al uso de la composición de EE/DRSP y a un método para inhibir la ovulación en un mamífero y para el tratamiento de los trastornos inducidos por andrógenos en un mamífero de sexo femenino, tal como el acné.

2.2. La reivindicación 31 se refiere a un método para promover la disolución rápida de la drospirenona, proporcionando dicha drospirenona en forma micronizada o pulverizada desde una solución sobre partículas de un soporte inerte.

3.1 El objeto de **las reivindicaciones 19-30, 38-40**, que no se refiere a EE/DRSP en forma micronizada, **no parece ser novedoso** según el artículo 33 (1) PCT, pues los documentos D1 (reivindicaciones 1-4, ejemplo 1), D4 (pág. 9, l. 20-25; reivindicaciones 3, 5, 18-23, 29), D5 (reivindicaciones 6-10, 18, 19, 21, 27-29, 37-39; ejemplos 1-3), D6 (pág. 170, l. 25-30; tabla 1), D7 (p. 1817, col. iz., l. 12-13) divulgan el uso como anticonceptivo (inhibición de la ovulación en un mamífero) de la DRSP (3 mg) combinada con EE (0,01-0,05) en las mismas dosis diarias y siguiendo el mismo esquema de administración que en la presente solicitud de patente.

3.2 Además, el objeto de las reivindicaciones 19-30, 38-40 carecería de nivel inventivo (artículo 33(3) PCT), pues el problema principal - es decir, la necesidad de proveer un inhibidor de la ovulación que brinde una alta confiabilidad anticonceptiva, un bajo desarrollo foli- cular y un control satisfactorio del ciclo con poco o ningún sangrado intermenstrual mediante la combinación de niveles de dosificación mínimos de DRSP y EE - ya ha sido exitosamente resuelto en los documentos D1, D4, D5 (véanse los resúmenes) mediante el uso de la misma combinación de hormonas en dosis exactamente iguales y con esquemas edénticos de administración.

4. Las reivindicaciones 1-5, 8-18, 31-37 parecen ser **novedo- sas** según el artículo 33 (1) PCT, pues el arte previo no divulga explícitamente el uso de DRSP y EE en forma mi- cronizada para el tratamiento de los trastornos induci- dos por andrógenos, tales como el acné.

5. El problema que pretende resolver el presente invento puede ser presentado de la siguiente manera:

la baja solubilidad, la isomerización y la alta veloci- dad de hidrólisis y, por ende, la inactivación y baja biodisponibilidad de la DRSP.

6.1. En la presente solicitud, la biodisponibilidad alta de drospirenona se alcanza a pesar de su baja solubilidad y su ausencia de estabilidad en soluciones acuosas

usando drospirenona en forma micronizada (véase el ejemplo 4).

- 6.2. Por consiguiente, el objeto de las reivindicaciones 1-5, 8-18, 31-37 también parece ser inventivo (Artículo 33 (3) PCT), pues la solución del problema de la baja biodisponibilidad de la drospirenona mediante el empleo de drospirenona micronizada no parece haber sido obvia para el técnico en la materia, debido a la inestabilidad conocida de la drospirenona y al incremento esperado en su velocidad de degradación, ni ha sido sugerida en el arte previo citado.
7. Para evaluar las presentes reivindicaciones 19-31 respecto de su aplicación industrial no existe un criterio único entre los estados parte PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, La Oficina Europea de Patentes no reconoce aplicación industrial para el objeto de reivindicaciones dirigidas a un método anticonceptivo que debe ser aplicado en la esfera personal y privada de un ser humano.

VIII. Ciertas observaciones respecto de la solicitud internacional (en hoja aparte):

Las reivindicaciones 6 y 7 no cumple con los requisitos establecidos en el artículo 6 PCT en cuanto a que la materia

7 59
462

que se pretende proteger no se encuentra claramente definida.

Las reivindicaciones 6 y 7 se refieren a soportes/excipientes que se definen tomando como referencia una característica o propiedad deseada, o sea el hecho de "promover la disolución rápida", sin definir la naturaleza química de dichos soportes/excipientes. Además, estas reivindicaciones pretenden definir el objeto en términos del resultado que se quiere obtener, lo cual equivale solamente a manifestar el problema en cuestión. Se deberían agregar las características técnicas - es decir, la naturaleza química de los soportes/excipientes - necesarias para alcanzar este resultado.

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol 80, 1816-1821,
Copyright © 1995 by Endocrine Society

ARTICLES

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

W Oelkers, JM Foidart, N Dombrovicz, A Welter and
R Heithecker

Division of Endocrinology, Klinikum Benjamin Franklin (Steglitz),
Freie Universitat, Berlin, Germany.

Combined hormonal oral contraceptives (OCs) may lead to a mild rise in blood pressure and body weight. In rare instances, large increments in blood pressure are measured. We investigated the effect of a combination of ethinyl estradiol (EE) plus a progestogen with antimineralocorticoid, i.e. natriuretic, properties

[Drospirenone (DRSP)] on body weight, blood pressure, the renin-aldosterone system, atrial natriuretic factor, plasma lipids, and glucose tolerance. It is anticipated that this will lead to the development of an OC that does not raise body weight or blood pressure. Four groups of 20 women each received 30 micrograms EE plus 3 mg DRSP (group A), 20 micrograms EE plus 3 mg DRSP (group B), 15 micrograms EE plus 3 mg DRSP (group C), and, as a control OC, 30 micrograms EE plus 150 micrograms levonorgestrel (Microgynon, Schering; group D) for 6 months. During the OC-free control cycles before and after treatment and throughout treatment, the target parameters were measured. Between the pretreatment cycle and the sixth treatment cycle, mean body weight fell by 0.8 to 1.7 kg in groups A, B, and C ($P < 0.05$ vs. D), whereas it rose by 0.7 kg in group D. Systolic and diastolic blood pressures fell by 1-4 mm Hg in groups A, B, and C (significant for A and C vs. D) and increased by 1-2 mm Hg in group D. Renin substrate rose equally in all groups ($P < 0.05$), whereas PRA and plasma aldosterone rose significantly only in the DRSP groups, presumably due to sodium loss. In the DRSP groups, high density lipoprotein cholesterol rose ($P < 0.05$), in contrast to group D. Low density

This Article

- ▶ [Full Text \(PDF\)](#)
- ▶ [Submit a related Letter to the Editor](#)
- ▶ [Purchase Article](#)
- ▶ [View Shopping Cart](#)
- ▶ [Alert me when this article is cited](#)
- ▶ [Alert me when eLetters are posted](#)
- ▶ [Alert me if a correction is posted](#)
- ▶ [Citation Map](#)

Services

- ▶ [Email this article to a friend](#)
- ▶ [Similar articles in this journal](#)
- ▶ [Similar articles in PubMed](#)
- ▶ [Alert me to new issues of the journal](#)
- ▶ [Download to citation manager](#)
- ▶ [Cited by other online articles](#)
- ▶ [Request Copyright Permission](#)

Google Scholar

- ▶ [Articles by Oelkers, W.](#)
- ▶ [Articles by Heithecker, R.](#)
- ▶ [Articles citing this Article](#)

PubMed

- ▶ [PubMed Citation](#)
- ▶ [Articles by Oelkers, W.](#)
- ▶ [Articles by Heithecker, R.](#)

lipoprotein cholesterol fell slightly ($P > 0.05$), whereas triglyceride levels showed a stronger increase in the DRSP groups ($P < 0.05$) than in group D. All groups attained good cycle control; group A had the best. Side-effects were minimal. To our knowledge, this is the first report on a combined OC that leads to a small decrease in body weight and blood pressure. It may be especially beneficial for women susceptible for a gain in weight and a rise in blood pressure.

