

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

488

COPIA

Ref.: Expediente : No. 00.020.444

Solicitud de patente titulada: "PROCEDIMIENTO E INTERMEDIOS PARA
PREPARAR COMPUESTOS ANTICANCEROSOS DERIVADOS DE
QUINAZOLINA"

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. Y OSI PHARMACEUTICALS INC.

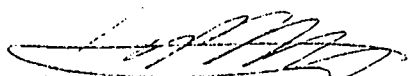
**SOLICITUD DE DESESTIMACIÓN DE CONTESTACION A EXAMEN DE FONDO
PRESENTADA POR ERROR Y TRASLADO AL EXPEDIENTE CORRESPONDIENTE**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de las sociedades en referencia, por medio del presente escrito me permito solicitar que se desestime la contestación radicada por error bajo el presente expediente, el pasado 31 de enero de 2006. Así mismo, solicito que la contestación del Examen de Fondo y de sus correspondientes anexos, sean trasladados al expediente No. 00.065.489.

Lo anterior, teniendo que cuenta que la contestación presentada corresponde al expediente No. 00-065489 y no al presente, como por error se señaló en el formulario radicado.

Agradeciendo de antemano su atención a la presente solicitud.

Atentamente,

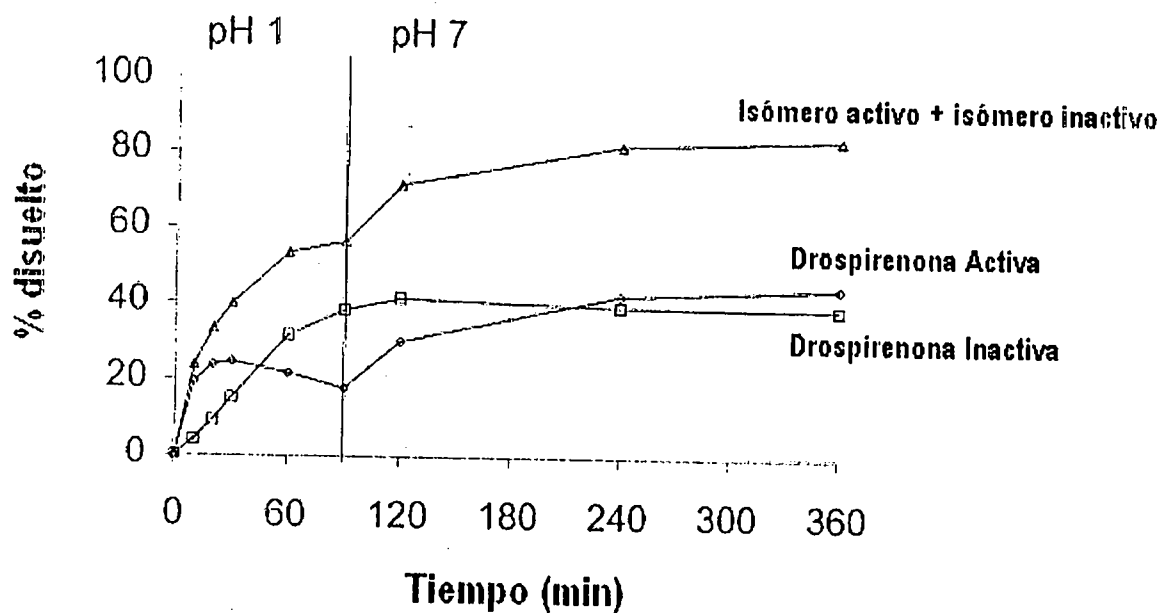


CARLOS R. OLARTE
C.C. N°. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

