



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-110229

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

**TITULO: PREPARACION FARMACEUTICAS PARA APLICAR SOBRE LA PIEL  
QUE CONTIENE DROSPIRENONA.**

**SOLICITANTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

**DIRECCIÓN: MÜLLERSTRASSE 178, 13353, BERLIN, ALEMANIA**

**APODERADO: J. IAN RAISBECK**

**BOGOTÁ 30 de octubre de 2006**

P2006/000201

SS

P2006/201 L

# OLARTERAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-110228- -00000-0000  
Fec: 2005-10-30 16:39:40 Dep. 2020 NUECREACIONES  
TOL 11 PATENTE Y  
Cve: 378 FASE NACIONAL  
Act 411 PRESENTACION Folio: 68

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

|                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                            |                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b> SOLICITUD DE:                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                            |                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención.                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad. |                                                                                                                                                                                                                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I.                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> Capítulo II.                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>2</b><br><b>S LICITANTE</b><br><b>(71)</b>                                                                                                                                                     | Nombre: <u>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT</u>                                                                                                                                                                 |                                                         | IDENTIFICACIÓN<br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br>Número _____                                                 |
|                                                                                                                                                                                                   | Dirección: <u>Müllerstrasse 178, 13353, Berlín</u><br><u>Alemania</u><br>Nacionalidad o Domicilio: <u>ALEMANA</u><br>Lugar de Constitución: <u>ALEMANIA</u><br>Teléfono: _____ Fax: _____<br>E-mail: _____ |                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>3</b><br><b>REPRESENTANTE</b><br><b>APODERADO</b>                                                                                                                                              | Nombre: <u>J. IAN RAISBECK</u>                                                                                                                                                                             |                                                         | IDENTIFICACIÓN<br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br>Número <u>79.376.996 Bta</u><br><u>TP 135.799</u> |
|                                                                                                                                                                                                   | Dirección: <u>World Trade Center Torre A,</u><br><u>Calle 100 No. 8A-37 Piso 10</u><br>Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u><br>E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>                          |                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>4</b><br><b>INVENTOR (ES)</b><br><b>(72)</b>                                                                                                                                                   | Nombre: <u>STEFAN BRACHT</u>                                                                                                                                                                               |                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                   | Dirección: <u>Staerkstrasse 29, 16548 Glienicke-Nordbahn, Alemania;</u><br>Nacionalidad o Domicilio: <u>ALEMANA</u>                                                                                        |                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>5</b> <b>PCT (86)</b><br>Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/002971</u> Fecha <u>Marzo 19, 2005</u><br>Publicación Internacional No. <u>WO 2005/097196</u> Fecha <u>Octubre 20, 2005</u> |                                                                                                                                                                                                            |                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>6</b> <b>Título (54):</b> <u>PREPARACION FARMACEUTICA PARA APLICAR SOBRE LA PIEL QUE</u><br><u>CONTIENE DROSPIRENONA.</u>                                                                      |                                                                                                                                                                                                            |                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>7</b> <b>Clasificación Internacional (51)</b> <u>A61K 47/32. A61K 9/70 A61K 31/589</u>                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                            |                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>8</b><br><b>Prioridad</b><br>SI <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>                                                                                                 | (33) País de Origen<br><u>DE</u>                                                                                                                                                                           | (32) Fecha<br><u>Abril 1, 2004</u>                      | (31) Número de Solicitud<br><u>10 2004 016 779.6</u>                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                            |                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>9</b> <b>Comprobante de pago No.</b> <u>06 - 81.847</u> <b>Fecha</b> <u>ctubre 24, 2006</u>                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                            |                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |

19

**ANEXOS**

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 05-119.657. Adjunto copia simple.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

20

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:



C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-110229- 00000-0000  
Fee: 2006-10-30 16:38:40 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTEYII  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Act411 PRESENTACION      Folios: 69

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 81,847  
FECHA : OCTUBRE 24 DE 2006

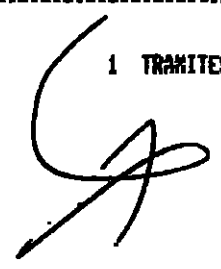
\*\*\*\*\* C O N S I G N A C I O N \*\*\*\*

| DEPOSITANTE     | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-----------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISBEGR | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 52335570 | 23/10/2006 | 2,778,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*

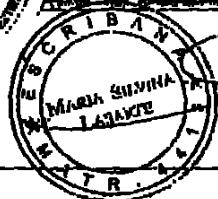
| CANT. CONTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 463,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



ACTUACION NOTARIAL

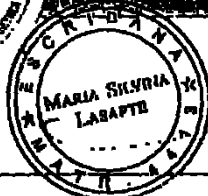
N-004947041

1 FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y  
2 CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a  
3 favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos  
4 Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año  
5 DOS MIL CINCO, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del  
6 Registro Notarial número 1788, COMPARCECE: Gerardo MESSERER, argentino,  
7 mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ann Reynolds, titular del  
8 Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la  
9 Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad, persona capaz y de mi  
10 conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y  
11 EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad "SCHIERING  
12 AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín,  
13 Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual  
14 mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al  
15 folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y  
16 transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo  
17 pertinente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el  
18 referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido  
19 revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En  
20 consecuencia DICE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE  
21 PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de CARLOS REINALDO  
22 OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK, al solo y único objeto de que en nombre y  
23 representación de la Sociedad "SCHIERING AKTIENGESELLSCHAFT" y  
24 actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten  
25 exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los



11 004947041

actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que  
transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 186.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA  
NÚMERO CUARENTA Y CUATRO.- ...- En la Ciudad Autónoma de Buenos  
Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS  
MIL CINCO, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Gerardo  
MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana  
Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con  
domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad,  
persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio  
derecho. Y EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la  
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo, del  
PODER que le fuera conferido a su favor el día 7 de abril de 2.005, en Berlín,  
Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio  
en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el  
requerente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de  
poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita el compareciente, se  
encuentra extendido en idioma castellano, certificandus las firmas por notario en  
idioma alemán, legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de  
La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por  
la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que el requerente tiene interés legítimo en  
su solicitud.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del original del  
instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, él  
que agrego a la presente y transcripto dice: "MOELLER & CO (sigue texto en idioma  
extranjero).- Poder Los abajo firmante/s Schering Aktiengesellschaft Müllerstraße 178  
13353 Berlín, Germany domiciliados en declaran por el presente otorgar a



ACTUACION NOTARIAL



*[Firma manuscrita]*

11004947042

1 GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las  
2 autoridades ..., sud y centronmericanas ... que correspondan, la obtención de patentes  
3 de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de  
4 propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a  
5 cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado,  
6 presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones,  
7 apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar  
8 testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer  
9 cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por  
10 otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar  
11 y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro  
12 hubieran en ..., en Sudamerica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas  
13 de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de  
14 propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover  
15 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,  
16 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos  
17 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por  
18 oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el  
19 nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o  
20 nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto,  
21 podrá presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante  
22 cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos,  
23 rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver  
24 posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, inchar,  
25 recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciars, exigir y dar



N. 004947042

cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, 30  
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de 31  
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en 32  
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este 33  
mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y 34  
firmado en Berlín, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa. 35  
ppa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose".- ES COPIA FIEL, 36  
doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el 37  
poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en 38  
hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en 39  
idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 40  
1961) doy fe.- A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma 41  
nacional la que transcrita textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A 42  
continuacion de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering 43  
Aktiengesellschaft", de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los 44  
siguientes textos que traducidos dicen:).- La versión en inglés es para su información 45  
únicamente.- Registro de Actas N° R. 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de 46  
colaboracion según el Artículo 3, Párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi 47  
pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue 48  
contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por 49  
los siguientes:- Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y del Dr. 50  
Thomas Seuß, que nació el 17 de setiembre de 1963, ambos de mi personal 51  
conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178.- 52  
Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuve a la vista en el día de hoy las Actas del 53  
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de 54



ACTUACION NOTARIAL

N 004947043

1 Acta HR D 283, que el Dr. Klose y el Dr. Seuss están autorizados en su carácter de  
 2 Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín.-  
 3 Berlín, 7 de abril de 2005.- (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y  
 4 sello en obla aplicado sobre precinto:) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE  
 5 CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de  
 6 octubre de 1961)- País: República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue  
 7 firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del  
 8 Escribano.-Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal  
 9 Regional de Berlín con el N° 9101 a E- P 1927/2005 - Sello ( Hay un sello en obla  
 10 sobre precinto:) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN- El  
 11 Funcionario autorizado (Firmado y aclarado:) Bönnig - Juez Principal del Tribunal  
 12 Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de  
 13 referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma  
 14 nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello  
 15 que dice: "Laura Thieberger Matrícula de Traductores. Alemán- Francés. Tomo II  
 16 Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98- (La Plata). Inglés. Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo  
 17 III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos N° 173."- ES COPIA FIEL  
 18 doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES  
 19 PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización  
 20 N° T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián SIGALOFF".- En  
 21 el margen superior derecho hay un sello timbrador que dice: "COLEGIO DE  
 22 TRADUCTORES PÚBLICOS 24.5.05. LEGALIZACIONES \$20.00. CTPBA.  
 23 UNIDAD N° 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada  
 24 traductora, ..., que dice: "N° 00824188. COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS  
 25 DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. República Argentina. Ley 20.305.



N 004947043

LEGALIZACIÓN. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS  
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el  
artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que  
aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor  
Público: THIEDERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el  
folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número:  
3258/2005/15 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice  
Marcelo F. Sigaloff Encargado Dto. de Legalizaciones Colegio de Traductores  
Públicos de la Ciudad de Buenos Aires.....- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado  
el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y  
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de  
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado  
apoderado -....- LEO está escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba  
de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:  
MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su  
escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1788, a  
mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3)  
sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número  
N004823958 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su  
otorgamiento, doy fe.". Sigue una firma y un sello: María Silvina Lasarte. Escribana  
Mat. 4413."- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia,  
doy fe.- CUARTO: Finalmente el compareciente expresa: a) Que el presente  
otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que  
los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir el presente poder en ninguna  
de sus partes.- Yo, la Autorizante advierto al compareciente, a tenor de lo dispuesto en



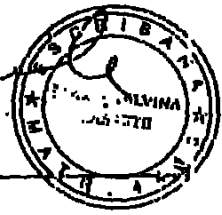
ACTUACION NOTARIAL



N 004947044

1 el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los  
2 alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por  
3 sí este instrumento.- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en  
4 prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:  
5 MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su  
6 escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, a  
7 mi cargo. PARA EL PODERDANTE. expido la presente PRIMERA COPIA en  
8 cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número  
9 N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su  
10 otorgamiento, doy fe.-

*[Handwritten signature]*



050623226358

050623035431



27/06/2005

\$377.00

14:48:41

23/06/2004

\$39.00

14:48:40

F 004947044

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

CECIB  
de  
BUE

APOSTILLE

REPÚBLICA  
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00037959

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZLOR

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS

AIRES

CIUDAD DE

BUENOS

AIRES

LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 23/06/2005

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 050623035431

9. Sello / Timbre



10. Firma

NESTOR ESTEBAN AZLOR  
ABOGADO EN EJERCICIO  
C. N. 10.000.000



LEGALIZACION



006549485

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la Republica Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma

y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE



presentes en el documento anexo, presentado en el dia de la fecha bajo

el N° 050623226358/6

La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Jueves 23 de Junio de 2015

ESC. NESTOR ESTEDAN AZLOR  
COLEGIO DE ESCRIBANOS  
LEGALIZADOR

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. Oktober 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2005/097196 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 47/32, 31/585

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/002971

(22) Internationales Anmeldedatum:  
19. März 2005 (19.03.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 016 779.6 1. April 2004 (01.04.2004) DE

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

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRACHT, Stefan [DE/DE]; Meisenweg 16, 07751 Jena-Cospoda (DE).

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

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI (BH, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2005/097196 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING DROSPIRENONE FOR APPLICATION TO THE SKIN

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ZUR APPLIKATION AUF DIE HAUT MIT EINEM GEGHALT AN DROSPIRENON

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical preparation containing drospirenone for application to the skin. The amount of drospirenone contained in said preparation in an initial state does not exceed saturation solubility. However, once the preparation is applied to the skin, the saturation solubility of drospirenone is exceeded. The pharmaceutical preparation enables inter alia transdermal application of contraceptively effective amounts of drospirenone.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung zur Applikation auf die Haut mit einem Gehalt an Drospirenon. Dabei liegt die Menge des enthaltenen Drospirenons in der Zubereitung im Ausgangszustand nicht oberhalb der Sättigungslöslichkeit. Jedoch nach dem Auftragen der Zubereitung auf die Haut wird die Sättigungslöslichkeit des Drospirenons überschritten. Diese pharmazeutische Zubereitung ermöglicht unter anderem die transdermale Applikation kontrazeptiv wirkender Mengen von Drospirenon.

**Pharmazeutische Zubereitung zur Applikation auf die Haut mit einem Gehalt an Drospirennon**  
**(Beschreibung)**

**5   Technisches Gebiet**

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung zur Applikation auf die Haut mit einem Gehalt an Drospirennon. Dabei liegt die in der Zubereitung enthaltene Menge Drospirennon in deren Ausgangszustand nicht oberhalb der Sättigungslöslichkeit, während die Sättigungslöslichkeit  
10   des Drospirennon nach dem Auftragen der Zubereitung auf die Haut durch Austritt von lösungsvermittelnden Komponenten überschritten wird.