This article has been cited by other articles: ([Search Google Scholar for Other Citing Articles](#))



HUMAN REPRODUCTION

► HOME

I. Milsom, I. Lete, A. Bjertnaes, K. Rokstad, I. Lindh, C.J. Gruber, M.H. Birkhauser, E. Aubeny, T. Knudsen, and C. Bastianelli

Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 {micro}g ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone

Hum. Reprod., September 1, 2006; 21(9): 2304 - 2311.

[[Abstract](#)] [[Full Text](#)] [[PDF](#)]



The Journal of Clinical Pharmacology

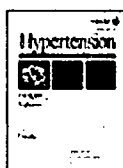
► HOME

R. Schurmann, H. Blode, N. Benda, M. Cronin, and A. Kufner

Effect of drospirenone on serum potassium and drospirenone pharmacokinetics in women with normal or impaired renal function.

J. Clin. Pharmacol., August 1, 2006; 46(8): 867 - 875.

[[Abstract](#)] [[Full Text](#)] [[PDF](#)]



Hypertension

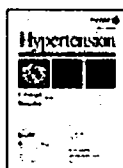
► HOME

W. B. White, V. Hanes, V. Chauhan, and B. Pitt

Effects of a New Hormone Therapy, Drospirenone and 17-{beta}-Estradiol, in Postmenopausal Women With Hypertension

Hypertension, August 1, 2006; 48(2): 246 - 253.

[[Abstract](#)] [[Full Text](#)] [[PDF](#)]



Hypertension

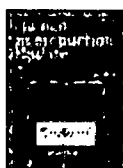
► HOME

D. A. Sica

Drospirenone: An Antihypertensive in Waiting

Hypertension, August 1, 2006; 48(2): 205 - 206.

[[Full Text](#)] [[PDF](#)]



HUMAN REPRODUCTION UPDATE

► HOME

R. Sitruk-Ware

New progestagens for contraceptive use

Hum. Reprod. Update, March 1, 2006; 12(2): 169 - 178.

[[Abstract](#)] [[Full Text](#)] [[PDF](#)]



Circulation

► HOME

W. B. White, B. Pitt, R. A. Preston, and V. Hanes

Antihypertensive Effects of Drospirenone With 17{beta}-Estradiol, a Novel Hormone Treatment in Postmenopausal Women With Stage 1 Hypertension

Circulation, September 27, 2005; 112(13): 1979 - 1984.

[\[Abstract\]](#) [\[Full Text\]](#) [\[PDF\]](#)



THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

► HOME

M. Guido, D. Romualdi, M. Giuliani, R. Suriano, L. Selvaggi, R. Apa, and A. Lanzone

Drospirenone for the Treatment of Hirsute Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Clinical, Endocrinological, Metabolic Pilot Study

J. Clin. Endocrinol. Metab., June 1, 2004; 89(6): 2817 - 2823.

[\[Abstract\]](#) [\[Full Text\]](#) [\[PDF\]](#)



OBSTETRICS & GYNECOLOGY

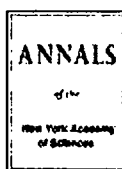
► HOME

M. F. Gallo, D. A. Grimes, K. F. Schulz, and F. M. Helmerhorst

Combination Estrogen-Progestin Contraceptives and Body Weight: Systematic Review of Randomized Controlled Trials

Obstet. Gynecol., February 1, 2004; 103(2): 359 - 373.

[\[Abstract\]](#) [\[Full Text\]](#) [\[PDF\]](#)



ANNALS of the New York Academy of Sciences

► HOME

H. P. G. SCHNEIDER

Androgens and Antiandrogens

Ann. N.Y. Acad. Sci., November 1, 2003; 997(1): 292 - 306.

[\[Abstract\]](#) [\[Full Text\]](#) [\[PDF\]](#)



Journal of Pharmacy Practice

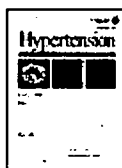
► HOME

E. C. Raney and J. Methot

Recent Advances in Hormonal and Barrier Contraception

Journal of Pharmacy Practice, June 1, 2003; 16(3): 209 - 217.

[\[Abstract\]](#) [\[PDF\]](#)



Hypertension

► HOME

J. Ribstein, J.-M. Halimi, G. du Cailar, and A. Mimran

Renal Characteristics and Effect of Angiotensin Suppression in Oral Contraceptive Users

Hypertension, January 1, 1999; 33(1): 90 - 95.

[\[Abstract\]](#) [\[Full Text\]](#) [\[PDF\]](#)

467

[HOME](#) [HELP](#) [FEEDBACK](#) [SUBSCRIPTIONS](#) [ARCHIVE](#) [SEARCH](#) [TABLE OF CONTENTS](#)

[Endocrinology](#)

[Endocrine Reviews](#)

[J. Clin. End. & Metab.](#)

[Molecular Endocrinology](#)

[Recent Prog. Horm. Res.](#)

[All Endocrine Journals](#)

Copyright © 1995 by The Endocrine Society

468

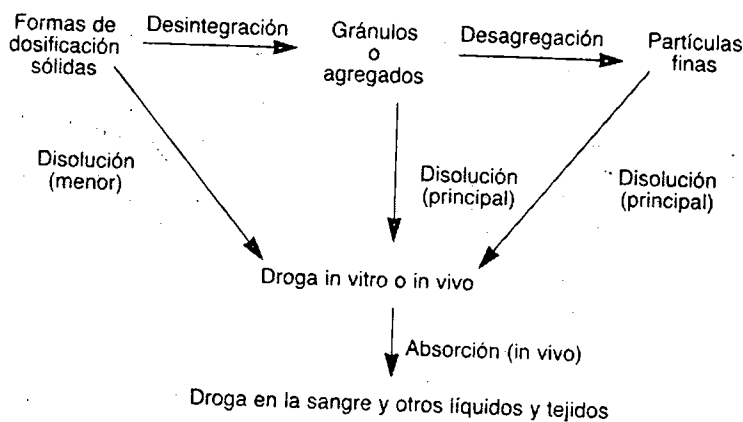


Fig. 34-3. Diagrama "esquemático" de Wagner que ilustra los procesos involucrados en la disolución de preparados sólidos.

por lo tanto no existen problemas en cuanto a la capacidad de humidificación del preparado (si bien pueden existir en cuanto a los polvos en su interior).