489

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

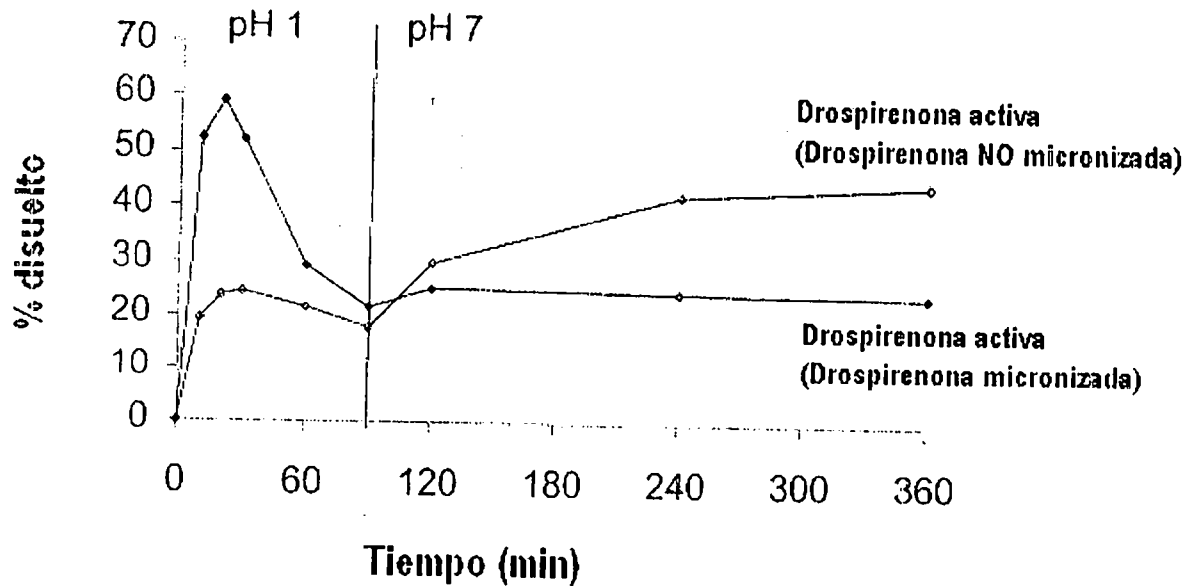


Estos hechos se deducen claramente a partir de los datos "in vitro" presentados en la Figura 3, en la cual sólo se muestran las formas activas de la drospirenona micronizada y no micronizada. En el caso de la drospirenona no micronizada, sólo aproximadamente el 15% de la drospirenona activa se disuelve 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.

12

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 píldora.

496

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

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

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	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. _____

199

497

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

20

ANEXO II

498

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

21

499

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

Resultados:

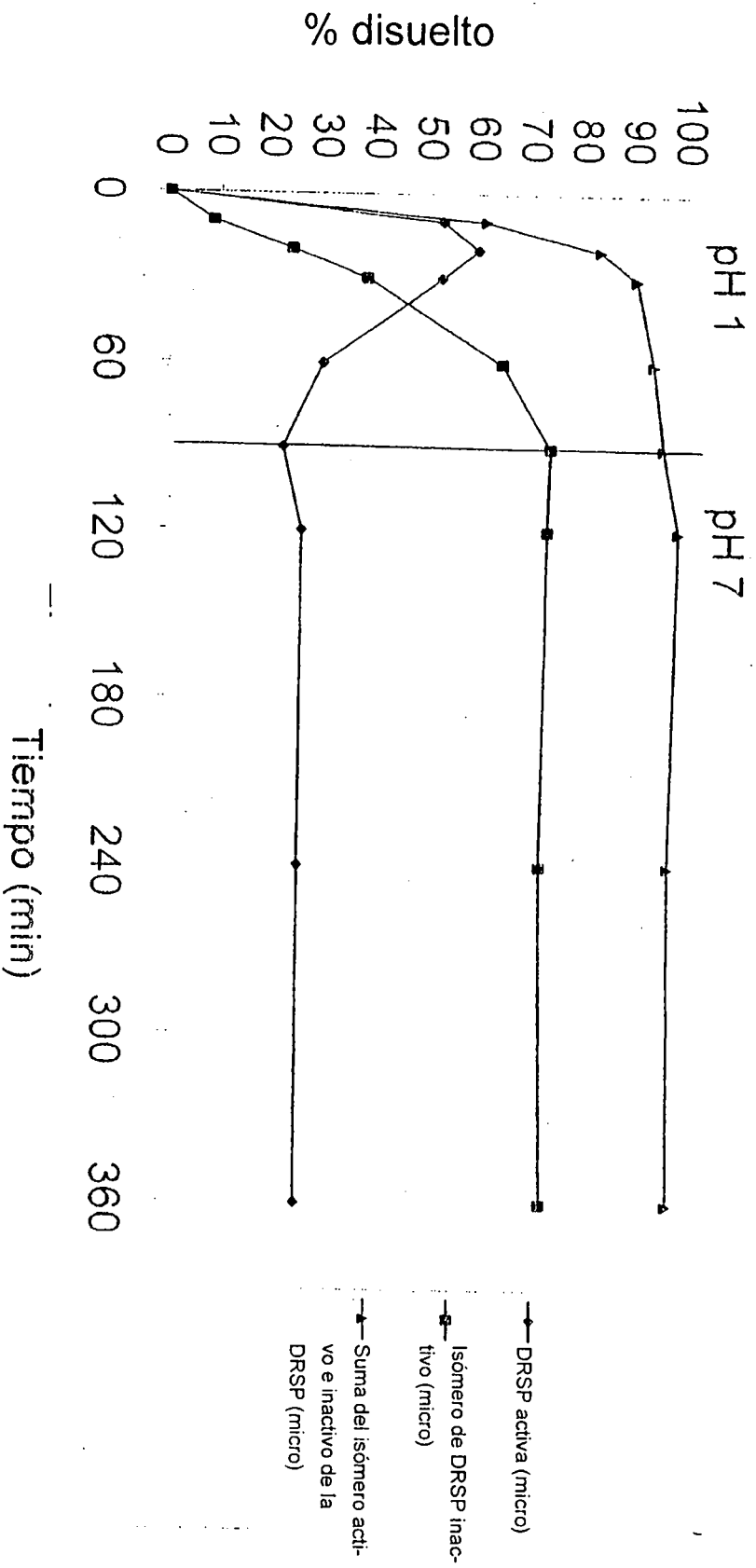
Los resultados se muestran en las figuras 1, 2 y 3. Se ruega tener en cuenta que al observar las figuras 1 a 3, el pH es 1 durante los primeros 90 minutos y el pH es 7 durante los próximos 90-360 minutos.