**Stand der Technik**

Steroidhormone werden heute bereits in einer großen Anzahl transdermal verabreicht. Dies geschieht entweder im Rahmen der  
15   Hormonersatztherapie bei Mann und Frau oder aber zur Empfängnisverhütung bei der Frau.

Trotz der Vielzahl der transdermalen Arzneiformen handelt es sich bisher nur um eine kleine Anzahl von steroidalen Wirkstoffen, die auf diesem Wege verabreicht werden: Aus der Gruppe der Estrogene betrifft  
20   dies Estradiol und Ethinylestradiol (z.B. Estraderm, Cilmara®, Fem7, OrthoEVRA®, EstradOT), bei den Gestagenen sind es Levonorgestrel, Norethisteron und Norethisteronacetat (z.B. Fem7 Combi, CombiPatch) sowie Norelgestromin .

In der Andrologie steht Testosteron in transdermalen Arzneiformen zur  
25   Verfügung (z.B. Androderm®, Testoderm®, Testogel®).

Die Machbarkeit der transdermalen Anwendung beruht jedoch nicht auf der guten Hautgängigkeit der Steroidhormone, sondern allein auf ihrer hohen Wirkpotenz. Ethinylestradiol und Levonorgestrel entfalten ihre Wirkung bereits bei Tagesdosen im Bereich von 20 bis 50 µg pro Tag.  
30   Norethisteronacetat gehört mit einer typischen transdermalen Tagesdosis von 125-250 µg/d bereits zu den schwächer wirksamen Stoffen.

Unter den heute therapeutisch verwendeten Gestagenen zählen Dienogest und Drospirennon bezogen auf die erforderliche Tagesdosis zu den weniger potenten Substanzen, da sie im Bereich typischer oraler  
35   Tagesdosen von 2 bis 3 mg verabreicht werden müssen, um beispielsweise ihre kontrazeptive Wirkung zu entfalten. Im Gegensatz zu so genannten

hochpotenten Gestagenen wie z.B. Gestoden oder Norelgestromin, deren Tagesdosis im unteren, zweistelligen Mikrogrammbereich liegt, mussten Drospirenon und Dienogest bisher als ungeeignet für die transdermale Verabreichung angesehen werden.

Das einzige Steroidhormon, das bisher transdermal mit Tagesdosen im Milligrammbereich verabreicht werden kann, ist Testosteron. Allerdings sind die kommerziellen Pflasterprodukte Testoderm® und Androderm® für ihre geringe lokale Verträglichkeit bzw. die geringe Patientenakzeptanz wegen des Ortes der Anwendung - am Hodensack (Testoderm®) - bzw. der erforderlichen Pflastergröße von 74 cm<sup>2</sup> (Androderm®, 2 Pflaster gleichzeitig appliziert) bekannt.

Andererseits ist für die transdermale Testosterontherapie das Gelpräparat Testogel® verfügbar, das ebenfalls die Resorption von etwa 5-10 mg Testosteron pro Tag bei einem geringen lokalen Irritationspotential und verbessertem Anwendungskomfort erlaubt.

Aus der Patentliteratur sind eine große Anzahl von pharmazeutischen Zubereitungen zur Applikation auf die Haut mit einem Gestagengehalt bekannt.

Die WO-Schrift 97/11680 A1 beschreibt einen Spender zur Verabreichung von Gestagenen und Estrogenen.

Die DE-Patentschrift 199 08 152 A1 beansprucht eingangs Reservoirsysteme, in welchen der Wirkstoff in leicht flüchtigen Lösungsmitteln, wie Ethanol gelöst ist. Es wird die transdermale Verabreichung von Wirkstoffen mittels adhäsiven Matrixsystem beschrieben.

die WO-Schrift 99/15156 A1 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung einer transdermalen Verabreichungsform, wobei der/die Wirkstoff/e steroidale Hormone sein können und diese in der Matrix auf dem Träger im gesättigten oder übersättigten Zustand vorliegen.

#### **Darstellung der Erfindung**

Aufgabe der Erfindung ist es, transdermale Verabreichungsformen für die Applikation auf die Haut für weniger potente Gestagene zu finden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch eine pharmazeutische Zubereitung zur Applikation auf die Haut mit einem Gehalt an Drospirenon gelöst, bei welchem die enthaltene Menge Drospirenon in der Zubereitung in deren Ausgangszustand nicht oberhalb der Sättigungslöslichkeit liegt

und die Sättigungslöslichkeit des Drospirenons nach dem Auftragen der Zubereitung auf die Haut durch Austritt von lösungsvermittelnden Komponenten aus der Zubereitung überschritten wird.

5 Erfindungsgemäß kann Sättigungslöslichkeit des Drospirenons in der Zubereitung während der Applikation um mindestens den Faktor 5, vorzugsweise um mindestens den Faktor 10 überschritten werden.

Auch kann die Sättigungslöslichkeit des Drospirenons in der Zubereitung während der Applikation nach 1 Stunde bereits um mindestens den Faktor  
10 2, vorzugsweise um mindestens den Faktor 5 überschritten werden.

Die pharmazeutische Zubereitung kann einen Gehalt an Ethanol oder Isopropanol aufweisen.

Erfindungsgemäß kann die pharmazeutische Zubereitung bezogen auf Drospirenon ein kristallisationshemmender Zusatz und/oder einen Gehalt  
15 an mindestens einem Permeationsbeschleuniger enthalten.

Es wurde gefunden, dass es sich bei dem kristallisationshemmenden Zusatz um ein lösliches Polyvinylpyrrolidon handelt.

Die pharmazeutische Zubereitung kann eine halbfeste Zubereitung in der Form eines alkoholhaltigen Gels oder eine flüssige, alkoholhaltige  
20 Zubereitung in der Form einer Lotion, eines Schaums oder eines Sprays sein.

Auch kann es sich bei der flüssigen oder halbfesten, alkoholhaltige, Zubereitung um einen Bestandteil eines transdermalen Pflasters vom Typ eines Reservoirsystems handeln.

25 Es wurde weiterhin gefunden, dass die Sättigungslöslichkeit des Drospirenons in der Zubereitung während der Applikation um mindestens den Faktor 1,5, vorzugsweise um mindestens den Faktor 2 überschritten wird und dass die alkoholische Zubereitung einen Alkoholgehalt von mindestens 60% (m/m), vorzugsweise von mindestens 65% (m/m) aufweist.

30 Neben Drospirenon kann auch ein Estrogen enthalten sein.

Auch wurde gefunden, dass das enthaltene Estrogen während der Applikation auf der Haut ebenfalls vom unterschättigten oder gerade gesättigten Zustand in den übersättigten Zustand übergeht.

Das Estrogen kann Ethinylestradiol sein.

35 Bei der besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung handelt es sich um ein transdermales Gel mit einem Gehalt an Ethanol und Wasser. Der Wirkstoff Drospirenon liegt vollständig gelöst vor. Um

eine ausreichende Löslichkeit von Drosiprenon mit Gehalten von bevorzugt 0,2 -2 % (m/m), besonders bevorzugt 0,5 bis 1% (m/m) in dem Gel zu gewährleisten, wird weiterhin ein Ethanolgehalt von mindestens  
5 80% (m/m), besonders bevorzugt sogar mindestens 85% (m/m) vorgesehen.

Wegen des hohen Alkoholgehaltes kommen neben den ionischen Gelbildnern auf Poylacrylsäurebasis (Carbomere oder Carbopole, z.B. Carbopol 940,941 oder 980) auch Gelbildner aus der Gruppe von  
10 Cellulosederivaten in Betracht, beispielsweise Hydroxymethyl-, Hydroxyethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

Als weitere Zusatzstoffe kommen vor allem Permeationsbeschleuniger, Rückfettungsmittel und Antioxidantien in Betracht.

Um die Übersättigung der erfindungsgemäßen Systeme an Drosiprenon  
15 während der Anwendung zu ermöglichen, wird der Einsatz einer Gruppe von niedermolekularen Hilfstoffen bevorzugt, die einerseits ein gutes Lösungsvermögen für Drosiprenon aufweisen, weiterhin entweder durch hohe Flüchtigkeit oder aber durch besonders gute Hautgängigkeit unter den Bedingungen der Anwendung aus der Zubereitung entweichen,  
20 wodurch eine Übersättigung an Drosiprenon realisiert wird. Diese bevorzugten Hilfstoffe weisen abschließend auch eine gute toxikologische Verträglichkeit bei der Anwendung auf der Haut auf.

Solche Stoffe werden bevorzugt aber nicht ausschließlich ausgewählt aus der Gruppe von Ethanol, Isopropanol (2-Propanol), 1,2-Propandiol  
25 (Propylenglykol), Dipropylenglykol, 1,3-Butandiol, Diethylenglykolmonomethyl und -ethylether, Propylencarbonat und Isopropyldenglycerol sowie Monoterpenbestandteilen von ätherischen Ölen.

Diese aus der Formulierung durch Verdunstung oder transdermale  
30 Absorption leicht entweichenden Lösungsvermittler für Drosiprenon können nach Bedarf mit einem oder mehreren Co-solventien kombiniert werden, die weder leicht verdampfbar noch gut dermal absorbierbar sind.

Eine weiterhin bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind transdermale Systeme vom Reservoirtyp.

35 Für die enthaltenen halbfeste Zubereitung gelten die gleichen Ausführungen wie für transdermale Gele.

Die Herstellung von Reservoirsystemen und ihre Befüllung kann nach bekannter Weise erfolgen.

Es wurde festgestellt, dass Drospirenon bei der Applikation in einem hydro-ethanolischen Vehikel durch Maushaut *in vitro* nahezu ebenso gut permeiert wie Testosteron. Hieraus kann geschlossen werden, dass auch bei der Applikation am Menschen Tagesdosen von Drospirenon im unteren Milligrammbereich ähnlich wie bei Testosteron erzielt werden können.

Dieser unerwartete Befund steht vermutlich mit einem sehr hohen Maß der Übersättigung des Wirkstoffes während der Eintrocknung des Vehikels bei der Anwendung in Verbindung. Zwar wird der Mechanismus der Übersättigung durch Verdunstung insbesondere des Alkoholanteiles aus transdermalen Gelen, Lotionen oder Sprays diskutiert, jedoch haben sich bei den erfindungsgemäßen Formulierungen unerwartet hohe Übersättigungsgrade für Drospirenon als zweckmäßig und praktikabel erwiesen.

Bestimmung des Übersättigungsfaktors, der während der Applikation der betreffenden Zubereitung auftritt:

- Bei halbfesten Gelen, Lotionen, Schäumen und Sprays:

Zur Vereinfachung der Untersuchungen und insbesondere der analytischen Probenverarbeitung werden die Bestimmungen der Löslichkeit von Drospirenon in diesen Zubereitungen bzw. den daraus durch Eintrocknung entstehenden Resten auf halbtheoretischer Basis vorgenommen. Der halbtheoretische Ansatz besteht darin, dass für diese Betrachtung nur die flüssigen Bestandteile der Formulierung herangezogen werden. Im Falle von Gelen, Lotionen und Sprays ist der Anteil des gel- bzw. Film bildenden oder verdickenden Polymers in der Regel mengenmäßig vernachlässigbar, stört aber häufig die analytische Bearbeitung der Proben erheblich. Eine Prüflösung aus allein den flüssigen Bestandteilen wird im Rahmen dieser Erfindung stellvertretend für die genannten Zubereitungen herangezogen.

Im konkreten Fall der Formulierung aus Beispiel 2 wird stellvertretend folgende Mischung untersucht:

- Prüflösungsbeispiel (vor der Eintrocknung)

|                    |             |
|--------------------|-------------|
| 5                  | Telle (m/m) |
| Isopropylmyristat  | 1,00        |
| gereinigtes Wasser | 23,55*      |
| Ethanol 96%        | 73,50       |

\*Summe aus 20,0 g Wasser zzgl. 3,55 g Wasser aus 3,70 g 0,1N NaOH

- 10 (NaOH wird nicht verwendet, da dies nur in Anwesenheit des Polymers sinnvoll ist, in dessen Abwesenheit aber ein stark alkalisches, zersetzendes Milieu schaffen würde).

Die Bestimmung der Löslichkeit von Drospirenon in der Prüflösung vor der Eintrocknung wird wie folgt durchgeführt:

- 15 Etwa 10 g gewogene Prüflösung werden unter Rühren mit einem Magnetrührfleck solange mit Drospirenon versetzt, bis sich ein deutlich sichtbarer Bodensatz bildet. Diese Lösung wird mindestens 24 Stunden lang gerührt, wonach der Bodensatz weiterhin vorhanden sein muss. Andernfalls wird weiteres Drospirenon zugesetzt und der Vorgang wird  
20 wiederholt. Nach Beendigung des Rührvorganges wird ca. 1,0 ml Prüflösung entnommen und in ein 1,5 ml Autosamplergefäß mit Schraubdeckel überführt. Die Probe wird abschließend 10 Minuten bei mindestens 3000 G zentrifugiert, um das ungelöste Drospirenon am Boden der Probe abzuschcheiden. In einem Allquot des erhaltenen Überstandes  
25 wird sodann die Konzentration des Drospirenons mit einer geeigneten HPLC-Methode bestimmt. Der ermittelte Wert entspricht der Sättigungslöslichkeit von Drospirenon in der Testmischung vor der Eintrocknung ( $\text{Drospirenon}_{\text{st}}$  [mg/ml]).