Una vez que el preparado sólido se ha desintegrado en gránulos o agregados, las características de penetración desempeñan un papel primario en el proceso de desagregación. Los lubricantes hidrofóbicos, como el talco y el estearato de magnesio, muy a menudo empleados en la preparación de comprimidos y cápsulas, enlentecen la velocidad de penetración y por lo tanto el proceso de desagregación. El gran tamaño de los poros facilita la penetración pero si es demasiado grande puede inhibir la penetración por disminución de la presión interna causada por la hinchazón del desintegrante.

Una vez que se produce la desagregación y disolución, las partículas de la droga quedan expuestas al medio de disolución y la disolución tiene lugar como se ha comentado en la sección sobre Teoría de la película. En la figura 34-4² se presenta gráficamente el modelo propuesto por Carstensen.

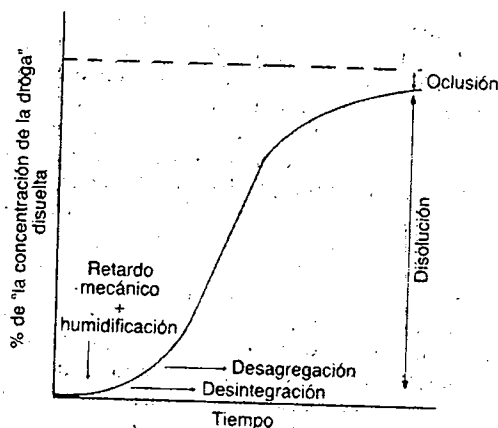


Fig. 34-4. Curva de disolución con forma de S de formas de dosificación sólida.²

Correlación entre desintegración y disolución

La estrecha correlación entre la desintegración y la disolución ha sido estudiada por muchos investigadores. Ambos procesos presentan curvas con forma de "S" y se sugirió una función de tipo probit o weibul para explicar los datos. Sin embargo, en general la desintegración ha resultado ser un mal indicador de la biodisponibilidad debido a la turbulenta agitación mantenida durante la prueba. Se ha hallado que otros varios factores como la solubilidad, el tamaño de las partículas y la estructura cristalina, entre otros, afectan la disolución de la sustancia pero no tienen importancia en cuanto a la desintegración.

Factores que afectan la velocidad de disolución

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 la droga

Efecto de la solubilidad sobre la disolución. Las propiedades fisicoquímicas de la droga desempeñan un papel primario en el control de su disolución a partir del preparado. La ecuación de Noyes y Whitney modificada, como se expresa en la ecuación 3, muestra que la solubilidad acuosa de la droga es el principal factor que determina su velocidad de disolución. Algunos estudios demostraron que los datos de solubilidad de las drogas podrían usarse como un grosero índice predictivo de la posibilidad de cualquier problema futuro con la biodisponibilidad, un factor que debe ser tenido en cuenta en la concepción del preparado.

Otros factores que afectan la velocidad de disolución incluyen el tamaño de las partículas; el este-

do en
hidra
jos; a
aditiv
Otras
cosid
yen a
culac
hallas
droga
lucio
El
soluc
entre
de di
ta co
pued
por t
las. E
cidad
micr
bles
micr
ta al
cidad
D
yor
pués
simi
sulfa
del d
prep
(50
los
800
las d
velo
barb
N
men
gara
de d
supé
diso
es d
solu
C
drog
indi
caci
te n
prop
dens
C
man
vés
(c)
mita
es i
real

FARMACIA REMINGTON
Toma I 199 edición
Publicación 1998

469

Al cristallino como el polimorfismo y el estado de hidratación, la solvatación, la formación de complejos, así como las sustancias tensioactivas y otros aditivos reactivos (ácidos, bases, buffers, etc.). Otras propiedades físicas como la densidad, la viscosidad y la capacidad de humidificación contribuyen a los problemas generales de disolución de formulación, flotación y aglomeración. También se ha hallado que las características de absorción de las drogas tienen un efecto significativo sobre la disolución de ciertas drogas.

Efecto del tamaño de las partículas sobre la disolución. La ecuación 3 muestra una relación directa entre el área de superficie de la droga y su velocidad de disolución. Dado que el área de superficie aumenta con la disminución del tamaño de las partículas, se logran 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.

Diversos investigadores han demostrado una mayor velocidad de absorción de la griseofulvina después de la micronización. Se han informado efectos similares con el cloramfenicol, las tetraciclinas, la sulfadiazina y el acetato de noretisterona. En el caso del cloramfenicol los estudios demostraron que los preparados que contenían partículas más pequeñas (50 a 200 μm) eran absorbidos más rápidamente que los preparados con partículas más grandes (400 a 800 μm). En la figura 34-5³ se presenta el efecto de las diferencias del tamaño de las partículas sobre la velocidad de disolución de la fenacetina y el fenobarbital.

No obstante, debe reconocerse que el simple aumento del área de superficie de la droga no siempre garantiza un aumento equivalente de la velocidad de disolución. Más bien, es el aumento del área de superficie efectiva o el área expuesta al medio de disolución y no el área de superficie absoluta lo que es directamente proporcional a la velocidad de disolución.

Otras propiedades físicas de las partículas de droga además del tamaño también afecta en forma indirecta el área de superficie efectiva por modificación de la velocidad de deslizamiento del solvente nuevo que entra en contacto con el sólido. Estas propiedades incluyen la forma de las partículas y la densidad.