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.

72

500

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



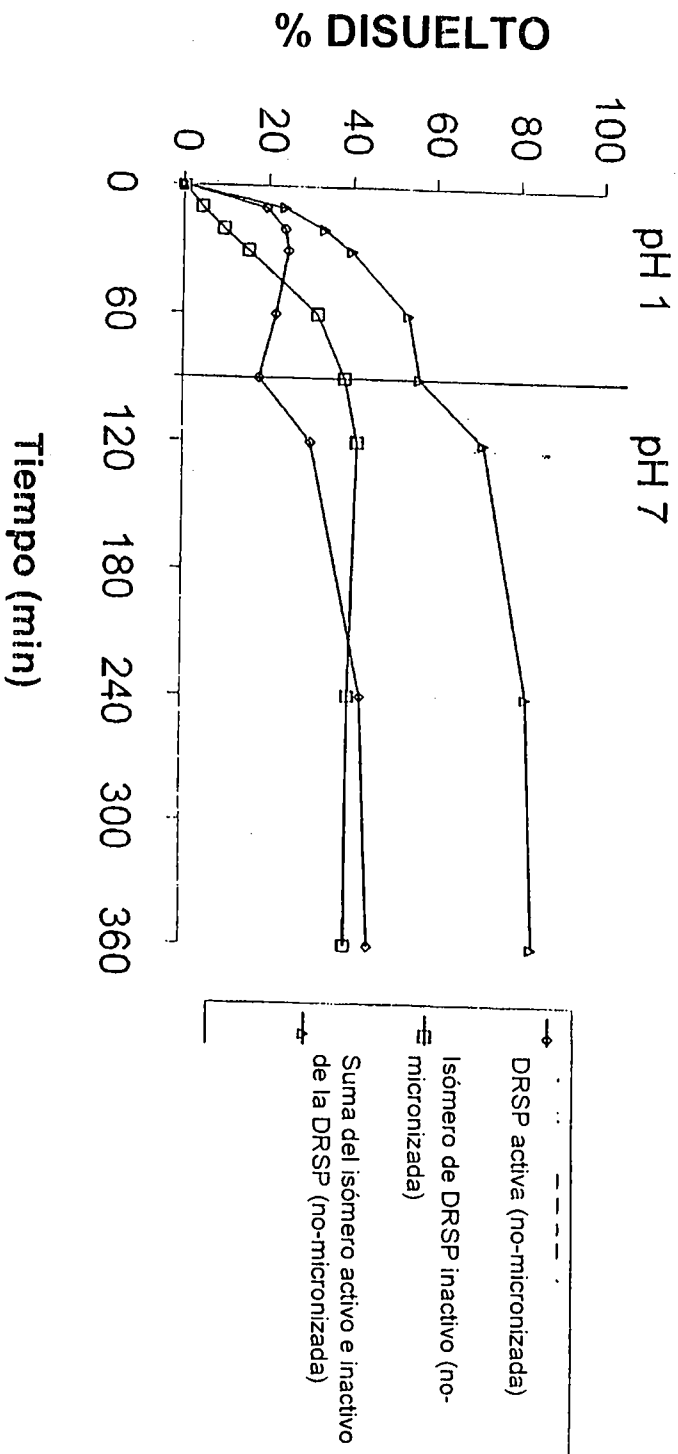
501

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.