- Für erfindungsgemäße Zubereitungen gilt die Bedingung  $\text{Drospirenon}_{\text{init}}$   
30 kleiner/gleich  $\text{Drospirenon}_{\text{st}}$ , wobei  $\text{Drospirenon}_{\text{init}}$  [mg/ml] die Ausgangskonzentration an Drospirenon in der Zubereitung ist.

- Die Bestimmung der Löslichkeit von Drospirenon in der flüssigen Testmischung nach der Eintrocknung wird wie folgt durchgeführt:

- Die Prüflösung wird mit einer Schichtdicke von etwa 50 µm auf einem  
35 flächigen, inerten Träger ausgebreitet und für einen definierten Zeitraum bei ca. 32°C (Hautoberflächentemperatur) unter Raumbedingungen ohne Abdeckung eingetrocknet.

Der Zeitraum richtet sich nach der vorgesehenen Anwendungsdauer; bei einer einmal täglichen Applikation entspricht er 24 Stunden. Es kann auch ein kürzerer Zeitraum gewählt werden, wenn beispielsweise der Grad der Eintrocknung zu einem früheren Zeitraum als dem Applikationsende ermittelt werden soll.

Die Schichtdicke von 50 µm wird für den Geltungsbereich dieser Erfindung als Standardschichtdicke für die transdermale Applikation von Gelen, Lotionen oder Sprays definiert. Im Falle des kommerziellen Testogels werden z.B. 5 ml Gel auf den Oberarm aufgetragen. Bei der hier definierten Standardschichtdicke von 50 µm ergibt sich für 5 ml eine theoretische Applikationsfläche von etwa 90 cm<sup>2</sup> (angenommene Dichte des Gels ca. 0,9 g/cm<sup>3</sup>) wodurch eine ausreichende Näherung an die Applikation in vivo erreicht wird.

Im Falle des obigen Prüflösungsbeispiels werden etwa 4,36 g Prüflösung, genau gewogen (Gewicht = G<sub>P1</sub>), in einer tarlierten Petrischale mit 10 cm Durchmesser (entspr. 78,53 cm<sup>2</sup>) ausgebreitet, wobei sich eine Schichtdicke von etwa 50 µm ergibt.

Auf einer Wärmeplatte wird dieser Ansatz bei ca. 32°C über einen Zeitraum von 24 Stunden (entsprechend einmal täglicher Applikation) eingetrocknet. Die Menge der Prüflösung und der Durchmesser der Schale sind beispielhaft und nicht limitierend. Die Werte können innerhalb des geschilderten Zusammenhangs variiert werden. Die Testmischung wird während der Prüfung nicht mechanisch bewegt oder gemischt, sondern ruhig stehen gelassen. Es wird keine besondere Luftzirkulation über der Probe vorgenommen.

Am Ende des Versuchs wird das Gewicht des eingetrockneten Restes der Prüflösung ermittelt (Gewicht = G<sub>P2</sub>).

Aus den erhaltenen Werten wird der Eintrocknungsfaktor der Prüflösung nach Gleichung 1 errechnet:

$$\text{Gleichung 1: } F_E = G_{P1} / G_{P2}$$

Von der Prüflösung in der Zusammensetzung vor der Eintrocknung werden etwa 250,0 g, genau gewogen (Gewicht = G<sub>R1</sub>) in einen tarlierten 500 ml Welthalskolben vorgelegt.

Anschließend wird dieser Ansatz in einem Rotavapor bei 32°C unter Unterdruck eingeengt, bis die verbleibende Menge der Zubereitung zu der Ausgangsmenge in dem selben Gewichtsverhältnis steht, wie es nach der

Eintrocknung in einer Petrischale über einen definierten Zeitraum gefunden wurde, bis also die im Kolben verbliebene Gewichtsmenge (Gewicht =  $G_{R2}$ ) die Gleichung 2 erfüllt:

5 Gleichung 2:  $G_{R2} = G_{R1} / F_E$

Der vergrößerte Ansatz der Prüflösung im Rotavapor dient der Gewinnung einer ausreichend großen Rückstandsmenge für die anschließende Bestimmung der Löslichkeit von Drospirenon. Es wird wiederum bei 32°C gearbeitet, um die Verdunstungsverhältnisse auf der Hautoberfläche in  
10 quantitativ beschleunigter aber qualitativ möglichst wenig verfälschter Form zu reproduzieren.

Von der schließlich erhaltenen Rückstandsmenge im Kolben wird 1,0 g\* entnommen und in ein 1,5 ml Autosamplergefäß mit Schraubdeckel überführt. Diesem Rückstand werden 100 mg Drospirenon zugesetzt.  
15 Anschließend wird dieser Ansatz eine Stunde lang in einem Ultraschallbad behandelt. Danach bleibt die Probe 24 Stunden lang unter Raumbedingungen stehen. Die Probe wird abschließend 10 Minuten bei mindestens 3000 G zentrifugiert, um das ungelöste Drospirenon am Boden der Probe abzuschelden. In einem Aliquot des erhaltenen Überstandes  
20 wird sodann die Konzentration des Drospirenons mit einer geeigneten HPLC-Methode bestimmt. Der erhaltene Wert entspricht der Sättigungslöslichkeit von Drospirenon in der eingetrockneten Prüflösung (Drospirenon<sub>s2</sub> [mg/ml])

-----  
25 \*Im Fall, dass weniger als 1 Gramm entnommen werden können, typischerweise bei  $F_E > 200$ , kann der Ansatz im Rotavapor entsprechend vergrößert werden oder die abschließende Bestimmung wird beispielsweise auf 50 mg Drospirenon in 0,5 g eingetrockneter Prüflösung reduziert.

30 Der Übersättigungsfaktor  $F_{ss}$  bezogen auf Drospirenon in der Prüflösung während der Eintrocknung wird nach Gleichung 3 errechnet, wobei die Initialkonzentration von Drospirenon in der Zubereitung als Drospirenon<sub>init</sub> [mg/ml] eingeht:

Gleichung 3:  $F_{ss} = \text{Drospirenon}_{init} \text{ [mg/ml]} \times F_E / \text{Drospirenon}_{s2} \text{ [mg/ml]}$

35 Auf den so ermittelten Übersättigungsfaktor  $F_{ss}$  wird in den Ansprüchen dieser Patentanmeldung Bezug genommen.

Ein Wert für  $F_{ss}$  von 5 bedeutet beispielsweise, dass die Sättigungslöslichkeit von Drospirenon während der Anwendung der Zubereitung um den Faktor 5 überschritten wird.

5 - Bei transdermalen Pflastern vom Reservoirtyp:

Es wird die Löslichkeit von Drospirenon in der Formulierung des Wirkstoffreservoirs betrachtet.

Es gilt wiederum der halbtheoretische Ansatz, dass eine Prüflösung allein aus den flüssigen Bestandteilen stellvertretend für die halbfeste Reservoirformulierung untersucht wird.

Die Ermittlung der Sättigungslöslichkeit in der Reservoirzubereitung wird auf dieser Grundlage analog zu der Bestimmung von Drospirenon<sub>s1</sub> [mg/ml] in Gelen, Lotionen und Sprays, wie oben, durchgeführt.

Der Eintrocknungsfaktors  $F_E$  tritt hier für die Bestimmung des Konzentrationsfaktors  $F_C$ , da das Reservoir durch transdermale Permeation von flüssigen Bestandteilen eintrocknet.

Die Wirkstoff abgebende Fläche des Reservoirsystems wird mit dieser Folie abgedeckt, und das Reservoirsystem wird in dieser Anordnung gewogen ( $G_{RS1}$ ). Danach wird das Reservoirsystem über den vorgesehenen Zeitraum bei einer Temperatur von 32°C reinem Wasser als Akzeptorflüssigkeit ausgesetzt. Der vorgesehene Zeitraum beträgt bei einem System zur einmal täglichen Applikation 24 Stunden.

Danach wird das System gewogen ( $G_{RS2}$ ).

Aus dem ermittelten Gewichtsverlust ergibt sich der Eintrocknungsfaktor  $F_E$  in der Reservoirzubereitung nach Gleichung 4:

$$\text{Gleichung 4: } F_E = G_{RF} / (G_{RF} - (G_{RS1} - G_{RS2})).$$

wobei  $G_{RF}$  das Gewicht der vor dem Versuch in dem Reservoirsystem enthaltenen Menge an wirkstoffhaltiger Reservoirformulierung ist.

Die Ermittlung der Sättigungslöslichkeit von Drospirenon in der aufkonzentrierten Reservoirformulierung (Drospirenon<sub>s2</sub>) und der Übersättigungsfaktor  $F_{ss}$  werden analog den Ausführungen unter Gelen, Lotionen und Sprays ab Gleichung 1 ausgeführt, wobei  $F_C$  an die Stelle von  $F_E$  tritt.

**Ausführungsbeispiele****Beispiel 1 - Hydro-ethanolisches Gel****Teile (m/m)**

|   |             |      |
|---|-------------|------|
| 5 | Drospirenon | 1,0  |
|   | Testogel®   | 99,0 |

Drospirenon wird direkt mit dem kommerziell erhältlichen Testogel vermischt und in diesem vollständig aufgelöst.

Testogel entspricht in seiner Zusammensetzung dem Androgel®:

|    |                     |                             |          |
|----|---------------------|-----------------------------|----------|
| 10 | 100 g Gel enthalten | Testosteron                 | 1.0 g    |
|    |                     | Carbopol 980                | 0.90 g   |
|    |                     | Isopropyl myristat          | 0.50 g   |
|    |                     | 0.1 N NaOH                  | 4.72 g   |
|    |                     | Ethanol (95% w/w)           | 72.5 g*  |
| 15 |                     | gereinigtes Wasser          | zu 100 g |
|    |                     | *entsprechend 67 g Ethanol. |          |

**Beispiel 2 - Hydro-ethanolisches Gel auf Polyacrylat-Basis****Teile (m/m)**

|    |                    |          |
|----|--------------------|----------|
| 20 | Drospirenon        | 1,0      |
|    | Ethinylestradiol   | 0,1      |
|    | Isopropylmyristat  | 1,0      |
|    | Carbopol 940       | 0,7      |
|    | 0.1 N NaOH         | 3,7      |
| 25 | gereinigtes Wasser | 20       |
|    | Ethanol 96%        | zu 100,0 |

Die Herstellung erfolgt in der dem Fachmann bekannten Weise durch Auflösen/Mischen aller Komponenten und abschließender Neutralisation des Gelbildners mit verdünnter Natronlauge, wobei die Gelbildung einsetzt.

30 Isopropylmyristat dient als Rückfettungsmittel auf der Haut.

Die Übersättigung an Drospirenon tritt während der Applikation durch die Verdunstung von Ethanol ein.

**Beispiel 3 - Hydro-ethanolisches Gel auf Cellulose-Basis mit  
kristallisationshemmendem Zusatz**

|    |                       | Telle (m/m) |
|----|-----------------------|-------------|
| 5  | Drospirennon          | 0,5         |
|    | Ethylololat           | 2,0         |
|    | Kollidon 12 PF        | 0,5         |
|    | Hydroxyethylcellulose | 1,0         |
|    | Wasser                | 30,0        |
| 10 | Ethanol 96%           | zu 100,0    |

Die Herstellung erfolgt in der dem Fachmann bekannten Weise durch Ansatz des Gelbildner Methylcellulose mit Wasser und Alkohol und abschließender Zugabe der Hilfs- und Wirkstoffe.

Ethylololat dient als Permeationsbeschleuniger.

- 15 Die Übersättigung an Drospirennon tritt während der Applikation durch die Verdunstung von Ethanol ein.

**Beispiel 4 - Transdermales Pflaster vom Typ eines Reservoirsystems**

|    |                           |             |
|----|---------------------------|-------------|
|    | Drospirennon              | 5,0 mg*     |
| 20 | Ethanol 96%               | etwa 196 µl |
|    | Androderm 2,5 mg Pflaster | 1 Stück     |

- Von einem zuvor genau gewogenen Androderm Pflaster wird die Schutzhülle abgezogen und es wird mit der nun offen liegenden Membran nach oben liegend der Inhalt unter Raumbedingungen verdunstet gelassen, bis etwa 180 mg Inhalt verdunstet sind. Danach wird das Reservoir wieder mit der Schutzfolie abgedeckt. Diese Vorbehandlung ist erforderlich, um in dem Reservoir genügend Platz für die nachfolgend beschriebene Zugabe von Drospirennon-Lösung zu schaffen.

- Es werden 100 mg Drospirennon in 4 ml Ethanol 96% unter Einwirkung von Ultraschall gelöst. Von dieser Lösung werden etwa 500 µl in eine 1 ml Einmalspritze mit angesetzter Stahikanüle (0,9 x 40 mm) aufgezogen. Mit dieser Spritze wird sodann in das Reservoir des Androdermpflasters eingestochen und etwa 200 µl Lösung werden in das Reservoir injiziert. Dies wird durch Einstich eines zusätzlichen Entlüftungslöches an der Stelle ermöglicht, an der sich die Luftblase in dem halbfesten Reservoir befindet.

Die beiden Einstichstellen werden danach mit einem Stück tesa-Film verklebt. Der Inhalt des Reservoirs wird durch vorsichtiges Kneten mit den Fingern einige Minuten lang vermischt. Bis zur experimentellen  
5 Verwendung wird das System mindestens 24 Stunden unter Raumbedingungen equilibriert.

Die Übersättigung an Drospirenon tritt während der Applikation des Systems im wesentlichen durch die transdermale Resorption von Ethanol ein, die wesentlich schneller verläuft, als die von Drospirenon.