Otro mecanismo por el cual la reducción del tamaño de las partículas mejora la disolución es a través del incremento de la solubilidad de la droga (c_s). Debe señalarse que la ecuación 3 tiene una limitación inherente por cuanto da por cierto que c_s es independiente del tamaño de las partículas. En realidad, la c_s y el área de superficie pueden corre-

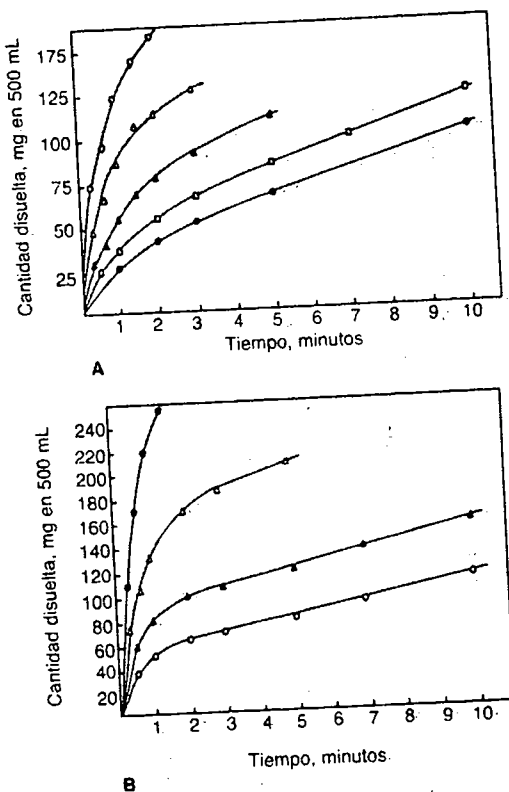


Fig. 34-5. Efecto del tamaño de las partículas sobre la velocidad de disolución de drogas de preparados sólidos. A. Clave: (fenacetina) O tamaño de las partículas: 0,11-0,15 mm; Δ tamaño de las partículas: 0,15-0,21 mm; ▲ tamaño de las partículas: 0,21-0,30 mm; □ tamaño de las partículas: 0,30-0,50 mm; ● tamaño de las partículas: 0,50-0,71 mm. B. Clave: fenobarbital ● tamaño de las partículas: 0,07-0,15 mm; Δ tamaño de las partículas: 0,15-0,25 mm; ▲ tamaño de las partículas: 0,25-0,42 mm; ○ tamaño de las partículas: 0,42-0,71 mm.

lacionarse por medio de la ecuación de Ostwald-Freundlich

$$\ln S = \frac{2M\gamma}{\rho RT} \cdot \frac{1}{r} = \frac{\alpha}{r} \quad (10)$$

donde M es el peso molecular, ρ es la densidad, γ es la tensión interfacial o la energía libre de superficie del sólido, r es el radio de la partícula y T es la temperatura.

De la ecuación 10

$$S = S_\infty \cdot e^{\frac{\alpha}{r}} \quad (11)$$

La ecuación muestra que la solubilidad es inversamente proporcional al radio de las partículas. Por tanto, S podría considerarse como la solubilidad de las micropartículas y S_∞ como la solubilidad de las macropartículas. Sin embargo, es obvio que

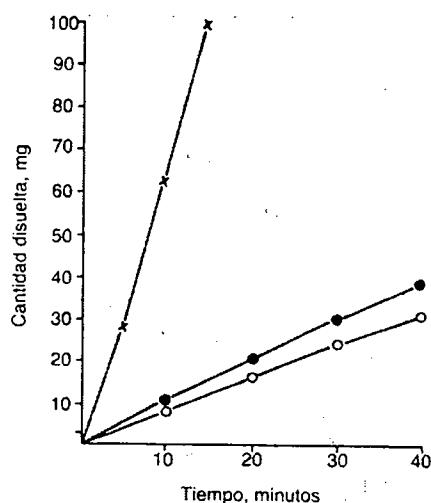


Fig. 34-6. Efecto del contenido de almidón sobre la velocidad de disolución. Clave: ○, 5%; ●, 10%; ×, 20% de almidón en los gránulos.

el radio de las partículas debe ser reducido a un micronivel antes de que pueda producirse un cambio de la solubilidad. Esta reducción extrema del tamaño de las partículas no siempre puede lograrse por medio del molido usual o incluso procedimientos de micronización y por lo tanto se han aconsejado otros métodos. Uno de éstos involucra la formación de una *solución sólida* o *dispersión molecular* en la cual las moléculas de la droga escasamente soluble son dispersadas intersticialmente en una droga hidrosoluble o reemplazadas en su retículo cristalino. Otra técnica que también produce partículas pequeñas pero todavía más grandes que las producidas por la solución sólida, es por medio de la dispersión de la droga en un transportador soluble como una solución de polivinilpirrolidona (PVP). Estas técnicas se emplean a menudo para el incremento de la velocidad de disolución de drogas insolubles.

Efecto del estado cristalino de la droga sobre la disolución. Se ha demostrado que las características de fase sólida de las drogas, como la amorficidad, la cristalinidad, el estado de hidratación y la estructura polimórfica, tienen una influencia significativa sobre la velocidad de disolución. Por ejemplo, se ha demostrado que la forma amorfa de la novobiocina tiene una mayor solubilidad y mayor velocidad de disolución que la forma cristalina. Estudios a nivel sanguíneo confirmaron estos datos por cuanto la administración de la forma amorfa dio como resultado una concentración 3 a 4 veces mayor que la obtenida con la administración de la forma cristalina. Se han demostrado diferencias similares en el caso de la griseofulvina, el fenobarbital, el acetato de cortisona y el cloramfenicol.

Factores que se relacionan con la forma de dosificación sólida

Los efectos de diversos factores relacionados con los preparados y su procesamiento sobre la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de los ingredientes activos de comprimidos y cápsulas han sido bien documentados por diversos investigadores desde comienzos de la década de 1960. Si bien la magnitud y el significado de estos efectos deben ser determinados en forma individual para cada comprimido o cápsula, el siguiente comentario de hallazgos pasados y actuales ciertamente puede servir como guía para el científico farmacéutico, en especial durante los estadios iniciales de la concepción de preparados y el desarrollo de productos.

Efecto de factores del preparado sobre la velocidad de disolución de los comprimidos. Se ha demostrado que la velocidad de disolución de una droga pura puede ser alterada en forma significativa cuando se mezcla con diversos adyuvantes durante el proceso de elaboración de preparados sólidos. Estos adyuvantes se agregan para satisfacer ciertas funciones farmacéuticas como diluyentes (rellenos), tinturas, fijadores, agentes de granulación, desintegrantes y lubricantes. Se ha hallado que comprimidos y cápsulas genéricamente idénticas elaboradas por laboratorios farmacéuticos diferentes exhiben diferencias significativas de las velocidades de disolución de sus ingredientes activos. En ciertos casos, diversos estudios demostraron que las malas formulaciones de comprimidos y cápsulas causan una marcada reducción de la biodisponibilidad y una alteración de la respuesta clínica. Estos hallazgos durante la década de 1960, en especial en el caso de la digoxina y la tolbutamida, así como del cloramfenicol y el HCl de tetraciclina (todas drogas de importancia vital), fueron los factores desencadenantes que urgieron a las entidades reguladoras de drogas y a las autoridades redactoras de compendios a instituir la prueba de disolución como un requerimiento legal para la mayoría de los preparados sólidos.