24

502

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



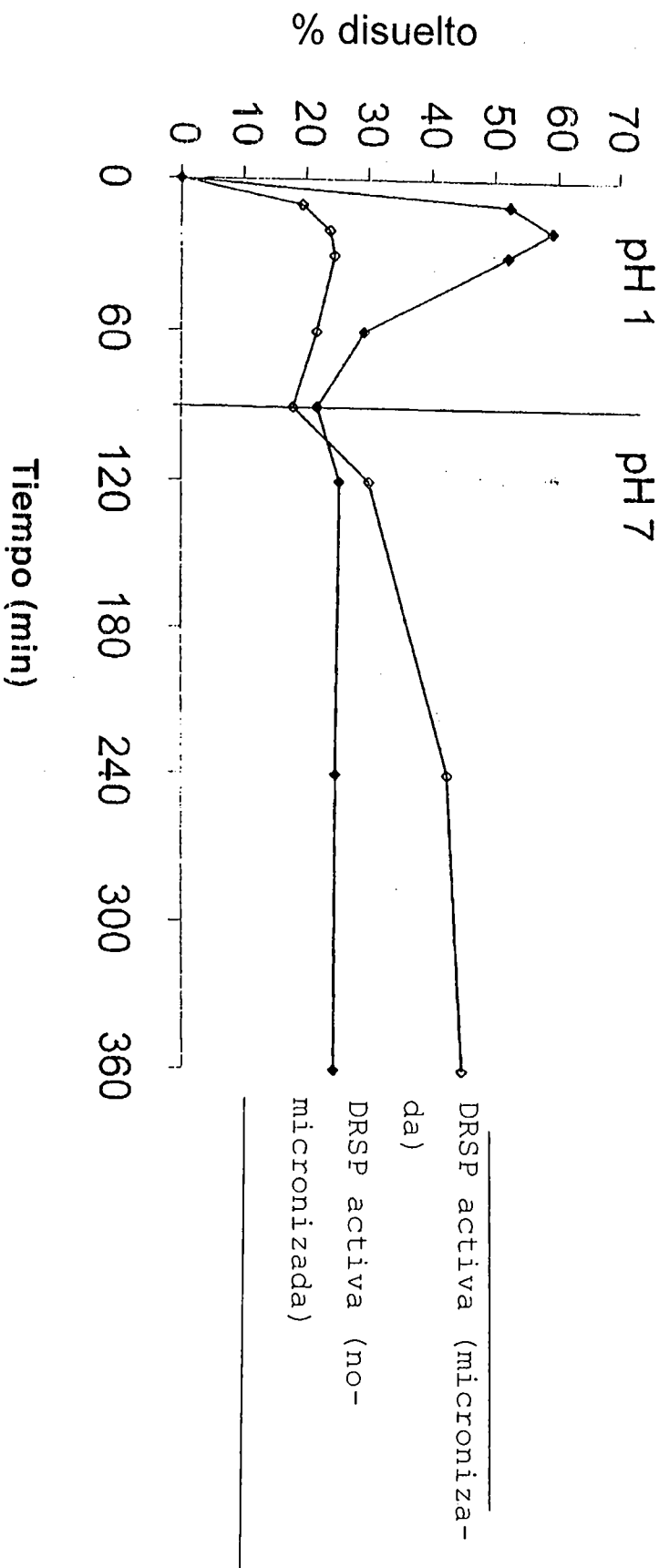
23

503

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.