10

#### Beispiel 5 - Transdermales Spray

|                  | Telle (m/m) |
|------------------|-------------|
| Drospirenon      | 0,5         |
| Ethinylestradiol | 0,1         |
| 15 Oleylalkohol  | 1,0         |
| 1,2-Propandiol   | 0,5         |
| Ethanol 96%      | 60,0        |
| Dimethylether    | zu 100,0    |

Die Übersättigung an Drospirenon tritt während der Applikation im  
20 Wesentlichen durch die Verdunstung von Ethanol ein. Dimethylether dient als Treibmittel für das Spray.

#### Beispiel 6

Die Formulierung aus Beispiel 1 wurde auf hinsichtlich der Permeation  
25 von Drospirenon im Vergleich zu Testosteron durch Maushaut untersucht – siehe Figur 1.

Von der Zubereitung aus Beispiel 1 wurden etwa 200 mg auf Nacktmaushaut appliziert, die als Permeationsmembran in modifizierten Franz-Permeationszellen fixiert war.

30 Die Resultate in Figur 1 sind die Mittelwerte von n=7 Experimenten.  
Haut: Haarlose Maushaut, HsdCpb NMRI-nu/nu, Harlan Bioservice, Winkelrode

Akzeptormedium für die Franz-Zellen:

|                                 |          |
|---------------------------------|----------|
| Kalliumchlorid                  | 0,6 g    |
| 35 Kallumdihydrogenphosphat     | 0,09 g   |
| Natriumchlorid                  | 10,905 g |
| Natriumhydrogenphosphatdihydrat | 0,09 g   |

- HEPES 8,94 g
- Gentamicinsulfat 0,075 g
- 5  $\gamma$ -Cyclodextrin 7,5 g
- Aqua purificata ad 1500 g

Zu den Zeitpunkten 3, 6, 9, 12, 15 und 18 Stunden wurden Proben von je 100  $\mu$ l durch ein automatisches Probenahmesystem aus dem Akzeptormedium der Franz-Zellen entnommen und in einen HPLC-Automaten injiziert.

- HPLC-Methode:
- Säule Lichrospher 100 RP 18, 5  $\mu$ m, 125 x 3 mm
  - Mobile Phase Acetonitril/H<sub>2</sub>O (40/60)
  - Flussrate 1 ml/min
  - 15 Temperatur 40°C
  - Injektionsvol. 100  $\mu$ l
  - Detektions-Wellenlänge (UV): 244 nm (Testosteron), 261 nm (Drospirenon)

Beispiel 7:

20 Die Formulierung aus Beispiel 1 wurde auf hinsichtlich der Permeation von Drospirenon im Vergleich zu Testosteron auf Humanhaut (weibliche Bauchhaut aus kosmetischer Reduktion, dermatomisiert auf ca. 450  $\mu$ m Schichtdicke) untersucht – siehe Figur 2.

Tab. 1: Permeation von Testosteron aus Beispiel 1 durch Humanhaut:

25 Durchschnittliche kumulative Permeation [ $\mu$ g/cm<sup>2</sup>] von 1 % Testosteron in Testogel (K2053) durch dermatomisierte Humanhaut

| Zeit [h] | Durchschnitt | SD    | RSD [%] |
|----------|--------------|-------|---------|
| 0        | 0.00         | 0.00  | -       |
| 3        | 3.62         | 1.24  | 34      |
| 7        | 7.72         | 2.21  | 29      |
| 10       | 10.70        | 2.34  | 22      |
| 24       | 26.57        | 6.72  | 25      |
| 30       | 33.31        | 7.06  | 21      |
| 48       | 44.35        | 10.03 | 23      |

24

**Tab. 2: Permeation von Drospirenon aus Beispiel 1 durch Humanhaut**  
**Durchschnittliche kumulative Permeation [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ] von 1 % Drospirenon in**  
**Testogel (K2053) durch dermatomisierte Humanhaut**

| <b>Zeit [h]</b> | <b>Durchschnitt</b> | <b>SD</b> | <b>RSD [%]</b> |
|-----------------|---------------------|-----------|----------------|
| 0               | 0.00                | 0.00      | -              |
| 3               | 0.87                | 0.34      | 39             |
| 7               | 2.04                | 0.68      | 33             |
| 10              | 2.86                | 0.75      | 26             |
| 24              | 8.67                | 2.19      | 25             |
| 30              | 12.13               | 2.64      | 22             |
| 48              | 19.23               | 4.03      | 21             |

5

Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass bei der Applikation auf Humanhaut die Permeation von Drospirenon noch bis zu 40% derjenigen von Testosteron beträgt. Nachdem Testogel für die Verabreichung von 5 bis 10 mg pro Tag zugelassen ist, kann geschlossen werden, dass auch etwa 3-5 mg/d Drospirenon in dieser Form transdermal verabreicht werden können. Damit wird die transdermale Applikation kontrazeptiv wirkender Mengen von Drospirenon ermöglicht.

10

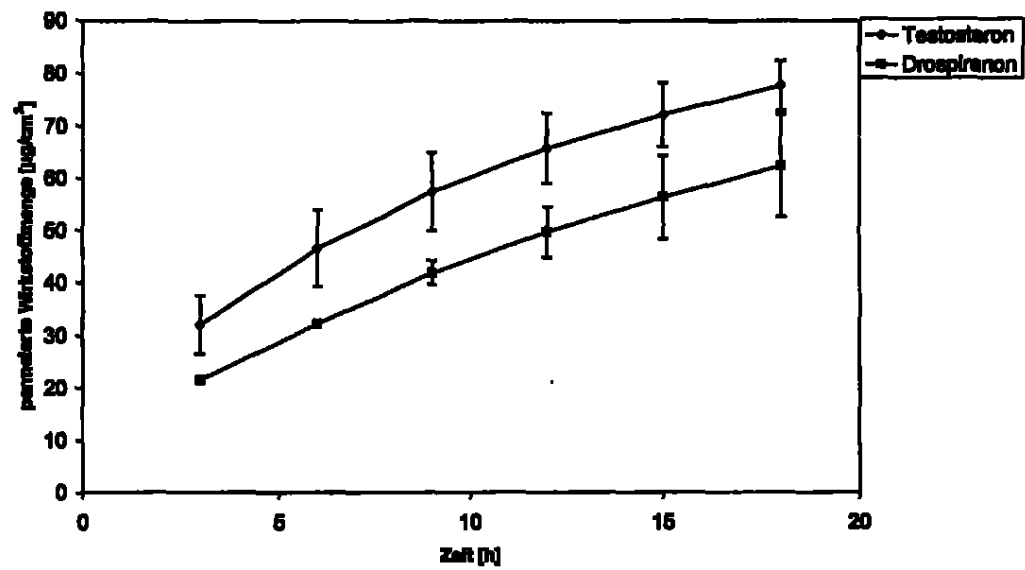
**Ansprüche**

1. Pharmazeutische Zubereitung zur Applikation auf die Haut mit einem  
5 Gehalt an Drospirenon,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die enthaltene Menge Drospirenon in der Zubereitung in deren  
Ausgangszustand nicht oberhalb der Sättigungslöslichkeit liegt, während  
die Sättigungslöslichkeit des Drospirenon nach dem Auftragen der  
10 Zubereitung auf die Haut durch Austritt von Lösungsvermittelnden  
Komponenten aus der Zubereitung überschritten wird.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, dass die Sättigungslöslichkeit des Drospirenon  
in der Zubereitung während der Applikation um mindestens den Faktor 5,  
15 vorzugsweise um mindestens den Faktor 10 überschritten wird.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 2,  
dadurch gekennzeichnet, dass die Sättigungslöslichkeit des Drospirenon  
in der Zubereitung während der Applikation nach 1 Stunde bereits um  
mindestens den Faktor 2, vorzugsweise um mindestens den Faktor 5  
20 überschritten wird.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der  
vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Gehalt an Ethanol oder  
Isopropanol aufweist.
- 25 5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der  
vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass bezogen auf Drospirenon ein  
kristallisationshemmender Zusatz enthalten ist.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der  
30 vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem kristallisationshemmenden  
Zusatz um ein lösliches Polyvinylpyrrolidon handelt.
7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der  
vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,  
35 dass es sie einen Gehalt an mindestens einem Permeationsbeschleuniger  
aufweist.

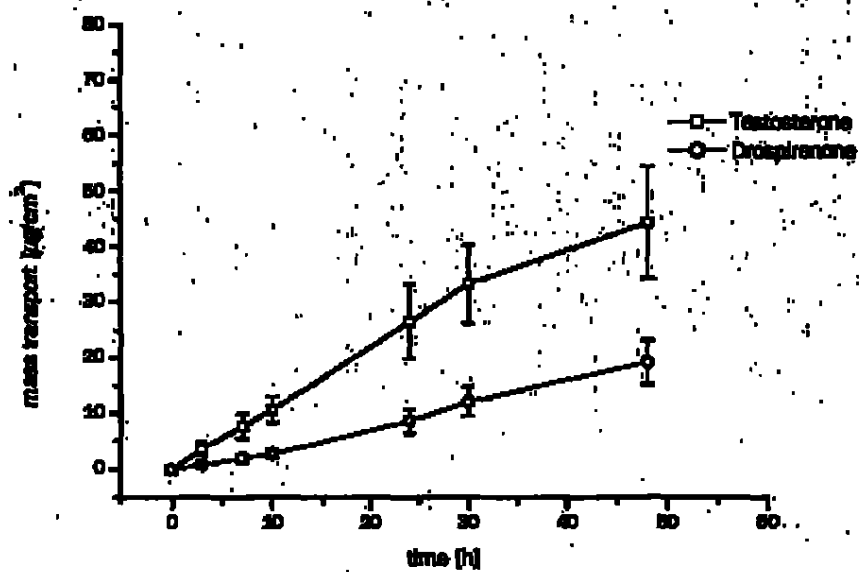
8. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine halbfeste Zubereitung in  
5 der Form eines alkoholhaltigen Gels handelt .
9. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine flüssige, alkoholhaltige  
Zubereitung in der Form einer Lotion, eines Schaums oder eines Sprays  
10 handelt.
10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine flüssige oder halbfeste,  
alkoholhaltige Zubereitung als Bestandteil eines transdermalen Pflasters  
15 vom Typ eines Reservoirsystems handelt.
11. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 10,  
dadurch gekennzeichnet, dass die Sättigungslöslichkeit des Drospirenon  
in der Zubereitung während der Applikation um mindestens den Faktor 1,5  
, vorzugsweise um mindestens den Faktor 2 überschritten wird.
- 20 12. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 9 bis 11,  
dadurch gekennzeichnet, dass die alkoholische Zubereitung einen  
Alkoholgehalt von mindestens 60% (m/m), vorzugsweise von mindestens  
65% (m/m) aufweist.
13. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der  
25 vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich zu Drospirenon ein Estrogen  
enthalten ist.
14. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 13,  
dadurch gekennzeichnet, dass das enthaltene Estrogen während der  
30 Applikation auf der Haut ebenfalls vom unterschättigten oder gerade  
gesättigten Zustand in den übersättigten Zustand übergeht.
15. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 13 oder 14,  
gekennzeichnet dadurch, dass es sich bei dem Estrogen um  
Ethinylestradiol handelt.

27

Vergleich der Permeation von Testosteron und Drosiprenon



Figur 1



Figur 2

- + 28
- (12) Publicación de la solicitud Internacional bajo PCT**
  - (19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual**  
**Oficina Internacional**
  - (43) Fecha de publicación Internacional : 20 de octubre de 2005**  
**(20.10.2005)**
  - (10) Número de publicación Internacional: WO 2005/097196 A2**
- 

- (51) Clasificación Internacional de patentes: A61K 47/32**
- (21) Número de solicitud Internacional: PCT/EP2005/002971**
- (22) Fecha de presentación Internacional: 19 de marzo de 2005**  
**(19.03.2005)**
- (25) Idioma de la presentación: alemán**
- (26) Idioma de la publicación: alemán**
- (30) Antecedentes de prioridad:**  
10 2004 016 779.6 del 1 de abril de 2004 (01.04.2004) DE
- (71) Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178, 13353 Berlin (DE).**
- (72) Inventores; y**
- (75) Inventor/Solicitante (solamente para US): BRACHT, Stefan [DE/DE]; Meisenweg 16, 07751 Jena-Cospeda (DE).**
- (74) Agente: CRAMER, Eva-Maria; Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).**
- (81) Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible):** Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicado:**

- sin el informe de búsqueda internacional y será republicado luego de recibir dicho informe
-

29  
2

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations") al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

---

**(54) Título: PREPARACIÓN FARMACÉUTICA PARA APLICAR SOBRE LA PIEL QUE CONTIENE DROSPIRENONA**

**(57) Resumen**

La invención se refiere a una preparación farmacéutica para aplicar sobre la piel que contiene drospirenona. La cantidad de drospirenona contenida en la preparación en su estado inicial no es superior a la solubilidad saturada. Sin embargo, después de aplicar la preparación sobre la piel, la solubilidad saturada de la drospirenona es superada. Esta preparación farmacéutica permite, entre otros, la aplicación trasdérmica de cantidades de drospirenona con efecto contraceptivo.

---

acetato de noretisterona (p. ej. Fem7 Combi, CombiPatch) y norelgestromina.

En la andrología se dispone de testosterona en formas medicamentosas transdérmicas (p.ej. Androderm®, Testoderm ,  
5 Testogel®).

Sin embargo, la factibilidad de la administración transdérmica no depende de la buena absorción por la piel de las hormonas esteroides, sino exclusivamente de su efecto potente. Etinilestradiol y levonorgestrel producen efecto  
10 con dosis diarias del rango de 20 a 50 µg. El acetato de norestisterona pertenece al grupo de sustancias de efecto más débil y típicamente se requiere una dosis trasdérmica diaria de 125-250 µg.