Diluyentes y desintegrantes. Levy, en 1963, estudió el efecto del almidón, el diluyente utilizado con más frecuencia, sobre la velocidad de disolución de comprimidos de ácido salicílico elaborados por medio del proceso seco de doble compresión (fig. 34-6). El aumento del contenido de almidón del 5 al 20% dio como resultado un aumento notable de la velocidad de disolución (de casi tres veces). Esto fue atribuido a una desintegración mejor y más completa. Sin embargo, más adelante Finholt sugirió que los cristales de las drogas hidrófobas adquieren una capa superficial de finas partículas de almidón que imparte una propiedad hidrófila al preparado granular y así aumenta el área de superficie efectiva y la velocidad de disolución.

Efecto de los fijadores y agentes de granulación sobre la disolución. Las diferencias en los fijadores utilizados para los comprimidos de tolbutámi-

da dieron como resultado ción variables y diferencia mientes observados clínic demostrado que la granu velocidades de disolución solubles por medio de la a hidrófilas a la superficie Finholt han demostrado q nobarbitol granulados q solvían mucho más rápid humano que las preparada de sodio o polietilenglico rieron que la gelatina imp las a la superficie. hidrófc que el polietilenglico fo solubilidad y la carboxime vertida en su forma de aci jo pH del jugo gástrico (f

Efecto de los lubrica Levy y Guntow investig tes tipos de lubricantes sc ción de comprimidos de que el estearato de mag fobo, tiende a retardar la los comprimidos de ácid lubricante activo de supe sulfato de sodio, increme ción en forma significati el mecanismo del retard cantes hidrófobos como estearato de aluminio, el ducen el área de interfase modificación de las car los comprimidos lo cual minución de su capacida longación de su tiempo c ción del área de interfase el solvente. Por otra part mentador del lauril sulfa a un aumento del pH del ácido débil escasamente humidificación y mejor los comprimidos y grán disminución de la tensio ficie sólida y el solvent sulfato de sodio sea un fue considerado un fact velocidad de disolución halló que el estearato de soluble, tenía un efecto de disolución.

Efectos de los factores sobre las velocidades de disolución

Los muchos factores de en la elaboración de los mamente sobre las velo ingredientes activos. El maño, la densidad, el edad de los gránulos as sión utilizada en el proc

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
J. Ian Raisbeck Llinas
Apoderado
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Oficio N° 00-814

REFERENCIA	Radicación	00 65489
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	006

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 65489, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

Para el presente estudio técnico se tuvieron en cuenta los siguientes documentos:

- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud de los folios 9 a 10 y 11 a 21 respectivamente.
- Los ejemplos particulares de la invención de los folios 21 a 27 y las ilustraciones y gráficos de los folios 38 a 41.
- Las cláusulas 1 a 45 del capítulo reivindicatorio de la solicitud que se encuentran en los folios 28 a 37.
- El examen primero de forma de la solicitud que corresponde a los folios 53 a 55.
- Copia de las solicitudes originales mediante las cuales se reivindica prioridad Europea 99202826.6 de 31/08/1999 en los folios 57 a 73 junto con su traducción correspondientes en los folios 74 a 85.
- El memorial allegado a esta Dependencia en la fecha 19/09/2003 que contiene un nuevo capítulo reivindicatorio como sustitutivo del presentado con anterioridad y que cuenta con 42 cláusulas, en los folios 111 a 121.
- El memorial de fecha 10/08/2004 que presenta la modificación y sustitución del capítulo reivindicatorio allegado con anterioridad. El capítulo reivindicatorio cuenta con 42 cláusulas presentes en los folios 127 a 137.
- El primer examen de fondo efectuado a la solicitud a la luz del artículo 45 de la Decisión 486 No. 1408 que se encuentra en los folios 263 a 271.
- El memorial de fecha 06/07/2005 que presenta el cambio de apoderado de la sociedad solicitante y sustitución de poder que se encuentra en los folios 383 a 390.
- La solicitud de traslado de memorial del expediente 00 20444 al expediente en estudio allegada mediante memorial de fecha 14/08/2006 y que se encuentra en los folios 401 y 402.

- El memorial de respuesta para el cual se efectuó la solicitud de traslado que se encuentra en los folios 403 a 463 y que fue allegado en la fecha 31/01/2006.
- El nuevo capítulo reivindicatorio allegado mediante memorial de fecha 31/01/2006 que se encuentra en los folios 417 y 418 y reemplaza en su totalidad el capítulo inicialmente presentado.

2. OBJETO DE LA INVENCION:

La solicitud hace referencia a ***“Una composición farmacéutica para ser usada como anticonceptivo”***.

• 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.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/₄₀ // 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-, 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 tolerance, and lipid metabolism”	1995
D4	Artículo 2	“Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size”	October 1989

4. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"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"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

4.1 Evaluación del NIVEL INVENTIVO:

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

Teniendo en cuenta que el nivel inventivo de la presente invención estriba en el hecho de combinar dos principios farmacológicamente activos y en la aplicación de técnicas para disminuir el tamaño de partícula de las sustancias activas asociadas, 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".

Resulta evidente que la 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.

- 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.

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, responde al requisito de novedad, no hacen lo propio con el requisito de altura inventiva.

Las asociaciones en mención se derivan en 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.

Por otro lado, si se combina 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.

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 presentes en el sistema de entrega.

También, la bibliografía básica utilizada en el estudio de los fenómenos farmacotécnicos señala que un mecanismo eficaz para acelerar la disolución de un fármaco consiste en la reducción del tamaño de materiales sólidos por pulverización, micronización, nanoparticularización, etc.

Dichas técnicas 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 biodisponibilidad¹.

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 reclamar 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 artículos científicos que evidencian el amplio conocimiento que sobre la mezcla contraceptiva Drospirenona – etinilestradiol ya se tenía al momento de la solicitud en comento. También es rescatable 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.

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:

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.

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

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 25 ENE 2007

CONCEPTO TÉCNICO Número 054	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
--------------------------------	-------------------------------------

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

477

Re: Expediente No. 00.065.489

**Solicitud de patente titulada: "UNA COMPOSICIÓN FARMACEUTICA
PARA SER USADA COMO AGENTE ANTICONCEPTIVO"
Solicitante: SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT.**

CORRECCIÓN SOBRE RADICACIÓN DE CONTESTACION A 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, por medio del presente escrito me permito solicitar que se **traslade al presente expediente** la contestación al examen de fondo presentado el pasado 31 de enero de 2006, junto con sus anexos, **radicado por error bajo el número de expediente No. 00.020.444**. Me permito manifestar que se ha radicado memorial dentro del expediente No. 00.020.444, solicitando el traslado de la respuesta erróneamente radicada en dicho expediente al presente expediente, copia del cual adjunto como Anexo 1.