504

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



02-SEP-2004 16:39

SCHERING AG PATENTE

+49 30 46812050

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-CARBOOLACTON-DERIVATEN

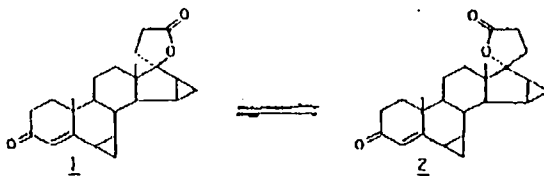
Klaus Nickisch*, Dieter Bittler, Henry Laurent und Rudolf Wiechert

Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin und Bergkamen, Müllerstr. 170 - 170,
 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-Spirofünglactons zu einer Reduzierung der antimineralcorticoiden 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

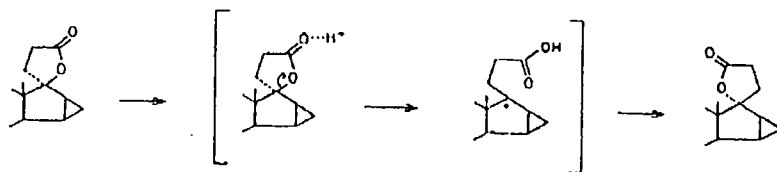


20

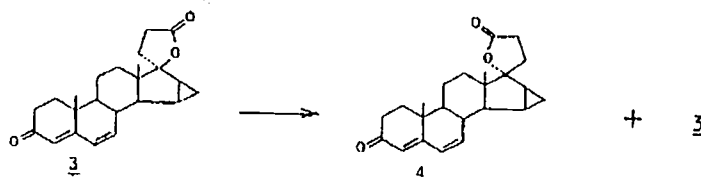
506

5464

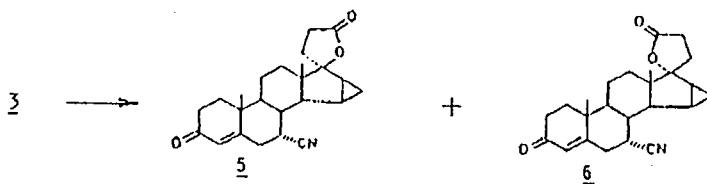
Das gleiche Gemisch erhält man, wenn 2 unter identischen Bedingungen behandelt wird. Das Produkt-Verhältnis 8:2 der Verbindungen 2 und 1 stellt somit das thermodynamische Gleichgewicht der säurekatalysierten Isomerisierung dar. Mechanistisch läßt sich diese Umlagerung über die primäre Protonierung des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



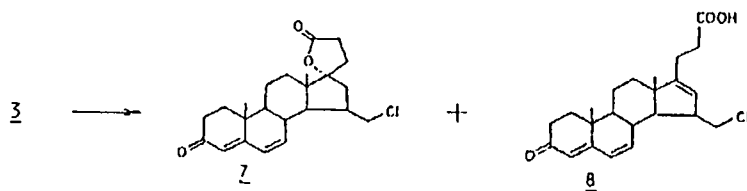
Diese Umlagerung ist allgemein anwendbar auf 15 β ,16 β -Methylenspirolactone. So läßt sich aus 3 die Verbindung 4 in Dioxan/2 N H₂SO₄ 9:1 bei 60°C darstellen.⁵



Diese Isomerisierung kann auch durch Lewisäuren katalysiert werden. So liefert die Umsetzung von 3 mit Diethylaluminiumcyanid in Dichlormethan oder Benzol ein Gemisch der 7-Cyanoide 5 und 6, während bei der Verwendung des basischen 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

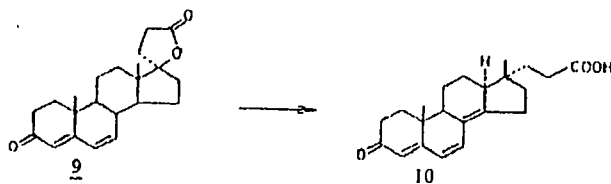


29

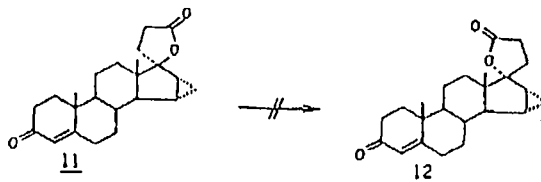
507

5465

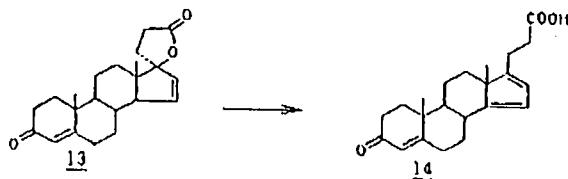
Die Bildung von 7 und 8 läßt sich über den nucleophilen Chloridangriff auf das primär gebildete Homoallylkation erklären. Um den Einfluß des 15 β ,16 β -Cyclopropanringes auf die Umlagerung zu untersuchen, wurde das in 15,16-Position unsubstituierte Spirolacton 9 den säurekatalysierten Umlagerungsbedingungen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