Entre los gestágenos que actualmente se utilizan  
15 terapéuticamente se incluyen dienogest y drospirenona, que pertenecen al grupo de sustancias menos potentes, pues deben ser administradas característicamente en dosis orales diarias de 2 a 3 mg para desplegar su efecto contraceptivo. Contrariamente a los denominados gestágenos de alta  
20 potencia, como p. ej. Gestoden o norelgestromina, cuya dosis diaria está en un rango de miligramos apenas superior a una cifra, drospirenona y dienogest debieron ser considerados como inadecuados para la administración transdérmica hasta el presente.

25 La única hormona esteroide que hasta el presente se puede administrar transdérmicamente en dosis diarias de

rango de miligramos es la testosterona. Sin embargo, los productos comerciales en parches Testoderm® y Androderm son conocidos por su escasa tolerancia local y la poca aceptación por parte de los pacientes a raíz del lugar de su aplicación -en el escroto (Testoderm®) o el tamaño del parche requerido que es de 74 cm<sup>2</sup> (Androderm®, 2 parches simultáneamente).

Para la terapia transdérmica de testosterona también se dispone del preparado en gel Testogel®, que permite la resorción de aprox. 5-10 mg de testosterona por día con menor potencial de irritación local y mayor comodidad de uso.

A partir de la bibliografía de patentes se conoce gran número de preparaciones farmacéuticas para aplicar sobre la piel que contienen gestágeno.

El documento de patente WO 97/11680 A1 describe un dador para la administración de gestágenos y estrógenos.

El documento de patente alemana 199 06 152 A1 reivindica sistemas de depósito, en los cuales la sustancia activa está disuelta en solventes muy volátiles como etanol. Se describe la administración transdérmica de sustancias activas por medio de sistemas de matriz adhesivos.

La patente WO 99/15156 A1 describe un método para fabricar una forma de administración transdérmica, donde la o las sustancias activas pueden ser hormonas esteroideas y

pueden estar presentes en la matriz, sobre el portador, en estado saturado o sobresaturado.

Descripción de la invención

El objeto de la invención es encontrar formas de administración transdérmicas de gestágenos poco potentes para ser aplicadas sobre la piel.

Según la invención, el objeto se alcanza por medio de una preparación farmacéutica para aplicar sobre la piel con un contenido de drospirenona, en la cual la cantidad de drospirenona contenida en la preparación en su estado inicial no es superior a la de solubilidad saturada y después de ser aplicada sobre la piel, la solubilidad saturada de la drospirenona es superada por desprendimiento de componentes activadores de la disolución.

Según la invención, la solubilidad saturada de la drospirenona de la preparación puede ser superada durante su aplicación en al menos un factor 5, preferentemente al menos en un factor 10.

La solubilidad saturada de la drospirenona de la preparación durante la aplicación es superada, al cabo de 1 hora, en al menos el factor 2, preferentemente en al menos el factor 5.

La preparación farmacéutica puede contener etanol o isopropanol.

Según la invención, la preparación farmacéutica puede contener un aditivo inhibidor de la cristalización

correspondiente a la drospirenona y/o puede contener al menos un activador de la permeación.

Se ha descubierto que el aditivo inhibidor de la cristalización es una polivinilpirrolidona soluble.

5 La preparación farmacéutica puede ser una preparación semisólida en forma de gel que contiene alcohol o una preparación líquida que contiene alcohol en forma de loción, espuma o spray.

La preparación líquida o semisólida que contiene alcohol también puede ser parte de un parche transdérmico del tipo de los sistemas de depósito.

También se comprobó que durante la aplicación, la solubilidad de la drospirenona sobrepasa la saturación en al menos un factor 1,5, preferentemente en al menos un factor 2 y que la preparación alcohólica presenta un contenido de alcohol de al menos 60% (m/m), preferentemente de al menos 65% (m/m).

Además de drospirenona también puede contener un estrógeno.

20 También se comprobó que durante la aplicación sobre la piel, el estrógeno contenido igualmente pasa de un estado semisaturado o apenas saturado a un estado sobresaturado.

El estrógeno puede ser etinilestradiol.

La forma de realización preferida de la invención es un gel transdérmico con un contenido de etanol y agua. La sustancia activa drospirenona se encuentra presente en

estado totalmente disuelto. Para asegurar suficiente solubilidad de la drospirenona, con contenidos de preferentemente 0,2 - 1 % (m/m), particularmente de 0,5 a 1% (m/m) en el gel, se prevé un contenido de etanol de al menos 5 60% (m/m), con particular preferencia de hasta 65% (m/m).

A raíz del elevado contenido de alcohol, se usan, además de los formadores de gel iónicos a base de ácido poliacrílico (carbómeros o carbopoles, p.ej. carbopol 940, 941 o 980), también formadores de gel del grupo de los 10 derivados de celulosa, p. ej. hidroximetil-hidroxietilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

Otros aditivos que se pueden incluir son, sobre todo, activadores de la permeación, sustancias reengrasantes de la piel y antioxidantes.

15 Con el fin de permitir la sobresaturación de drospirenona de los sistemas de la invención durante su aplicación se prefiere el uso de un grupo de sustancias auxiliares de baja número de moléculas que permiten una buena disolución de drospirenona o sustancias que se 20 desprenden de la preparación, ya sea por su elevada volatilidad o por su capacidad de permeación de la piel particularmente buena en las condiciones de su aplicación, lo cual provoca una sobresaturación de drospirenona. Finalmente, estas sustancias auxiliares preferidas también 25 favorecen una buena tolerancia toxicológica al ser aplicadas sobre la piel.

36

Tales sustancias se seleccionan preferentemente pero no exclusivamente del grupo formado por etanol, isopropanol (2-propanol), 1,2-propandiol (propilenglicol), dipropilenglicol, 1,3-butandiol, dietilenglicolmonometil- y  
5 etiléter, propilencarbonato e isopropilidenglicerol, así como componentes de monoterpeneo de aceites etéricos.

Si fuera necesario, estos activadores de la disolución de la drospirenona que se desprenden fácilmente de la formulación por evaporación o por absorción transdérmica  
10 pueden combinarse con uno o varios co-solventes que no se evaporan con facilidad ni son absorbidos por la dermis.

Otra forma de realización preferida de la presente invención son sistemas transdérmicos del tipo de depósito.

Para las preparaciones semisólidas que los contienen  
15 rigen las mismas advertencias que para los geles transdérmicos.

La preparación de los sistemas de depósito y su carga se puede llevar a cabo de manera conocida.

Se ha comprobado que la drospirenona aplicada en un  
20 vehículo hidro-etanólico sobre la piel de ratón, in vitro, es absorbida casi tan bien como la testosterona. De esto se deduce que también al ser aplicada en humanos se pueden lograr dosis diarias de drospirenona de un rango de poco más de 10 mg, de manera similar a la testosterona.

25 Esta inesperada comprobación se relaciona probablemente con un grado de sobresaturación muy elevado de sustancia

activa durante el secado del vehículo al ser aplicada la preparación. Si bien el mecanismo de la sobresaturación por evaporación, especialmente de componentes alcohólicos de geles, lociones o sprays transdérmicos es discutido, en las formulaciones de la invención, inesperadamente resultaron apropiados y practicables elevados grados de sobresaturación de drospirenona

Determinación del factor de sobresaturación que se presenta durante la aplicación de las respectivas preparaciones:

10 - En geles, lociones, espumas y sprays:

Para simplificar el análisis y especialmente la elaboración analítica de las muestras, las determinaciones de la solubilidad de drospirenona de estas preparaciones o de los residuos de ellas que se forman por secado, se llevan a cabo sobre una base semiteórica. El enfoque semiteórico consiste en que para este aspecto solamente se usan los componentes líquidos de la formulación. En el caso de los geles, lociones y sprays, el componente de polímero formador de gel o de película o el espesante es, por regla general, despreciable en cuanto a su cantidad, aunque a menudo perturba considerablemente la elaboración de las muestras. En el marco de esta invención se usa sustitutivamente una solución de ensayo que contiene solamente los componentes líquidos de las mencionadas preparaciones.

25 En el caso concreto del ejemplo 2 se analiza sustitutivamente la siguiente mezcla:

-Ejemplo de solución de ensayo (antes del secado)

| Partes (m/m)       |        |
|--------------------|--------|
| Isopropilmiristato | 1.00   |
| Agua purificada    | 23,55* |
| Etanol 96%         | 73,50  |

\* Suma de 20,0 g agua + 3,55 g agua de 3,70 g NaOH 0,1N (no se utiliza NaOH, ya que esto sólo corresponde en presencia del polímero y en su ausencia crearía un medio fuertemente alcalino que la descompondría.

La determinación de la solubilidad de drospirenona en la solución de ensayo antes de su secado se lleva a cabo como sigue:

10        Se reúnen 10 g de solución de ensayo pesada, mientras se mezcla con drospirenona por medio de un mezclador magnético hasta que se forma un sedimento claramente visible en el fondo. Esta mezcla se agita al menos 24 horas, después de lo cual el sedimento debe seguir presente. De lo contrario, se agrega más drospirenona y se repite la operación. Después de la operación de agitado se retira 15        aprox. 1,0 ml de solución de ensayo y se coloca en un recipiente muestreador automático (autosampler) de 1,5 ml con tapa a rosca. Finalmente, la muestra se centrifuga 10 minutos al menos a 3000 rpm para separar la drospirenona no disuelta en el fondo de la muestra. Luego se determina la concentración de drospirenona con un método HPLC apropiado en una alícuota del sobrenadante obtenido. El valor obtenido

corresponde a la solubilidad saturada de drospirenona en la mezcla de ensayo antes de secarse ( $\text{drospirenona}_{s1}[\text{mg/ml}]$ ).

Para las preparaciones de la invención rige la condición  $\text{drospirenona}_{\text{init}} \leq \text{drospirenona}_{s1}$ , donde  
 5  $\text{drospirenona}_{\text{init}} [\text{mg/ml}]$  es la concentración inicial de drospirenona de la preparación.

- La determinación de la solubilidad de drospirenona en la mezcla de ensayo líquida después de secarse se lleva a cabo como sigue:

10 La solución de ensayo se esparce sobre un soporte inerte plano con un espesor de capa de aprox. 50  $\mu\text{m}$  y se deja secar durante un período de tiempo definido a aprox. 32°C (temperatura de la superficie de la piel) en condiciones de ambiente y sin cubrirla.

15 El período de tiempo depende del tiempo de uso previsto; para una aplicación diaria es de 24 h. También se puede seleccionar un período de tiempo más breve, p. ej. cuando el grado de secado debe ser determinado antes del fin de la aplicación.

20 Para el área de aplicación de esta invención el espesor de la capa de 50  $\mu\text{m}$  se define como espesor estándar para la aplicación transdérmica de geles, lociones o sprays. En el caso del Testogel comercial se aplican p. ej. 5 ml de gel sobre el brazo. Con el espesor estándar definido de 50  $\mu\text{m}$   
 25 resulta, para 5 ml, una superficie de aplicación teórica de 90  $\text{cm}^2$  (densidad supuesta del gel, aprox. 0,9  $\text{g/cm}^3$ ), con lo

cual se logra suficiente aproximación a la aplicación in vivo.

En el caso del ejemplo de la solución de ensayo mencionada se distribuyen aprox. 4,36 g de solución de  
5 ensayo -medida con exactitud- (peso =  $G_{p1}$ ) en una bandeja de Petri tarada de 10 cm de diámetro (corresponde a 78,53 cm<sup>2</sup>) con lo cual resulta un espesor de capa de aprox. 50  $\mu$ m.

Esta preparación se seca sobre una plancha calefactora a aprox 32°C durante 24 h (correspondiente a una aplicación  
10 diaria). La cantidad de solución de ensayo y el diámetro de la bandeja se mencionan a título de ejemplo y no son limitativos. Los valores se pueden variar dentro del contexto descrito. La mezcla de ensayo no se mueve o mezcla mecánicamente durante el ensayo, sino que se deja en reposo.  
15 No se prevé ninguna circulación de aire particular sobre la muestra.

Al final del ensayo se determina el peso del residuo seco de la solución de ensayo (peso =  $G_{p2}$ ).

A partir de los valores obtenidos se calcula el factor  
20 de secado de la solución de ensayo por medio de la ecuación 1.

Ecuación 1:  $F_k = G_{p1}/G_{p2}$

Se pesan con exactitud aprox. 250,0 g (peso =  $G_{R1}$ ) de la solución de ensayo contenida en la composición antes de  
25 secarla y se colocan en un matraz de cuello ancho tarado de 500 ml.

A continuación, se concentra esta preparación en un Rotavapor a 32°C y baja presión hasta que la cantidad remanente de la preparación se encuentra en la misma relación de peso con respecto a la cantidad inicial, tal como se comprobó después de secar en una bandeja de Petri durante un período de tiempo definido, hasta que la cantidad/peso (peso =  $G_{R2}$ ) remanente cumpla la ecuación 2.

Ecuación 2:  $G_{R2} = G_{R1} / F_E$

La preparación aumentada de solución de ensayo en el Rotovapor sirve para obtener mayor cantidad de residuo para la siguiente determinación de la solubilidad de drospirenona. Se trabaja nuevamente a 32°C a fin de reproducir las condiciones de evaporación sobre la superficie de la piel en forma cuantitativamente acelerada pero cualitativamente lo más fiel posible.