El error consiste en lo siguiente: el día 31 de enero de 2006, se radicó bajo el número de expediente No. 00.020.444 una contestación al examen de fondo emitido por ese Despacho dentro del trámite del expediente No. 00.065.489, de fecha 22 de septiembre de 2005 (junto con sus correspondientes anexos). Para inmediata referencia del Despacho me permito adjuntar como Anexo 2 del presente memorial, copia de los documentos radicados por error bajo el expediente 00.020.444. Sin embargo, dicha contestación corresponde al presente expediente No. 00-065.489 y no al que por error se señaló en dicho memorial. Este error es evidente, puesto que el solicitante, título y contenido de la contestación corresponden claramente a la del presente expediente, y no a la del expediente No. 00-020.444. En consecuencia, solicito de manera respetuosa que se ordene el traslado de dicha contestación y sus anexos al presente expediente

como corresponde y se tenga como contestado el requerimiento del Despacho de fecha 22 de septiembre de 2005.

Agradeciendo de antemano su atención a la presente solicitud.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK LLINAS
C.C. No. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799.

Anexos: Anexo 1. Copia del memorial radicado bajo el expediente No. 00.020.444
 advirtiéndolo del error ocurrido.
 Anexo 2. Contestación al Examen de fondo de fecha 22 de septiembre de
 2005.

479

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00020444 00010005 Folios: 60
Fecha (IMP): 2006-01-31 17:24:47
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 444 RESPUESTA
Dependencia: DEPTO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00.020.444

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

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.

**RESPUESTA AL OFICIO No. 8585 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 380,
DE FECHA 22 DE SEPTIEMBRE DE 2005 (PRIMER 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 solicitado en mi memorial de fecha 16 de diciembre de 2005, en los siguientes términos:

1. a- El examinador objeta la claridad de la presente invención con los siguientes argumentos:

"... a lo largo de las 42 cláusulas reivindicatorias existen ambigüedades relacionadas con la forma como se caracteriza la combinación farmacológica, las composiciones farmacéuticas que la contienen y la forma de presentación de los comprimidos (...):

- Las cláusulas 3 y 8 (...) definen la composición en términos del método analítico de disolución y los parámetros de disolución obtenidos a través del desarrollo del método correspondiente a la farmacopea norteamericana USP XXIII. Esta Dependencia recuerda al solicitante que los parámetros medidos a través de un método analítico se consideran propiedades inherentes al comportamiento biofarmacéutico de la formulación, en este sentido no son aceptables las cláusulas 3 y 8 y aquellas derivadas, caso particular de las reivindicaciones 4 y 9 del presente documento.

3

- De igual forma cuando en la cláusulas 25, 26, 32 y 33 se reivindica la combinación farmacológica en términos de los parámetros biofarmacéuticos medidos a través del perfil de disolución de los activos se incurre en ambigüedades dado que se señalan propiedades inherentes a las composiciones farmacéuticas que contienen la combinación y no características esenciales de la invención.
- De otro lado, las cláusulas 10, 11, 12 y sus dependientes 15 a 22 presentan defectos relacionados con la falta de claridad con la cual se define la preparación farmacéutica. En primer lugar el término composición farmacéutica es sinónimo de preparación farmacéutica y por lo que se entiende se pretende protección sobre un sistema de entrega de medicamento que se caracteriza porque contiene 28 unidades de dosificación administrables diariamente (...) es decir que se define en términos de un sistema de entrega y administración de los principios activos (...).
- (...) En el caso particular de las reivindicaciones 23 y 24 (...), la forma en que se presentan resulta inaceptable dado que dicha composición debe caracterizarse en el sentido de sus atributos esenciales (...) y no (...) en términos de un método de tratamiento terapéutico para inhibir la ovulación. La cláusula 27 (...) también se objeta por considerarse que aunque la actividad farmacológica de la asociación resulta en un efecto positivo para el tratamiento del acne, no caracteriza la combinación por sus características esenciales (...) sino por la actividad terapéutica de la mezcla.
- En cuanto a las cláusulas 34 a 36, (...) se puede decir que también adolecen de falta de claridad dado que remiten al intérprete a una definición de novedad y altura inventiva en términos de una propiedad farmacológica que es inherente a los compuestos y a un sistema de entrega del medicamento que no corresponde a las características esenciales de la combinación farmacológica; de este modo no solo se afectan las cláusulas mencionadas sino todas aquellas que le son dependientes –reivindicaciones 37 a 42– (...). Ahora bien, en la definición de la cláusula 36 se hace aún más evidente la falta de claridad (...) al citar a demás de la funcionalidad terapéutica, el sistema de administración, en asociación con la descripción del método II de la USP XXIII para la determinación de parámetros biofarmacéuticos (...).

En consecuencia, existen deficiencias en cuanto a la claridad (...) determinadas por la falta de concisión y la excesiva repetición de propiedades inherentes al comportamiento de la combinación farmacológica, al sistema de entrega (...) y al método de determinación de parámetros biofarmacéuticos (...)"

b- Para acoger las sugerencias del Examinador, me permito **DESISTIR** de las Reivindicaciones 3 a la 42, y **ADICIONAR** 6 nuevas reivindicaciones. En consecuencia, me permito anexar un Capítulo Reivindicatorio modificado y el recibo de pago correspondiente a la modificación de la solicitud en curso.

Capítulo Reivindicatorio Anterior	Capitulo Reivindicatorio Modificado
Reivindicación 1	Reivindicación 1.
Reivindicación 2	Reivindicación 2.
Reivindicación 3	<u>DESISTIDA</u>
Reivindicación 4	Reivindicación 3. Dependiente ahora de la Reivindicación 1.
Reivindicación 5	Reivindicación 4. Dependiente ahora de la Reivindicación 1.
Reivindicaciones 6 a 42	<u>DESISTIDAS</u>
	<u>Reivindicación 5. ADICIONADA.</u> No implica ampliación del concepto inventivo porque describe composiciones de drospirenona y etinilestradiol, definiendo <u>rangos</u> de cantidades preferidas para cada componente.
	<u>Reivindicación 6. ADICIONADA.</u> No implica ampliación del concepto inventivo porque describe composiciones de drospirenona y etinilestradiol, definiendo <u>cantidades específicas</u> para cada componente.
	<u>Reivindicación 7. ADICIONADA.</u> No implica ampliación del concepto inventivo porque describe composiciones de drospirenona y etinilestradiol donde la formulación es oral.
	<u>Reivindicación 8. ADICIONADA.</u> No implica ampliación del concepto inventivo porque describe composiciones de drospirenona y etinilestradiol, donde la formulación oral es una tableta, una cápsula o una píldora.