508

5466

Für das unterschiedliche Reaktionsverhalten der 15 α ,16 α - und 15 β ,16 β -Methylderivate können sterische Gründe verantwortlich sein. Im Falle der 15 β ,16 β -Methylenverbindungen liegt eine Substituentenhinderung 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 -Methylderivate entfällt diese zusätzliche Stabilisierung, d.h. die Ausbildung des Carbeniumions ist energetisch weniger bevorzugt. Deshalb sind die 15 α ,16 α -Methylderivate 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, D. Bittler, J. Casals-Stenzel, H. Laurent, R. Nickolton, Y. Hishino, 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. 7: Fp: 270-280°C;
H-NMR (CDCl₃): 0.98 (s, 3, 18-CH₃), 1.16 (s, 3, 19-CH₃), 3.49 (dd, 12 + 11 Hz, 1) und 3.70 (dd, 12 + 4 Hz, 1) -CH₂Cl, 5.72 (s, 1, H-4), 6.20 (s, 2, H-6 und H-7) ppm;
IR (KBr): 1770, 1665, 1620, 1590 cm⁻¹.
8: (als Methylester) H-NMR (CDCl₃): 1.07 (s, 3, 18-CH₃), 1.18 (s, 3, 19-CH₃), 3.52 (dd, 12 + 11 Hz, 1) und 3.73 (dd, 12 + 4 Hz, 1) -CH₂Cl, 3.7 (s, 3, -COOCH₃), 5.58 (s, 1, H-16), 5.69 (s, 1, H-4), 6.2 (m, 2, H-6 und H-7) ppm;
IR (KBr): 1740, 1665, 1620, 1585 cm⁻¹.
8. W. Sadée, S. Riegelman and L.F. Johnson, Steroids 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)

31

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 1 214 076 B1

509

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

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

(51) Int Cl.7: A61K 31/565, A61K 31/585, A61P 15/00
- (21) Application number: 00953387.8

(86) International application number:
PCT/IB00/01213
- (22) Date of filing: 31.08.2000

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

(54) PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ETHINYLESTRADIOL AND DROSPIRENONE FOR USE AS A CONTRACEPTIVE
PHARMAZEUTISCHE KOMBINATION VON ETHINYLESTRADIOL UND DROSPIRENONE ALS EMPFÄNGNISVERHÜTENDES MITTEL
MELANGE PHARMACEUTIQUE D'ETHINYLESTRADIOL ET DE DROSPIRENONE UTILISE EN TANT QUE CONTRACEPTIF

(84) Designated Contracting States: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE Designated Extension States: LT LV RO SI (30) Priority: 31.08.1999 EP 99202826 31.08.1999 US 386274 (43) Date of publication of application: 19.08.2002 Bulletin 2002/25 (60) Divisional application: 03017743.0 (73) Proprietor: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT 13342 Berlin (DE) (72) Inventors: • HEIL, Wolfgang D-10825 Berlin (DE) • HILMAN, Jürgen D-13351 Berlin (DE) • LIPP, Ralph D-14169 Berlin (DE) • HEITHECKER, Renate D-14163 Berlin (DE) (74) Representative: Plougmann & Vingtoft A/S Sundkrogsvej 9 P.O. Box 831 2100 Copenhagen O (DK)	(56) References cited: WO-A-95/17194 WO-A-95/26730 WO-A-97/01342 WO-A-98/04267 WO-A-98/04269 • OELKERS W K H: "Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, vol. 61, no. 4, 1 April 1996 (1996-04-01), pages 166-171, XP004020568 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, XP002048619 ISSN: 0021-972X • MUHN P ET AL: "Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models." CONTRACEPTION, (1995 FEB) 51 (2) 99-110., XP000908817
--	--

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

EP 1 214 076 B1

32

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 6 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 tablet 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 60 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 Method

511

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

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,

34



US006787531B1

512

(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: **Scherling 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.)