De la cantidad de residuo obtenida finalmente en el matraz se retira 1,0 g\* y se pasa a un recipiente muestreador automático (autosampler) con tapa a rosca. A este residuo se agregan 100 mg drospirenona. A continuación, esta preparación se trata una hora en baño de ultrasonido. Luego, la muestra se deja descansar 24 h en condiciones de ambiente. Finalmente, la muestra se centrifuga 10 minutos, al menos a 3000 rpm a fin de separar la drospirenona no disuelta en el fondo de la muestra. Luego se determina la concentración de drospirenona con un método HPLC apropiado en una alícuota del sobrenadante obtenido. El valor obtenido

corresponde a la solubilidad saturada de drospirenona en la solución de ensayo seca ( $\text{drospirenona}_{s2}[\text{mg/ml}]$ ).

\* En el caso que sólo se pueda retirar menos de 1 g, típicamente a  $F_E > 200$ , la preparación puede aumentarse de manera correspondiente en el Rotavapor o bien la determinación final se reduce p. ej. a 50 mg drospirenona en 0,5 g de solución de ensayo seca.

El factor de sobresaturación  $F_{ss}$  referido a la drospirenona de la solución de ensayo durante el secado se calcula según la ecuación 3, donde la concentración inicial de la drospirenona en la preparación es  $\text{drospirenona}_{\text{init}}$  (mg/ml):

Ecuación 3:  $F_{ss} = \text{drospirenona}_{\text{init}} \text{ (mg/ml)} \times F_E / \text{drospirenona}_{s2} \text{ (mg/ml)}$ .

En las reivindicaciones de esta solicitud de patente se hace referencia al factor de sobresaturación  $F_{ss}$ .

Un valor 5 correspondiente a  $F_{ss}$  significa p. ej., que la solubilidad saturada de la drospirenona durante la aplicación de la preparación es excedida en un factor 5.

- En parches transdérmicos del tipo de depósito:

Se considera la solubilidad de drospirenona en la formulación del depósito de sustancia activa.

También en este caso se usa la preparación semiteórica y se analiza una solución de ensayo formada exclusivamente por componentes líquidos en forma sustitutiva de la formulación semisólida del depósito.

La determinación de la solubilidad saturada en la preparación del depósito se realiza sobre esta base y en forma análoga a la determinación de drospirenona en los geles, lociones y sprays.

5 El factor de secado  $F_E$  sustituye aquí a la determinación del factor de concentración  $F_C$ , ya que el depósito se seca por permeación transdérmica de componentes líquidos.

La superficie del sistema de depósito que entrega  
10 sustancia activa se cubre con esta película y el sistema de depósito se pesa en esta disposición ( $G_{RS1}$ ). Luego, el sistema de depósito se expone por el período de tiempo previsto y a una temperatura de 32°C, a agua pura, en carácter de líquido aceptor. Para un sistema destinado a ser  
15 aplicado diariamente, el período de tiempo previsto es de 24 h.

A continuación, se pesa el sistema ( $G_{RS2}$ )

La pérdida de peso determinada corresponde al factor de secado  $F_E$  de la preparación del depósito según la ecuación  
20 4:

$$\text{Ecuación 4: } F_E = G_{RF} / (G_{RS1} - G_{RS2}),$$

donde  $G_{RF}$  es el peso de la cantidad de formulación del depósito que contiene sustancia activa antes del ensayo.

La determinación de la solubilidad saturada de  
25 drospirenona en la formulación concentrada del depósito (drospirenona<sub>22</sub>) y el factor de sobresaturación  $F_{SS}$  se

realiza en forma análoga a lo descrito para geles, lociones y sprays a partir de la ecuación 1, donde  $F_c$  ocupa el lugar de  $F_e$ .

**EJEMPLOS DE REALIZACIÓN**

**5 Ejemplo 1 - Gel hidro-etanólico**

|              | Partes (m/m) |
|--------------|--------------|
| Drospirenona | 1,0          |
| Testogel®    | 99,0         |

La drospirenona se mezcla directamente con Testogel que se obtiene en el comercio y se disuelve completamente en este.

**10 La composición de Testogel es la misma de Androgel®:**

100 g de gel contiene:

|                    |          |
|--------------------|----------|
| Testosterona       | 1,0 g    |
| Carbopol 980       | 0,90 g   |
| Isopropilmiristato | 0,50 g   |
| NaOH 0,1 N         | 4,72 g   |
| Etanol (95% w/w)   | 72,5 g*  |
| Agua purificada    | Ad 100 g |

\* Corresponde a 67 g etanol

**Ejemplo 2 - Gel hidro-etanólico a base de poliacrilato**

|                    | Partes (m/m) |
|--------------------|--------------|
| Drospirenona       | 1,0          |
| Etinilestradiol    | 0,1          |
| Isopropilmiristato | 1,0          |
| Carbopol 940       | 0,7          |

|                 |          |
|-----------------|----------|
| NaOH 0,1N       | 3,7      |
| Agua purificada | 20       |
| Etanol 96%      | Ad 100,0 |

La preparación se realiza en forma conocida para el técnico por disolución/mezclado de todos los componentes y neutralización final del formador de gel con hidróxido de sodio diluido, con lo cual se inicia la formación del gel.

- 5 El isopropilmiristato actúa como agente reengrasante sobre la piel.

La sobresaturación de drospirenona se produce durante la aplicación por evaporación del etanol.

Ejemplo 3 - Gel hidro-etanólico a base de celulosa con

- 10 aditivo inhibidor de la cristalización

|                     | Partes (m/m) |
|---------------------|--------------|
| Drospirenona        | 0,5          |
| Etiloleato          | 2,0          |
| Colidón 12 PF       | 0,5          |
| Hidroxietilcelulosa | 1,0          |
| Agua                | 30,0         |
| Etanol 96%          | Ad 100,0     |

- 15 La preparación se lleva a cabo de manera conocida por el técnico preparando el formador de gel, metilcelulosa, con agua y alcohol y agregando finalmente las sustancias auxiliares y activas.

La sobresaturación de drospirenona se produce durante la aplicación, por evaporación de etanol.

Ejemplo 4 - Parche transdérmico del tipo de los sistemas de depósito.

Drospirenona                      5,0 mg\*  
Etanol 96%                      aprox.196 µl  
Parche Androderm de    1 parche  
2,5 mg

Se retira la envoltura protectora de un parche  
5 Androderm previamente pesado con exactitud y se deja  
evaporar el contenido en condiciones de ambiente con la  
membrana que ahora está descubierta, hacia arriba, hasta que  
se han evaporado aprox. 180 mg del contenido. Luego se  
vuelve a cubrir el sistema de depósito con la película  
10 protectora. Este tratamiento previo es necesario para crear  
espacio para la solución de drospirenona que se agrega según  
se describe a continuación.

Se disuelven 100 mg drospirenona en 4 ml etanol 96%  
mientras se someten a la acción de ultrasonido. De esta  
15 solución se aspiran 500 µl en una jeringa descartable de 1  
ml con cánula de acero (0,9x40 mm).

Con esta jeringa se pincha luego el sistema de depósito  
del parche Androderm y se inyectan aprox. 200 µl de solución  
en el depósito. Esto es posible gracias a que se pincha en  
20 un agujero de ventilación suplementario que se encuentra en  
el lugar en que se encuentra la burbuja de aire del depósito  
semisólido.

Los dos lugares de punción se tapan luego con un trozo de cinta adhesiva. El contenido del depósito se mezcla amasando el depósito cuidadosamente con los dedos durante algunos minutos. Antes de ser utilizado para fines  
5 experimentales, el sistema se deja equilibrar al menos durante 24 h.

La sobresaturación de drospirenona se produce durante la aplicación del sistema, sustancialmente por resorción transdérmica de etanol, la que se desarrolla con rapidez  
10 sustancialmente mayor que la de drospirenona.

#### Ejemplo 5 - Spray transdérmico

|                 | Partes (m/m) |
|-----------------|--------------|
| Drospirenona    | 0,5          |
| Etinilestradiol | 0,1          |
| Oleilalcohol    | 1,0          |
| 1,2-propandiol  | 0,5          |
| Etanol 96%      | 60,0         |
| Dimetiléter     | Ad 100,0     |

La sobresaturación de drospirenona se produce durante la aplicación, sustancialmente por evaporación de etanol. El  
15 dimetiléter sirve de propulsante del spray.

#### Ejemplo 6

La formulación del ejemplo 1 se analizó en cuanto a la permeación de drospirenona a través de piel de ratón, en comparación con testosterona. Véase figura 1.

Se aplicaron aprox. 200 mg de la preparación del ejemplo 1 sobre piel de ratón desnudo que estaba fijada como membrana de permeación en células de permeación Franz modificadas.

5 Los resultados de la figura 1 son los valores promedio de experimentos de n=7. Piel: piel de ratón sin pelo, HsdCpb NMRI-nu/nu, Harlan Bioservice, Walsrode.

Medio aceptor para las células Franz:

|    |                                 |           |
|----|---------------------------------|-----------|
|    | Cloruro de potasio              | 0,6 g     |
| 10 | Difosfato de potasio            | 0,09 g    |
|    | Cloruro de sodio                | 10,905 g  |
|    | Dihidrato de bifosfato de sodio | 0,09 g    |
|    | HEPES                           | 8,94 g    |
|    | Sulfato de gentamicina          | 0,075 g   |
| 15 | $\gamma$ -ciclodextrina         | 7,5 g     |
|    | Agua purificada                 | ad 1500 g |

A las 3, 6, 9, 12, 15 y 18 horas se tomaron muestras de 100  $\mu$ l por vez del medio aceptor de las células Franz por medio de un sistema sacamuestras automático y se inyectaron en un dispositivo HPLC automático.

Método HPLC:

|    |                   |                                           |
|----|-------------------|-------------------------------------------|
|    | Columna           | LiChrospher 100 RP 18,5 $\mu$ m, 125x3 mm |
|    | Fase móvil        | Acetonitrilo/H2O (40/60)                  |
|    | Flujo             | 1 ml/min                                  |
| 25 | Temperatura       | 40°C                                      |
|    | Volumen de inyec. | 100 $\mu$ l                               |

Long. onda de detección (UV)244 nm (testosterona), 261 nm (drospirenona)

Ejemplo 7:

La formulación del ejemplo 1 fue analizada comparativamente en cuanto a la permeación de drospirenona y testosterona en piel humana (piel del abdomen de mujer proveniente de reducción cosmética, dermatomizada a un espesor de capa de aprox. 450 µm), véase figura 2.

TABLA 1: Permeación de testosterona del ejemplo 1 a través de piel human:

Permeación acumulativa promedio [µg/cm2] de 1% testosterona en Testogel (K2053) a través de piel humana dermatomizada.

| Tiempo(h) | Promedio | SD    | RSD[%] |
|-----------|----------|-------|--------|
| 0         | 0,00     | 0,00  | -      |
| 3         | 3,62     | 1,24  | 34     |
| 7         | 7,72     | 2,21  | 29     |
| 10        | 10,70    | 2,34  | 22     |
| 24        | 26,57    | 6,72  | 25     |
| 30        | 33,31    | 7,06  | 21     |
| 48        | 44,35    | 10,03 | 23     |

TABLA 2: Permeación de drospirenona del ejemplo 1 a través de piel humana

Permeación acumulativa promedio (µg/cm2) de 1% drospirenona en Testogel (K2053) a través de piel humana dermatomizada.

| Tiempo (h) | Promedio | SD   | RSD (%) |
|------------|----------|------|---------|
| 0          | 0,00     | 0,00 | -       |
| 3          | 0,87     | 0,34 | 39      |
| 7          | 2,04     | 0,68 | 33      |
| 10         | 2,86     | 0,75 | 26      |
| 24         | 8,67     | 2,19 | 25      |
| 30         | 12,13    | 2,64 | 22      |
| 48         | 19,23    | 4,03 | 21      |

A partir de estos datos se puede deducir que al aplicarla sobre piel humana, la permeación de la drospirenona aún sigue siendo de hasta 40% de la de testosterona. Dado que se pueden administrar 5 a 10 mg diarios de Testogel, se puede deducir que también se pueden administrar 3-5 mg/d drospirenona en forma transdérmica. De esta manera es posible la aplicación transdérmica de cantidades de drospirenona con efecto contraceptivo.

**REIVINDICACIONES**

1. Preparación farmacéutica para aplicar sobre la piel que contiene drospirenona CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de drospirenona contenida en la preparación en su estado  
5 inicial no es superior a la de solubilidad saturada y después de ser aplicada sobre la piel, la solubilidad saturada de la drospirenona es superada por desprendimiento de componentes activadores de la disolución.
2. Preparación farmacéutica de acuerdo con la  
10 reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la solubilidad saturada de la drospirenona de la preparación es superada durante su aplicación en al menos un factor 5, preferentemente al menos en un factor 10.
3. Preparación farmacéutica de acuerdo con la  
15 reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE la solubilidad saturada de la drospirenona de la preparación durante la aplicación es superada, al cabo de 1 hora, en al menos el factor 2, preferentemente en al menos el factor 5.
4. Preparación farmacéutica de acuerdo con una o varias de  
20 las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE presenta un contenido de etanol o isopropanol.
5. Preparación farmacéutica de acuerdo con una o varias de  
las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE  
25 contiene un aditivo inhibidor de la cristalización referido a la drospirenona.