Con base en estas modificaciones, considero superadas todas las objeciones que el Examinador hizo a la claridad de la presente invención, ya que se han retirado de consideración todas las reivindicaciones objetadas (excepto la Reivindicación 4). Adicionalmente, la dependencia de la Reivindicación 4 fue modificada de tal modo que ya no hace referencia alguna a un método analítico de disolución o a parámetros de disolución obtenidos. Del mismo modo, quiero señalar que ninguna reivindicación del nuevo Capítulo Reivindicatorio se refiere a métodos de determinación de parámetros biofarmacéuticos, “preparaciones farmacéuticas”, sistemas de administración y/o dosificación del medicamento, actividad farmacológica o uso terapéutico.

2. a- El Examinador objeta la unidad de invención de la presente invención con los siguientes argumentos:

“Una vez evaluado el capítulo reivindicatorio, esta Dependencia ha encontrado dos tipos de invenciones que no presentan un concepto común inventivo, a saber:

- Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo una combinación farmacológica de drospirenona: etinil-estradiol.
- El sistema de entrega o administración del medicamento, constituido por un empaque que permite dispensar al paciente unidades de dosificación diarias (...).

b- considero que esta objeción ha sido superada ya que se desistió de todas aquellas reivindicaciones que reclamaban sistemas de entrega, administración o dosificación del medicamento.

3. a- El Examinador cita los US5583129 (D1), WO9701342 (D2), WO9804267 (D3), WO9804269 (D4) y US5756490 (D5) como arte previo que afecta la novedad de la presente invención. El Examinador afirma que:

“El documento D1 US5583129 relaciona un método para inducir la contracepción que comprende administrar a un paciente un estrógeno seleccionado del grupo 17B-estradiol en concentración de 2 a 6mg y etinil-estradiol en concentración de 0,015 a 0,020mg y un gestágeno como Drospirenona en concentraciones de 0,1 a 0,3mg.

El documento D2 WO9701342 relaciona una combinación farmacológica para inducir la contracepción que comprende la administración de un estrógeno y un gestágeno, particularmente la combinación etinil-estradiol:drospirenona en la siguiente dosificación 0,015 a 0,025mg de etinil-estradiol y 1,0 a 3,0mg de drospirenona (sic) (...) y posteriormente (...) etinil-estradiol en un rango de concentración de 0,002 a 0,04mg.

El documento D3 WO9804267 (sic) 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 (...) Posteriormente se continua con (...) etinil-estradiol en concentraciones de 5 a 15µg.

El documento D4 WO9804269 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 (...).

483

La anterioridad D5 US5756490 revela una preparación farmacéutica que contienen una combinación de un estrógeno (...) que se selecciona entre 17B-estradiol y etinil-estradiol y un segundo componente gestágeno como drospirenona."

El Examinador concluye que existe clara evidencia de la afectación expresa que sobre el atributo de novedad ejercen cada uno de los 5 documentos relacionados. Señala además, que el sistema de administración de dosificación diaria se encuentra ampliamente divulgado y pertenece al estado del arte, por lo cual no constituye materia patentable.

b- Respetuosamente, quiero señalarle al Examinador que la novedad y el nivel inventivo de la presente invención recaen en el hecho que la drospirenona y el etinilestradiol usados están micronizados, lo cual, como demostraré más adelante, no es en lo absoluto una característica trivial. Sin embargo, atendiendo única y estrictamente al concepto de novedad, quiero enfatizar que ninguno de los documentos mencionados por el Examinador se refiere a la drospirenona y/o al estradiol en forma micronizada y mucho menos a una forma de drospirenona cuyo tamaño de partícula tenga un área superficial mayor que $10000 \text{ cm}^2/\text{g}$. Quiero respetuosamente señalarle al Examinador que el Artículo 16 de la Decisión 486 establece que, *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*. De ese modo, para argumentar en contra de la novedad de la presente invención es necesario señalar un documento, contenido en el arte previo, que describa **exactamente la misma materia** revelada por la presente invención; es decir composiciones farmacéuticas caracterizadas por comprender como primer ingrediente activo drospirenona y como segundo ingrediente activo etinilestradiol, donde dicha drospirenona está micronizada ó tiene un área superficial mayor que $10.000 \text{ cm}^2/\text{g}$. No basta, para desvirtuar la novedad, ilustrar divulgaciones generales sobre composiciones que contienen drospirenona y etinilestradiol, pues como se mencionó anteriormente, la novedad de la presente invención recae en que en las partículas de la composición de drospirenona y etinilestradiol están micronizadas.

c- Con base en lo anterior, respetuosamente le solicito al Examinador reconsiderar su posición y reconocer la novedad de la presente invención.

4. El Examinador cita el documento US5569652 (D6) como arte previo que afecta el nivel inventivo de la presente invención y agrega:

“La anterioridad D6 US5569652 revela un método de tratamiento para la premenopausia o la menopausia que produce un efecto gestagénico, antiandrogénico, antialdosterónico y contraceptivo en pacientes de género femenino, que consiste en administrar una cantidad efectiva de dihidrospironona y eventualmente una cantidad efectiva de un compuesto con actividad estrogénica como etinil-estradiol.”

El Examinador concluye que dada la realización preferida de la presente invención, es claro que ésta aplicación manifiesta una falta evidente de nivel inventivo.

5. Respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con la opinión del Examinador y expondré a continuación las razones por la cuales la presente invención sí tiene nivel inventivo. Para facilitar la discusión, presentaré mis argumentos de la siguiente manera: primero, demostraré que el documento D6 no puede ser considerado como arte previo a partir del cual se pueda derivar la presente invención de manera evidente. Segundo, demostraré que las enseñanzas de la presente invención contradicen lo establecido por el arte previo. Tercero, demostraré que la presente invención ofrece ventajas sobre lo revelado anteriormente.

a- **El Documento D6 no invalida el nivel inventivo de la presente invención.** Esta anterioridad está casi por completo dirigida al uso de dihidrospironona por su efecto antialdosterona, antiandrógeno y gestágeno. La invención se centra en tratamientos de alcance simultáneo, los cuales se logran gracias a los múltiples efectos biológicos del compuesto. Muy claramente, D6 menciona al estrógeno como un componente opcional, a diferencia de la presente invención donde el etinilestradiol es un componente esencial de la composición. Adicionalmente, D6 especifica que la dosis diaria del compuesto I (dihidrospironona) está entre 0,5 y 50 mg, siendo preferidas cantidades entre 1 y 10 mg por día. De las 27 reivindicaciones que contiene D6, sólo una se refiere a 17 α - etinilestradiol (Reivindicación 27), así:

“Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha cantidad efectiva de dihidrospironona es 0,5-50 mg por día y dicha cantidad efectiva de un estrógeno es una cantidad equivalente a 0,02-0,04mg de 17 α - etinilestradiol por día.” (Traducción propia).

¿Cómo a partir de esta enseñanza, una persona medianamente versada en el arte hubiera podido llegar a composiciones que contuvieran entre 2 y 4 mg de drospironona y entre 0,01 y 0,05mg de etinilestradiol, donde dicha drospironona exhibiera un área superficial mayor que 10000 cm²/g o estuviera micronizada? ¿Cómo podría D6 indicarle a una persona medianamente versada en el arte que el estrógeno no ha de ser un componente opcional sino un componente esencial?

D6, podría saber *a priori* que entre 2 y 4mg de drospirenona era la cantidad adecuada a usar? ¿Con qué argumento una persona medianamente versada en el arte podría deducir, *a priori*, que las cantidades necesarias para lograr un efecto antialdosterona, antiandrógeno y gestágeno son similares a las cantidades que se necesita para lograr únicamente un efecto gestágeno? Claramente, las respuestas a estas preguntas no se encuentran en D6.

Es importante también señalar lo que el “Manual para el Examen de solicitudes de patentes de Invención”¹ establece acerca del nivel inventivo:

“Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica (...) La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es).

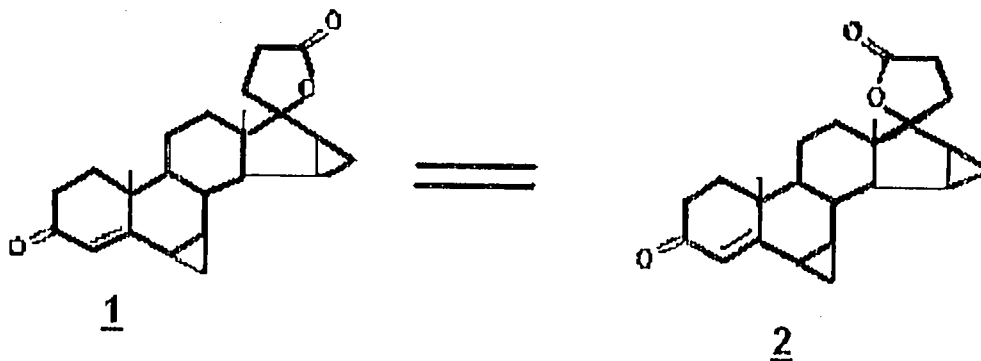
Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a *posteriori*, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”. (Capítulo III. 10.2.1).

Teniendo en cuenta lo establecido por el Manual Andino de Patentes, en el presente caso una persona medianamente versada en el arte no habría tenido ninguna indicación que lo llevara a modificar las anterioridades citadas de manera que llegara a la composición de la presente invención, puesto que la micronización era contraria a lo indicado en el arte, como demostraré a continuación.

b- Las enseñanzas reveladas por la presente invención contradicen lo establecido por el arte previo. La drospirenona se inventó hace muchos años y se describió por primera vez en la solicitud de patente alemana DE2652761. Infortunadamente, se descubrió que la drospirenona era escasamente soluble en agua y adicionalmente inestable en medio ácido ya que en tal condición, se transforma en un isómero terapéuticamente inactivo (Página 5, líneas 9 a 14 del Capítulo Descriptivo de la presente invención; Anexo I; y Nickisch et al, 1985, el cual adjunto como Anexo III).

¹ Manual para el Examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial en los países de la comunidad andina. Documento preparado por la Oficina Internacional de la OMPI. Segunda Edición, Junio 2004. ISBN: 9978-43-855-6

Nickisch y colaboradores (1985) por ejemplo, establecieron que al tratar un compuesto de fórmula 1 (drospirenona) con ácido clorhídrico (0,1 N) durante 3 horas a temperatura ambiente, dicho compuesto 1 se transformaba en una mezcla de los compuestos 1 y 2 en proporción 2:8 (última oración, pagina 5463).² En otras palabras, el 80% de la drospirenona (compuesto 1) se transformaba en su isómero terapéuticamente inactivo (compuesto 2) cuando era sometida a un ambiente ácido.



Por consiguiente, las composiciones orales que contienen drospirenona son problemáticas porque es difícil 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.

Tal como se observa en el Anexo I, la drospirenona micronizada sufre una degradación importante en condiciones que simulan el pH gástrico (menos de 4). Más precisamente, los datos que se muestran en el Apéndice I demuestran que “in vitro”, la drospirenona micronizada tiene una vida media de aproximadamente 30 minutos a pH 1. Por consiguiente, la transformación de la drospirenona en su isómero inactivo es rápida cuando la drospirenona se expone a condiciones de pH bajo. Por el contrario, la isomerización de la drospirenona es muy lenta cuando el pH es mayor que 5.

Este comportamiento es aun más evidente al observar el Anexo II, donde se muestran estudios de disolución “in vitro” que comparan el comportamiento de la drospirenona micronizada y la drospirenona no-micronizada bajo condiciones que simulan las del tracto gastrointestinal. En estos estudios, el medio de disolución se mantiene a pH 1.0 durante aproximadamente 90 minutos (simulando el ambiente gástrico) y luego se ajusta a pH 7.0 (simulando el ambiente intestinal).

² “So konnte 1 durch Behandeln mit 0.1N Salzsäure bei Raumtemperatur innerhalb von 3 Stunden in ein 8:2 Gemisch von 2 und 1 umgewandelt werden.”

“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” (Traducción propia)

487

La figura 1 muestra que cuando el ensayo se hace sobre una formulación que contiene drospirenona **micronizada**, después de 90 minutos a pH 1.0 se libera casi el 100% de la cantidad total de drospirenona. Sin embargo, debido a la isomerización extensiva de drospirenona que se produce bajo estas condiciones de pH, sólo aproximadamente el 20% de la drospirenona se encuentra en su forma activa, mientras que casi el 80% se encuentra en su forma inactiva.

Una vez que el pH se lleva de 1.0 a 7.0 (simulando el paso del estómago al intestino), se observa que la drospirenona inactiva no puede ser transformada de vuelta a su forma activa ya que a pH neutro la conversión de drospirenona inactiva a drospirenona activa es muy lenta o simplemente no se produce.

En conclusión, es evidente que al usar drospirenona micronizada en este ensayo "in vitro", aproximadamente el 80% de la drospirenona total no puede ser aprovechado desde el punto de vista terapéutico y sólo aproximadamente el 20% de drospirenona total inicial se encuentra activa y disponible para la absorción en los intestinos. La Figura 1 ilustra claramente este concepto, pues muestra que la relación de aproximadamente 4:1 entre la drospirenona inactiva y la drospirenona activa no cambia con el tiempo a pH 7.