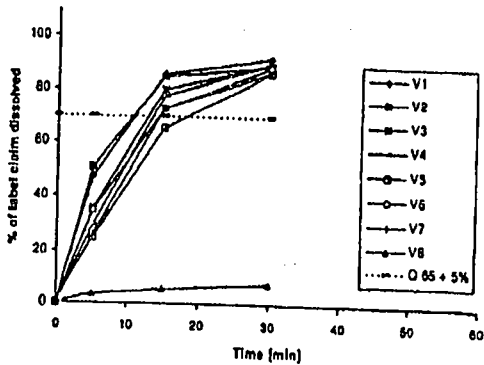
Primary Examiner—**San Ming R. Hui**
(74) Attorney, Agent, or Firm—**Millen, White, Zelano, Branigan, P.C.**

(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



35

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,

11

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.

12

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 ether 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.

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-

515

38

516

15

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 -

16

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.

* * * * *

39



TÍTULO DE PATENTE NO. 228386

517

Titular(es): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Domicilio(s): Müllerstrasse 178, D-13342, Berlin, ALEMANIA
Denominación: COMPOSICIÓN 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

PRIORIDAD

País:

US
EP

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

40

518

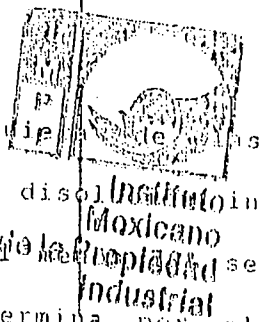
REIVINDICACIÓN



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 Palaca 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.

281



5.- Composición según cualquier reivindicación 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

H2

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



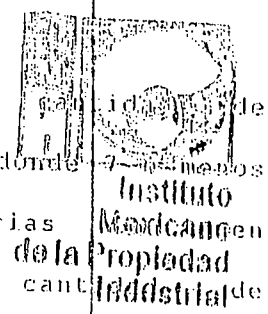
9.- Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el etinilestradiol está en forma micronizada o de rocío de una solución en partículas de un portador inerte.

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

521



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 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, 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 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 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 dosis diaria que no contienen el agente activo o sin

SPH

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



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

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 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.

17.- Uso según la reivindicación 16, en donde la drospirenona tiene un área de superficie de más de 10000 cm²/g.

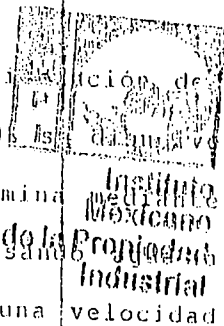
18.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 16 ó 17, en donde al menos 70% de la drospirenona se disuelve de la composición dentro de los 30 minutos, como se determina mediante el Método Paleta II de USP XXIII usando agua a 37°C como el medio de disolución y a una velocidad de agitación de 50rpm.

19.- Uso según cualquiera de las

523

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
el Método de Paleta II de USP XXIII usando
37°C., como el medio de disolución y a una velocidad
de agitación de 50rpm.



10

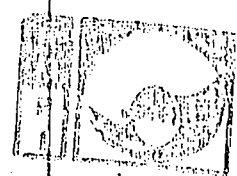
15

20

25

246

524



Instituto
Mexicano
de Propiedad
Industrial

R E S U M E N

Una composición farmacéutica compuesta de un primer agente activo, 6 β ,7 β ; 15 β , 16 β -dimetil-
5 oxo-17 α -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, 17 α -etinilestradiol
10 (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
15 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
20 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
25 etinilestradiol.

227

(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

52S

ANEXO VII

88

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/IB00/01213

526

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.

JPG

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/IB00/01213

527

17

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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.

50

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/IB00/01213

528

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

51

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/IB00/01213

529

19

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

52

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/IB00/01213

530

20

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.

53

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/IB00/01213

531

21

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

gh

2005202046 13 May 2005

WO 01/15701

PCT/IB00/01213

532

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

55

537

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.

56

538

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

57

539

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 renin-aldosterone system and
blood pressure"; STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION 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

58

533

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.

59

534

- 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 **novedosas** según el artículo 33 (1) PCT, pues el arte previo no divulga explícitamente el uso de DRSP y EE en forma micronizada para el tratamiento de los trastornos inducidos 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 velocidad 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

60

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

536

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.