6. Preparación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE el aditivo inhibidor de la cristalización es polivinilpirrolidona soluble.
- 5 7. Preparación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE contiene al menos un activador de la permeación.
8. Preparación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE es una  
10 preparación semisólida en forma de gel que contiene alcohol.
9. Preparación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE es una preparación líquida que contiene alcohol en forma de una loción, una espuma o un spray.
- 15 10. Preparación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE es una preparación líquida o semisólida que contiene alcohol como parte de un parche transdérmico del tipo de los sistemas de depósito.
- 20 11. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE la solubilidad saturada de la drospirenona de la preparación es superada durante la aplicación en al menos un factor 1,5, preferentemente en al menos un factor 2.
- 25 12. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 11, CARACTERIZADA PORQUE la preparación

alcohólica tiene un contenido de alcohol de al menos 60% (m/m), preferentemente de al menos 65% (m/m).

13. Preparación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE además  
5 de drospirenona contiene un estrógeno.

14. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE durante la aplicación sobre la piel, el estrógeno contenido igualmente pasa de un estado semisaturado o apenas saturado a un estado  
10 sobresaturado.

15. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, CARACTERIZADA PORQUE el estrógeno es etinilestradiol.

Comparación de la permeación de testosterona y drospirenona

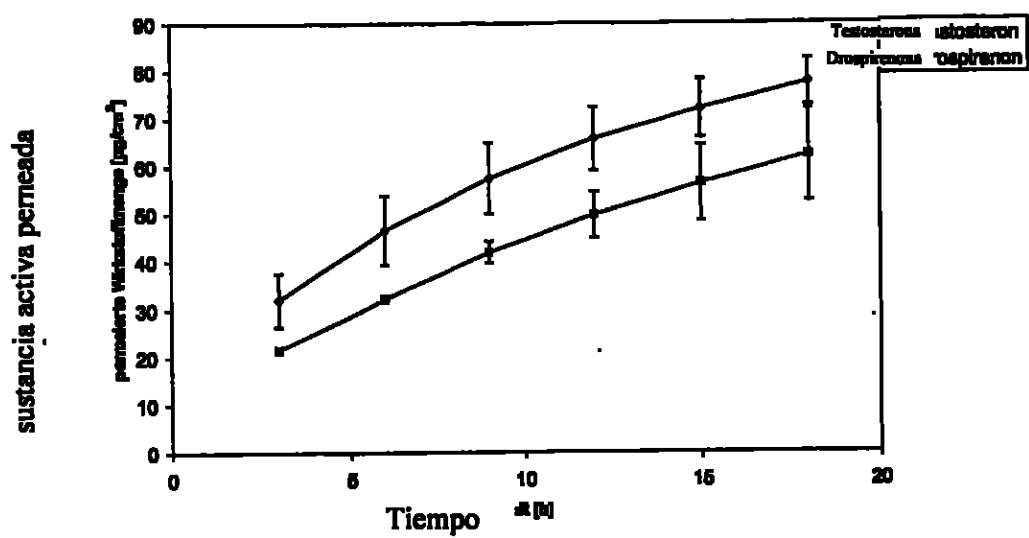


Figura 1 1

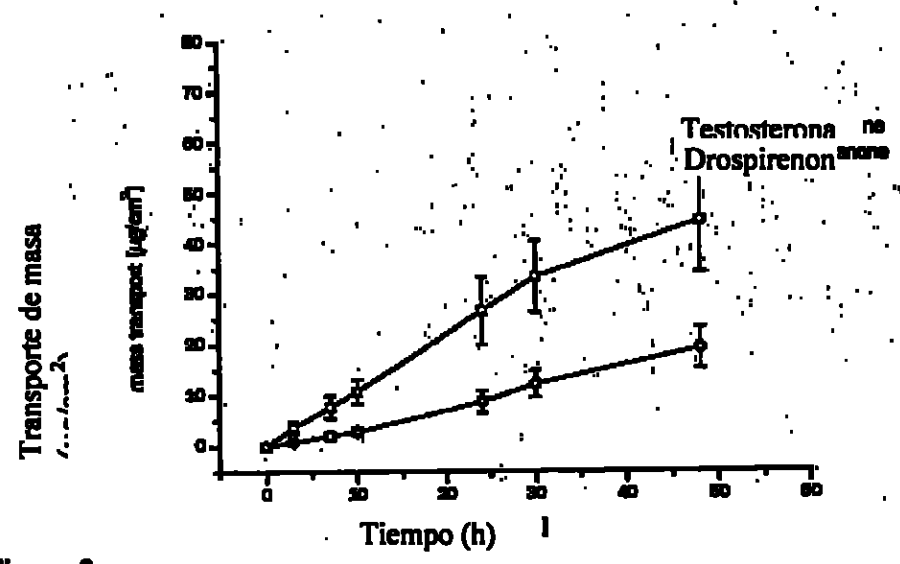


Figura 2 2

|                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                             | Referencia Internacional<br>PCT/EP 2005/002971                                                                                                                                                                                                                                                  |
| A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| A61K9/70                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Según la clasificación Internacional de patentes (IPK) o la clasificación Internacional la IPK                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| B. ÁMBITOS INVESTIGADOS                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| A61K                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado                          |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda Internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Categoría                                                                                                                                             | Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas                                                                                                                                                                           | Con referencia a reivindicación N°                                                                                                                                                                                                                                                              |
| A                                                                                                                                                     | US 5 352 457 A (JENKINS ET AL)<br>4 de octubre de 1994 (1994.10.04)<br>columna 2, renglón 28 - columna 3, renglón 8<br>reivindicaciones 1 - 8;; ejemplos 1 - 3<br>columna 3, renglones 52 - 66                                                                              | 1 - 15                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| A                                                                                                                                                     | EP 0 267 051 A (PUREPAC, INC; MOLECULON INC.)<br>11 de mayo de 1988 (1988.05.11)<br>página 2, renglón 62 - página 3, renglón 10                                                                                                                                             | 1 - 15                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| A                                                                                                                                                     | US 6 177 416 B1 (LAURENT HENRY ET AL.)<br>23 de enero de 2001 (2001.01.23)<br>párrafos '005121, '00761, '00831                                                                                                                                                              | 1 - 15                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <input type="checkbox"/> Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> Ver familia de patentes en el anexo                                                                                                                                                                                                                         |
| "A"                                                                                                                                                   | Categorías particulares indicadas en publicaciones que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante                                                                                                                           | "T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa |
| "B"                                                                                                                                                   | documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional                                                                                                                                                                          | "X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva                                                                                                  |
| "L"                                                                                                                                                   | publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada) | "Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista                        |
| "O"                                                                                                                                                   | publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones                                                                                                                                                               | "Z" publicación que es miembro de la misma familia                                                                                                                                                                                                                                              |
| "P"                                                                                                                                                   | publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Fecha de finalización de la búsqueda Internacional                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                             | Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional                                                                                                                                                                                                                                            |
| 21 de febrero de 2006                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                             | 06.03.2006                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Nombre y Código Postal de ISA                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                             | Funcionario Apoderado                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| European Patent Office - P.B. 5818 Patentaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl<br>Fax: (+31-70) 340-3016       |                                                                                                                                                                                                                                                                             | Uhl, M                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL                                      |         |    |                         |    |                                    | Referencia Internacional |                         |
|------------------------------------------------------------------------|---------|----|-------------------------|----|------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes |         |    |                         |    |                                    | PCT/EP 2005/002971       |                         |
| Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda                |         |    | Fecha de la publicación |    | Miembros de la familia de patentes |                          | Fecha de la publicación |
| US                                                                     | 5352457 | A  | 04.10.1994              | AT | 137979                             | T                        | 15.06.1996              |
|                                                                        |         |    |                         | AU | 649732                             | B2                       | 02.06.1994              |
|                                                                        |         |    |                         | AU | 8629591                            | A                        | 28.04.1992              |
|                                                                        |         |    |                         | CA | 2093321                            | A1                       | 06.04.1992              |
|                                                                        |         |    |                         | DE | 69119598                           | D1                       | 20.06.1996              |
|                                                                        |         |    |                         | DE | 69119598                           | T2                       | 12.09.1996              |
|                                                                        |         |    |                         | DK | 551349                             | T3                       | 30.09.1996              |
|                                                                        |         |    |                         | EP | 0551349                            | A1                       | 21.07.1993              |
|                                                                        |         |    |                         | ES | 2090355                            | T3                       | 16.10.1996              |
|                                                                        |         |    |                         | WO | 9205811                            | A1                       | 16.04.1992              |
|                                                                        |         |    |                         | GB | 2249956                            | A                        | 27.05.1992              |
|                                                                        |         |    |                         | GR | 3019929                            | T3                       | 31.08.1996              |
|                                                                        |         |    |                         | JP | 2543457                            | B2                       | 16.10.1996              |
|                                                                        |         |    |                         | JP | 6501932                            | T                        | 03.03.1994              |
|                                                                        |         |    |                         | NO | 931279                             | A                        | 02.04.1993              |
|                                                                        |         |    |                         | NZ | 240091                             | A                        | 25.06.1993              |
|                                                                        |         |    |                         | ZA | 9107959                            | A                        | 30.12.1992              |
| EP                                                                     | 0267051 | A  | 11.05.1988              | AU | 610839                             | B2                       | 30.05.1991              |
|                                                                        |         |    |                         | AU | 8048387                            | A                        | 12.05.1988              |
|                                                                        |         |    |                         | CA | 1292697                            | C                        | 03.12.1991              |
|                                                                        |         |    |                         | DE | 3789088                            | D1                       | 24.03.1994              |
|                                                                        |         |    |                         | DE | 3789088                            | T2                       | 19.05.1994              |
|                                                                        |         |    |                         | JP | 63165330                           | A                        | 08.07.1988              |
| US                                                                     | 6177416 | B1 | 23.01.2001              | AT | 233274                             | T                        | 15.03.2003              |
|                                                                        |         |    |                         | AU | 5485698                            | A                        | 29.06.1998              |
|                                                                        |         |    |                         | CA | 2273354                            | A1                       | 11.06.1998              |
|                                                                        |         |    |                         | DE | 19651000                           | A1                       | 04.06.1998              |
|                                                                        |         |    |                         | DK | 944643                             | T3                       | 05.05.2003              |
|                                                                        |         |    |                         | WO | 9824801                            | A1                       | 11.06.1998              |
|                                                                        |         |    |                         | EP | 0944643                            | A1                       | 29.09.1999              |
|                                                                        |         |    |                         | ES | 2191208                            | T3                       | 01.09.2003              |
|                                                                        |         |    |                         | ZA | 9710796                            | A                        | 12.06.1998              |

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT****NOTIFICATION CONCERNING  
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL  
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED**

To:

CRAMER, Eva-Maria  
Jenapharma GmbH & Co. KG  
Otto-Schott-Strasse 15  
07745 Jena  
ALLEMAGNEDate of mailing (day/month/year)  
01 June 2006 (01.06.2006)Applicant's or agent's file reference  
53210AWO**IMPORTANT NOTICE**International application No.  
PCT/EP2005/002971International filing date (day/month/year)  
19 March 2005 (19.03.2005)Priority date (day/month/year)  
01 April 2004 (01.04.2004)

Applicant

SCHERING AG et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

copy of the international application as published by the International Bureau on under  
No. WOcopy of international application as republished by the International Bureau on 01 June 2006 (01.06.2006) under  
No. WO 2005/097196For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48)  
or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yolaine Cussac

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Form PCT/IB/311 (January 2004)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. Oktober 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2005/097196 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:  
A61K 31/585 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/002971

(22) Internationales Anmeldedatum:  
19. März 2005 (19.03.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 016 779.6 1. April 2004 (01.04.2004) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRACHT, Stefan  
[DE/DE]; Meisenweg 16, 07751 Jena-Cospeda (DE).

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

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,  
ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), europäisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IR, IS, IT, LT, LU, MC, NL,  
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Forschungsbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Forschungsberichts: 1. Juni 2006

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING DROSPIRENONE FOR APPLICATION TO THE SKIN

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ZUR APPLIKATION AUF DIE HAUT MIT EINEM GEGHALT AN  
DROSPIRENON

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical preparation containing drospirenone for application to the skin. The  
amount of drospirenone contained in said preparation in an initial state does not exceed saturation solubility. However, once the  
preparation is applied to the skin, the saturation solubility of drospirenone is exceeded. The pharmaceutical preparation enables inter  
alia transdermal application of contraceptively effective amounts of drospirenone.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung zur Applikation auf die Haut mit einem Gehalt  
an Drospirenon. Dabei liegt die Menge des enthaltenen Drospirenon in der Zubereitung im Ausgangszustand nicht oberhalb der  
Sättigungslöslichkeit. Jedoch nach dem Auftragen der Zubereitung auf die Haut wird die Sättigungslöslichkeit des Drospirenon  
überschritten. Diese pharmazeutische Zubereitung ermöglicht unter anderem die transdermale Applikation kontrazeptiv wirkender  
Mengen von Drospirenon.

WO 2005/097196 A3

## INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP2005/002971A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                          | Relevant to claim No. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | US 5 352 457 A (JENKINS ET AL)<br>4 October 1994 (1994-10-04)<br>column 2, line 28 - column 3, line 8;<br>claims 1-8; examples 1-3<br>column 3, lines 52-66 | 1-15                  |
| A          | EP 0 267 051 A (PUREPAC, INC; MOLECULON<br>INC) 11 May 1988 (1988-05-11)<br>page 2, line 62 - page 3, line 10                                               | 1-15                  |
| A          | US 6 177 416 B1 (LAURENT HENRY ET AL)<br>23 January 2001 (2001-01-23)<br>paragraphs '0015!', '0076!', '0083!                                                | 1-15                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underscore the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 February 2006

Date of mailing of the international search report

06/03/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 8018 Patentan 2  
NL - 2200 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-3040, Tx 31 851 apo nl,  
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Uhl, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP2005/002971

58  
60

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date          |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|---------------------------|
| US 5352457                             | A                | 04-10-1994              | AT 137979 T 15-06-1996    |
|                                        |                  |                         | AU 649732 B2 02-06-1994   |
|                                        |                  |                         | AU 8629591 A 28-04-1992   |
|                                        |                  |                         | CA 2093321 A1 06-04-1992  |
|                                        |                  |                         | DE 69119598 D1 20-06-1996 |
|                                        |                  |                         | DE 69119598 T2 12-09-1996 |
|                                        |                  |                         | DK 551349 T3 30-09-1996   |
|                                        |                  |                         | EP 0551349 A1 21-07-1993  |
|                                        |                  |                         | ES 2090355 T3 16-10-1996  |
|                                        |                  |                         | WO 9205811 A1 16-04-1992  |
|                                        |                  |                         | GB 2249956 A 27-05-1992   |
|                                        |                  |                         | GR 3019929 T3 31-08-1996  |
|                                        |                  |                         | JP 2543457 B2 16-10-1996  |
|                                        |                  |                         | JP 6501932 T 03-03-1994   |
|                                        |                  |                         | NO 931279 A 02-04-1993    |
|                                        |                  |                         | NZ 240091 A 25-06-1993    |
|                                        |                  |                         | ZA 9107959 A 30-12-1992   |
| EP 0267051                             | A                | 11-05-1988              | AU 610839 B2 30-05-1991   |
|                                        |                  |                         | AU 8048387 A 12-05-1988   |
|                                        |                  |                         | CA 1292697 C 03-12-1991   |
|                                        |                  |                         | DE 3789088 D1 24-03-1994  |
|                                        |                  |                         | DE 3789088 T2 19-05-1994  |
| US 6177416                             | B1               | 23-01-2001              | JP 63165330 A 08-07-1988  |
|                                        |                  |                         | AT 233274 T 15-03-2003    |
|                                        |                  |                         | AU 5485698 A 29-06-1998   |
|                                        |                  |                         | CA 2273354 A1 11-06-1998  |
|                                        |                  |                         | DE 19651000 A1 04-06-1998 |
|                                        |                  |                         | DK 944643 T3 05-05-2003   |
|                                        |                  |                         | WO 9824801 A1 11-06-1998  |
|                                        |                  |                         | EP 0944643 A1 29-09-1999  |
|                                        |                  |                         | ES 2191208 T3 01-09-2003  |
|                                        |                  |                         | ZA 9710796 A 12-06-1998   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b><br>A61K9/70                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| <b>B. RESEARCHIERTE GEBIETE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| Researchierter Mindestprüfzettel (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)<br>A61K                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| Researchierte oder nicht zum Mindestprüfzettel gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)<br>EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| <b>C. ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                                                  | Betr. Anspruch Nr.                                                     |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 5 352 457 A (JENKINS ET AL)<br>4. Oktober 1994 (1994-10-04)<br>Spalte 2, Zeile 28 - Spalte 3, Zeile 8;<br>Ansprüche 1-8; Beispiele 1-3<br>Spalte 3, Zeilen 52-66 | 1-15                                                                   |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | EP 0 267 051 A (PUREPAC, INC; MOLECULON INC) 11. Mai 1988 (1988-05-11)<br>Seite 2, Zeile 62 - Seite 3, Zeile 10                                                     | 1-15                                                                   |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 6 177 416 B1 (LAURENT HENRY ET AL)<br>23. Januar 2001 (2001-01-23)<br>Absätze '0015!, '0076!, '0083!                                                             | 1-15                                                                   |
| <input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| <b>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| "E" älteres Dokument, das jedoch erst vor oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben)                           |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist                                   |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann zureichend ist |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche<br>21. Februar 2006                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                     | Abgeschlossenheit des internationalen Recherchenberichts<br>06/03/2006 |
| Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.O. Box 10 Patentan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax (+31-70) 340-3016                                                                                                                     |                                                                                                                                                                     | Bevollmächtigter Beamteter<br>Uhl, M                                   |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP2005/002971

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5352457 A                                       | 04-10-1994                    | AT 137979 T                       | 15-06-1996                    |
|                                                    |                               | AU 649732 B2                      | 02-06-1994                    |
|                                                    |                               | AU 8629591 A                      | 28-04-1992                    |
|                                                    |                               | CA 2093321 A1                     | 06-04-1992                    |
|                                                    |                               | DE 69119598 D1                    | 20-06-1996                    |
|                                                    |                               | DE 69119598 T2                    | 12-09-1996                    |
|                                                    |                               | DK 551349 T3                      | 30-09-1996                    |
|                                                    |                               | EP 0551349 A1                     | 21-07-1993                    |
|                                                    |                               | ES 2090355 T3                     | 16-10-1996                    |
|                                                    |                               | WO 9205811 A1                     | 16-04-1992                    |
|                                                    |                               | GB 2249956 A                      | 27-05-1992                    |
|                                                    |                               | GR 3019929 T3                     | 31-08-1996                    |
|                                                    |                               | JP 2543457 B2                     | 16-10-1996                    |
|                                                    |                               | JP 6501932 T                      | 03-03-1994                    |
|                                                    |                               | NO 931279 A                       | 02-04-1993                    |
|                                                    |                               | NZ 240091 A                       | 25-06-1993                    |
|                                                    |                               | ZA 9107959 A                      | 30-12-1992                    |
| EP 0267051 A                                       | 11-05-1988                    | AU 610839 B2                      | 30-05-1991                    |
|                                                    |                               | AU 8048387 A                      | 12-05-1988                    |
|                                                    |                               | CA 1292697 C                      | 03-12-1991                    |
|                                                    |                               | DE 3789088 D1                     | 24-03-1994                    |
|                                                    |                               | DE 3789088 T2                     | 19-05-1994                    |
|                                                    |                               | JP 63165330 A                     | 08-07-1988                    |
| US 6177416 B1                                      | 23-01-2001                    | AT 233274 T                       | 15-03-2003                    |
|                                                    |                               | AU 5485698 A                      | 29-06-1998                    |
|                                                    |                               | CA 2273354 A1                     | 11-06-1998                    |
|                                                    |                               | DE 19651000 A1                    | 04-06-1998                    |
|                                                    |                               | DK 944643 T3                      | 05-05-2003                    |
|                                                    |                               | WO 9824801 A1                     | 11-06-1998                    |
|                                                    |                               | EP 0944643 A1                     | 29-09-1999                    |
|                                                    |                               | ES 2191208 T3                     | 01-09-2003                    |
|                                                    |                               | ZA 9710796 A                      | 12-06-1998                    |

63

62

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL  
EN MATERIA DE PATENTES

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A

ver formulario PCT/ISA/220

INFORME ESCRITO  
DEL ORGANISMO DE  
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 43bis.1)

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente

ver formulario PCT/ISA/220

PROCEDER

Ver abajo, punto 2

Referencia Internacional

PCT/EP 2005002971

Fecha de Presentación Internacional  
(día/mes/año)

19.03.2005

Fecha de Prioridad  
(día/mes/año)

01.04.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK  
A61K9/70

Solicitante

SCHERING AG

1. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

- ☒ Campo Nº I Fundamento del Informe
- ☒ Campo Nº II Prioridad
- ☐ Campo Nº III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
- ☐ Campo Nº IV Falta de uniformidad de la invención
- ☒ Campo Nº V Declaración fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
- ☐ Campo Nº VI Documentos específicos expuestos
- ☒ Campo Nº VII Falencias específicas de la solicitud internacional
- ☒ Campo Nº VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

2. PROCEDER

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este informe es válido como informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 88.1bis(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

Cuando este informe es válido como informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que varza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y Dirección Postal del ISA  
Oficina de Patentes Europea  
D - 80296 Munich  
Tel.: +49 89 2399 - 0; Tx: 523856 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4485

Funcionario Apoderado

Uhl, M

Tel: +49 89 2399-8654

Formulario PCT/ISA/237 (carátula) (enero 2004)

**INFORME ESCRITO DEL  
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional  
PCT/EP 2005/002871

63  
64

**Campo Nº | Fundamento del Informe**

1. Con respecto al idioma, el informe fue confeccionado, basado sobre la solicitud internacional, en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.  
☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).
2. Con respecto a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el informe fue confeccionado sobre la siguiente base:
  - a. Tipo de material  
☐ listado de secuencias  
☐ tablas del listado de secuencias
  - b. Forma del material  
☐ en forma escrita  
☐ en forma legible por computadora
  - c. Momento de la presentación  
☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada  
☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora  
☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda
3. ☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.
4. Observaciones adicionales

65

| Campo Nº V                    | Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución |                                        |        |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|
| 1. Resolución                 |                                                                                                                                                                                                 |                                        |        |
| Novedad                       | Si<br>No                                                                                                                                                                                        | Reivindicaciones:<br>Reivindicaciones: | 1 - 15 |
| Actividad inventiva           | Si<br>No                                                                                                                                                                                        | Reivindicaciones:<br>Reivindicaciones: | 1 - 15 |
| Aplicabilidad industrial      | Si<br>No                                                                                                                                                                                        | Reivindicaciones:<br>Reivindicaciones: | 1 - 15 |
| 2. Documentos y aclaraciones: |                                                                                                                                                                                                 |                                        |        |
| ver hoja adjunta              |                                                                                                                                                                                                 |                                        |        |

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US 5 352 457 A (JENKINS ET AL) 4 de octubre de 1994 (1994.10.04)

D2: EP 0 267 051 A (PUREPAC, INC; MOLECULON INC.) 11 de mayo de 1988 (1988.05.11)

D3: US 6 177 416 B1 (LAURENT HENRY ET AL) 23 de enero de 2001 (2001.01.23)

#### **Novedad**

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano en relación con el objeto de la reivindicación 1. El mismo revela sistemas transdermales para la administración de progesteronas, deseando o logrando soluciones supersaturadas de los ingredientes activos en la capa de ingrediente activo del sistema transdermal. Esto se alcanza mezclando solubilizantes volátiles que, luego de la aplicación de la capa de ingrediente activo sobre el sustrato, son evaporados por secado, en tanto que en la formulación de la invención este efecto se produce solo por medio del calor del cuerpo humano durante su uso, a los fines de minimizar el riesgo de recristalización a partir de la solución saturada. Las temperaturas de secado utilizadas en D1 implican la selección de solubilizantes inadecuados para el proceso deseado en la invención. El objeto de la reivindicación 1 y también de las reivindicaciones 2 – 15 dependientes de la misma parecen ser novedosas a la luz de este estado de la técnica (artículo PCT 33(2)).

#### **Actividad Inventiva**

Los otros documentos no brindan ningún indicio para un procedimiento de preparación de la composición basada en el estado de la técnica más cercano (D1) a los fines de arribar a composiciones acordes con la invención. El objeto de las reivindicaciones 1 – 15 aparece como involucrando actividad inventiva a la luz del estado de la técnica disponible (artículo PCT 33(3)).

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see Form PCT/ISA/220

## PCT

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see Form PCT/ISA/210 (sheet 2)

Applicant's or agent's file reference  
see Form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/EP2005/002971

International filing date (day/month/year)  
19.03.2005

Priority date (day/month/year)  
01.04.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
A61K9/70

Applicant  
SCHERING AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1 (a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority (IPEA) except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires earlier.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523658 epmu d  
Fax: +49 89 2399-4485

Authorized officer

Uhl, M

Tel. +49 89 2399-8854



68

Box No. I. Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.  
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language insert language, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material  
☐ a sequence listing  
☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material  
☐ in written format  
☐ in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing  
☐ contained in the international application as filed.  
☐ filed together with the international application in computer readable form.  
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

68  
69

**Box No. V    Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1.    Statement**

|                          |      |                |
|--------------------------|------|----------------|
| Novelty                  | Yes: | Claims    1-15 |
|                          | No:  | Claims         |
| Inventive Step           | Yes: | Claims    1-15 |
|                          | No:  | Claims         |
| Industrial Applicability | Yes: | Claims    1-15 |
|                          | No:  | Claims         |

**2.    Citations and explanations:**

**see separate sheet**

18X  
70

Reference is made to the following documents:

- D1: US-A-5 352 457 (JENKINS ET AL) 4 October 1994 (1994-10-04)  
D2: EP-A-0 267 051 (PUREPAC, INC; MOLECULON INC) 11 May 1988 (1988-05-11)  
D3: US-B1-6 177 416 (LAURENT HENRY ET AL) 23 January 2001 (2001-01-23)

**Novelty:**

Document D1 is regarded as closest prior art in relation to the subject matter of claim 1. It discloses transdermal systems for administration of progesterones, with supersaturated solutions of the active ingredients in the active ingredient layer of the transdermal system being desired and achieved. This is brought about by admixture of volatile solubilizers which, after application of the active ingredient layer to the substrate, are evaporated by drying, whereas in the formulation of the invention this effect is intended to occur only through body heat during use, in order to minimize the risk of recrystallization from the supersaturated solution. The drying temperatures used in D1 imply the choice of solubilizers which are unsuitable for the process desired in the invention. The subject matter of claim 1 and also of claims 2-15 dependent thereon thus appears in the light of this prior art to be novel (PCT Article 33(2)).

**Inventive step:**

The other documents do not give any pointer for a procedure or preparation of the transdermal composition based on this closest prior art (D1) in order to arrive at compositions according to the invention. The subject matter of claims 1-15 thus appears in the light of the available prior art to be inventive (PCT Article 33(3)).

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

  
Firma Responsable

Fecha Octubre 30 de 2006.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia