

GL



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-100792

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

**TITULO: SÓLIDOS SUPERSATURADOS ESTABILIZADOS DE DROGAS
LIPOFÍLICAS**

SOLICITANTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: MÜLLERSTRASSE 178. 13353. BERLIN. ALEMANIA

Δ G K 9/14

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 05 de octubre de 2008

P2006/000192

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

10-10-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ADRIAN FUNKE; TORSTEN WAGNER; RALPH LIPP

Dirección: Arcostrasse 7, 10587 Berlin, Alemania; Strasse 163 Nr. 4 13127 Berlin,
Alemania; 11780 Auburn Creek Crossing Zionsville, IN 46077, USA.

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000748 Fecha Marzo 10, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/087199 Fecha Septiembre 22, 2005

6

Título (54): SÓLIDOS SUPERSATURADOS ESTABILIZADOS DE DROGAS
LIPOFÍLICAS

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/14.

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

US

(32) Fecha

Marzo 10, 2004

Marzo 10, 2004

(31) Número de Solicitud

14075714.8

60/551.330

9

Comprobante de pago No. 06 - 76.472

Fecha Octubre 4, 2006

10

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

12

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

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-100792-00000-0000
Fec 2006-10-05 17:08:05 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve. 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 94

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 76,472
FECHA : OCTUBRE 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Gr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52202901	03/10/2006	3,704,000.00

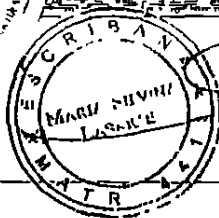
***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
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. _____



[Handwritten signature]

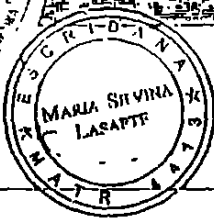
11-004947041

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, COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino,**
7 **mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del**
8 **Documento Nacional de Identidad número 13 782 654, con domicilio especial en la**
9 **Avenida Leandro N Alem 1134, 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 "SCHERING**
12 **AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Mullerstraße 178, 13353 Berlin,**
13 **Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2005 en dicho país, un Poder, el cual**
14 **mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2005, otorgada ante mí, al**
15 **folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y**
16 **transcripto 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 "SCHERING 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 1134, 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 2005, en Berlín,
Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT", con domicilio
en Mullerstraße 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, certificadas 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, el
que agregó a la presente y transcripto dice "MOELLER & CO (sigue texto en idioma
extranjero) - Poder Los abajo firmante/s Schering Aktiengesellschaft Mullerstraße 178
13353 Berlin, Germany domiciliados en declaran por el presente otorgar a



Gerardo Messerer

004947042

1 GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las
2 autoridades , sud y centroamericanas 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 tuvieran 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, según 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, tachar,
25 recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar



11 004947042

cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento,
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este
mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y
firmado en Berlín, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa
ppa Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose” - ES COPIA FIEL,
doy fe - En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el
poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en
hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en
idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de
1961) doy fe - A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma
nacional la que transcrita textualmente dice “TRADUCCION PUBLICA (A
continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad “Schering
Aktiengesellschaft”, de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los
siguientes textos que traducidos dicen) - La versión en inglés es para su información
únicamente - Registro de Actas Nº R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de
colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, Nº 7, de la Ley de Certificaciones. Mi
pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue
contestada negativamente - Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por
los siguientes - Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y del Dr.
Thomas Seuß, que nació el 17 de septiembre de 1963, ambos de mi personal
conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 -
Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuve a la vista en el día de hoy las Actas del
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, Nº de



N 004947043

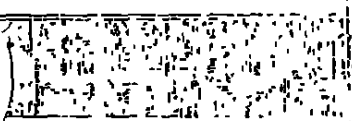
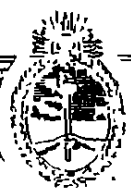
1 Acta HR B 283, que el Dr Klose y el Dr Seuss están autorizados en su carácter de
 2 Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín -
 3 Berlín, 7 de abril de 2005 - (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y
 4 sello en oblea aplicado sobre precinto) TRIBUNAL 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- F 1927/2005 - Sello (Hay un sello en oblea
 10 sobre precinto) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLÍN- El
 11 Funcionario autorizado (Firmado y aclarado) Bunning - 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 Matricula 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° 15-3258/05 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
Publico THIEBERGER, 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/TS Fecha 24/05/05 - Hay una firma ilegible Hay un sello que dice
Marcelo P 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 esta 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

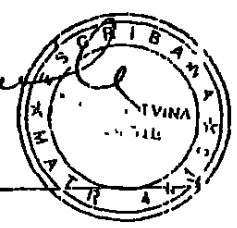
[Handwritten signature/initials]



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 of Maria Silvina Lasarte]
[Handwritten line]



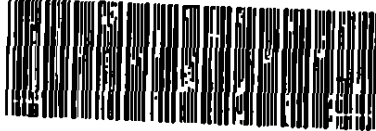
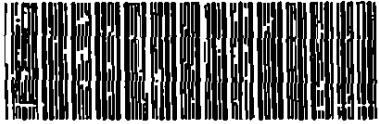
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

CECIB - LEY 404 GGBR
LEGALIZACION

CECIB - LEY 404 GGBR
(A) 203111415

050623226358

050623035431



23/06/2006

\$211 00

14 48 41

23/06/2006

\$39 00

14.40 49

11 004947044

CS
26h
BUEI

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

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

[Handwritten signature]

[Handwritten text: VALIDADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO]



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, LEOTIZA la firma

sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

abrantes en el documento inexo, presentado en el dia de la fecha bajo

el n° 050623226358/6

La presente legalizacion es justa sobre

el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Jueves 23 de Junio de 2015

ESC NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 September 2005 (22.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/087199 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/14 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, GF, GR, 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, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TH, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (21) International Application Number: PCT/AB2005/000748 ✓
- (22) International Filing Date: 10 March 2005 (10.03.2005) ✓
- (25) Filing Language: English ✓
- (26) Publication Language: English ✓
- (30) Priority Data:
14075714.8 10 March 2004 (10.03.2004) EP ✓
60/551 330 10 March 2004 (10.03.2004) US ✓
- (71) Applicant (for all designated States except US): SHERING AKTIENGESellschaft [DE/DE], Müllerstrasse 178, 13312 Berlin (DE) ✓
- (72) Inventors, and
(75) Inventor/Applicants (for US only): FUNKEL, Adrian [DE/DE], Arcosstrasse 7, 10587 Berlin (DE); WAGNER, Torsten [DE/DE], Strasse 163 Nr. 4, 13127 Berlin (DE); LIPP, Ralph [DE/US], 11780 Auburn Creek Crossing, Zionsville, IN 46077 (US)
- (74) Agent: WAGNER, Kim, Plougmann & Vingtoft A/S, Sundkrogsgade 9, P.O. Box 831, DK-2100 Copenhagen v (DK) ✓
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR); OAPI (BF, BI, CI, CG, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/087199 A2

(54) Title: STABILISED SUPERSATURATED SOLIDS OF LIPOPHILIC DRUGS ✓

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition with improved dissolution of lipophilic drugs in an aqueous medium. It is found that pharmaceutical compositions comprising a powder of lipophilic compounds, such as hormones and steroids (e.g. drospirenone and estradiol valerate), in molecularly dispersed form together with a carrier having a specific surface area of at least 250 m²/g, such as silica dioxide (e.g. silica dioxide marketed under the name Aeroperl[®]), has improved dissolution properties of the lipophilic drug.

STABILISED SUPERSATURATED SOLIDS OF LIPOPHILIC DRUGS**FIELD OF INVENTION**

The present invention relates to the field of pharmaceutical formulation science, in particular with respect to methods of improving solubility and bioavailability of lipophilic compounds. The specific formulation technique of the present invention relates to stabilised supersaturated solid solutions of lipophilic drugs, such as steroidal molecules and hormones in general. The solid solutions are suitable for being processed into tablets or other solid dosage forms.

10

BACKGROUND

Poor bioavailability of lipophilic compounds is a well-known problem, in particular in connection with per oral administration, wherein the compound is to be dissolved in the gastric fluid and/or intestinal fluid before being absorbed from the gastro-intestinal tract into the blood circulation. Thus, the rate-limiting step in the absorption of compounds from the gastro-intestinal tract is often the dissolution rate of the compound in water and other liquids, which are similar to the ones found in the gastro-intestinal tract.

Many attempts for increasing the solubility of a lipophilic compound have been suggested and used in the past years. For example, attempts to increase the surface area of a compound, either by spraying the amorphous compound onto an inert carrier or by micronising the compound. Other attempts have been directed to inclusion complexes with cyclodextrins. A common feature of the conventional techniques is that the compound is in particulate form, e.g. in amorphous form or in crystalline form, both forms still require the initial step of dissolving the particulate compound before being capable of penetrating the mucosa of the gastro-intestinal tract.

Typical examples on pharmaceutical formulation techniques which results in particulate forms of the lipophilic compounds in the final composition/dosage form rather than of molecularly dispersed lipophilic compound as follows.

30

EP 0474 098 relates to the formulation of solid compositions comprising a hardly soluble drug substance co-precipitated with a carrier comprising a water-soluble excipient (PVP) and a biodegradable excipient (polyactic acid). This formulation technique aims at solving the problem of providing controlled release formulations.

35

US 4 639 370 relates to the formulation of powdery compositions comprising a poorly water-soluble drug in combination with a water insoluble carrier (cross-linked PVP). The compositions are prepared by grinding/milling the drug substance and the cross-linked PVP without dissolving the active drug.

40

12

WO 03/04360 relates to the formulation of solid dispersions comprising a poorly water-soluble drug in combination with a carrier (PVP). The compositions are prepared by dissolving the drug compound and the carrier (PVP) in a volatile solvent and then removing the solvent

5

US 6 027 747 relates to the formulation of solid compositions comprising a hardly soluble drug substance together with a carrier (PVP). The compositions are made by a process including dissolving the drug in a volatile organic solvent together with a hydrophilic polymer and evaporating the solvent to dryness to form a co-precipitate of the drug with

10 the hydrophilic polymer.

Khougaz K et al relates to the formulation of solid dispersions comprising a hardly soluble drug substance together with a carrier (PVP), wherein the drug substance is present in amorphous form or in crystalline form (Khougaz K et al Crystallisation inhibition in solid dispersions of MK-0591 and PVP polymers, J Pharm Sci vol 89, Oct 2000, pages 1325-1334)

Watanabe T et al relates to the formulation of solid compositions comprising indomethacin and silica. The indomethacin is physically mixed with the silica by co-grinding or melting resulting in amorphous form of indometacin (Watanabe T et al. Stability of amorphous indomethacin compounded with silica, Int J Pharm, 226, 2001, pages 81-91)

Watanabe T et al relates to the formulation of solid compositions comprising indomethacin and silica. The indomethacin is physically mixed with the silica by co-grinding or melting resulting in amorphous form of indometacin (Watanabe T et al. Prediction of apparent equilibrium solubility of indometacin compounded with silica by ¹³C solid state NMR", Int J Pharm, 248, 2002, pages 123-129)

Watanabe T et al relates to the formulation of solid compositions comprising indomethacin and silica or PVP. The indomethacin is physically mixed with the silica or PVP by co-grinding or melting resulting in amorphous form of indometacin (Watanabe T et al. Comparision between Polyvinylpyrrolidone and silica nano particles as carriers for indomethacin in a solid state dispersion Int J Pharm, 250, 2003, pages 283-286).

GB 1 365 661 relates to the formulation of solid compositions comprising a drug substance with low water solubility (Cholesteryl beta-glucoside) and a carrier (Silica (Aerosil™)). The composition is prepared by dissolving the betaglucoside in hot ethanol and subsequently adding this solution to the aerosol powder and evaporate the solvent from the resulting slurry. The resulting composition has a slower release rate than conventional formulations.

40

Takeuchi et al relates to the formulation of compositions wherein the drug compound (tolbutamide) is present in amorphous form (Takeuchi et al Spherical solid dispersion containing amorphous tolbutamide embedded in enteric coating polymers or colloidal silica

prepared by spray-drying technique Chem Pharm Bulletin Pharm Soc Japan. 35, 1987, pages 3800-3806).

- Chowdary K et al. relates to the formulation of solid dispersions (powders) prepared by dissolving the drug (Meloxicam) in a solvent in the presence of carrier (Silica, Aerosil). The solvent is then evaporated to dryness. The process of evaporating the solvent to dryness will result in the drug precipitating onto the carrier (Chowdary K et al. Enhancement of dissolution rate of meloxicam Indian J Pharm Sci, 63, 2001, pages 150-154)
- 10 Nakakami H relates to the formulation of solid dispersions comprising poorly water-soluble drugs and non-porous fumed silicon dioxide as the carrier (Nakakami H Solid dispersions of indomethacin and griseofulvin in non-porous fumed silicon dioxide, prepared by melting. Chem Pharm Bulletin Pharm Sci Japan, 39, 1991, pages 2417-2421).
- 15 Monkhouse D C et al relates to the formulation of fine powders of drug and a carrier (fumed silica). The drug and the silica are mechanically mixed under addition of and an organic volatile solvent (acetone, chloroform or methylene chloride) in order to dissolve all the drug in the sample. The solvent is then evaporated to dryness. As the solvent is evaporated to dryness the drug will precipitate onto the carrier (Monkhouse D C et al Use of adsorbents in enhancement of drug dissolution I J Pharm Sci, Am Pharm Ass Washington, 61, 1972, 1430-1435)

W0 01/52857 relates to the formulation of solid compositions comprising drospirenone and an estrogen, wherein the drospirenone is initially dissolved in a solvent and then sprayed onto the surface of an inert carrier.

- Obviously, the administration of a compound that is in the dissolved stage already by administration may be advantageous in terms of ensuring high bioavailability. For example, by dissolving a compound in suitable oil or another lipophilic medium.
- 30 Unfortunately, it is often found that the amount of drug which is dissolvable in the lipophilic media is too low for which reason the oil cannot be administered in an acceptable form, such as enclosed in a capsule or the like

Supersaturated solutions of lipophilic compounds are a known approach for making solutions containing lipophilic compounds in a dissolved stage. The concentration of dissolved compound in a supersaturated solution is higher than the solubility of the compound in the actual solvent at room temperature. However, the physical stability of the compound in such a supersaturated solution is critical in that re-crystallisation of the compound occurs. Therefore, this technique cannot be applied as a generally technique to lipophilic compounds as such.

Therefore, pharmaceutical dosage forms having the lipophilic drug on readily dissolvable form and which also are physically stable (no tendency to crystallisation of the lipophilic

drug) and which contains the lipophilic drug in satisfactorily high concentration would solve the problems associated with other techniques

5 SUMMARY OF INVENTION

The present inventors have found a formulation technique of stabilising supersaturated solutions of lipophilic drugs by adding a high surface amorphous silica to supersaturated solutions of a lipophilic drug compound so as to allow for the preparation of powdery compositions with satisfactorily high concentration of lipophilic drug. Furthermore, such a technique also results in physically stable compositions and an extremely fast dissolution rate. Beneficially, the thus formed powder can be processed directly into granulates or processed directly into tablets, in particularly by direct tableting

Now provided is a composition in the form of a powder which comprises lipophilic compounds on molecularly dispersed form, a solvent or at least a residue of solvent, and a carrier which has a specific surface area of at least 250 m²/g. It is to be understood that the lipophilic compound is molecularly dispersed in the solvent or in the solvent that remains after evaporation

Thus, in a first aspect the invention relates to a powdery composition comprising a lipophilic molecule having a solubility in water at 25°C lower than 1 mg/ml, such as a steroidal molecule; and a carrier, such as amorphous silica, having a specific surface area of at least 250 m²/g; wherein the lipophilic molecule (such as a steroidal molecule) is molecularly dispersed in a solvent.

Compounds of the invention are preferably steroidal molecules and hormones in general. In particular, drospirenone and estradiol valerate.

25

In a second aspect, the invention relates to a process for the preparation of a powdery composition of the invention, the process comprising the steps of

- a) dissolving in a solvent a lipophilic molecule having a solubility in water at 25°C lower than 1 mg/ml, such as a steroidal molecule, in an amount that exceed the saturation concentration of that steroidal molecule in the solvent, and
- b) mixing the resulting supersaturated solution of step a) with amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g.

A further aspect of the invention relates to a process for the preparation of a powdery composition comprising a steroidal molecule molecularly dispersed in a solvent, where the amount of lipophilic component dissolved equals the saturation concentration of that lipophilic compound. In this aspect of the invention the process comprises the steps of

- a) dissolving in a solvent a steroidal molecule in an amount that is lower or equals the saturation concentration of that steroidal molecule in the solvent; and
- b) mixing the resulting saturated solution of step a) with amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g; and

c) evaporating off a part of the solvent.

In a still further aspect, the invention relates to a pharmaceutical dosage form in the form of granules, a tablet, a capsule, or a pill, which comprises the powdery composition as defined herein

In a still further aspect, the invention relates to the use of amorphous silica with a specific surface area greater than 250 m²/g for inhibiting the re-crystallisation of a compound that is present in a solvent in a supersaturated concentration.

10 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has been found that lipophilic compounds can be provided in a highly water-soluble form using the technique of supersaturated solutions. First of all, the compound is completely dissolved in a suitable solvent by heating, if necessary, the liquid to high temperatures so as to achieve a supersaturated solution of the compound. Then, the solvent is adsorbed onto a solid carrier characterised by having a very high surface area. The resulting solid may be in the form of a powder, which comprises the compound completely dissolved and present in molecularly dispersed form within a thin film of the solvent that is adsorbed onto the large surface of the solid carrier. Advantageously, it has been discovered that the compound does not return into its crystalline form, even after long term storage and the resulting powder is applicable for being granulated or otherwise transferred into a suitable solid dosage form, such as being compressed directly into tablets. Advantageously, the dissolution rate is very high.

Thus, in a first aspect, the invention relates to a powdery composition comprising a steroidal molecule; and amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g; wherein the steroidal molecule is molecularly dispersed in a solvent.

A particular aspect thereof relates to a composition in the form of a powder comprising drospirenone and amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g, wherein the steroidal molecule is molecularly dispersed in a solvent.

Another particular aspect thereof relates to a composition in the form of a powder comprising estradiol valerate and amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g, wherein the steroidal molecule is molecularly dispersed in a solvent

As used herein, the term "molecularly dispersed" or "molecular dispersion" is used to describe any solid, semi-solid and liquid system in which the lipophilic compound is dispersed at the molecular level within or on a carrier. That is to say that the lipophilic drug is present in dissolved form in the solid phase. That is to say that the lipophilic drug is present in dissolved form in the solid phase. The lipophilic compound cannot be detected in crystalline form, such as by X-ray diffraction, and the lipophilic compound is not detectable by microscopy, such as light microscopy or electron microscopy or by other relevant

analysis of the molecular dispersion. That is to say that the lipophilic compound of the invention is neither present in a particulate form nor in a crystalline form. In fact, the lipophilic compound is present as distinct molecules and if examined under the electron microscope no particles is observed.

5

In praxis "molecularly dispersed" compositions are formed by completely dissolving the lipophilic compound in a solvent, sometimes the concentration of the lipophilic compound exceeds the amount that can be dissolved at room temperature. Subsequently, the solvent is mixed with a carrier resulting in the lipophilic compound being distributed evenly and homogenously onto the surface of the carrier at the molecular level. That is to say that the lipophilic compound is still present on dissolved form in the solvent absorbed onto the surface of the carrier. This phenomenon refers to the lipophilic compound being molecularly dispersed in the solvent/carrier.

15 The term "molecularly dispersed", when used herein, is meant to be interchangeable with the terms "molecular dispersion", "molecularly dissolved" and "molecular dissolution". In the present context the term "molecularly dissolved" and "molecular dissolution" shall not be understood as a simple liquid solution as known in the art.

20 The term "saturated solution" is used to describe a solution containing a concentration of the lipophilic compound of the invention that is equal to the amount of compound that maximally can be dissolved at room temperature, the so-called "saturation concentration".

The term "supersaturated solution" is used to describe a solution containing a concentration of the lipophilic compound that is higher than its saturation concentration and wherein the full amount of the compound is still completely dissolved. Thus, even with the saturated concentrations of lipophilic compound no crystalline compound can be detected by powder X-ray diffraction analysis nor by other methods. Basically, supersaturated solutions are expected to be thermodynamically unstable leading to a saturated solution containing recrystallized or precipitated (particulate) compound.

25 The term "stabilised supersaturated solution" is used to describe a supersaturated solution wherein neither re-crystallized drug nor precipitated (particulate) drug can be detected by powder X-ray diffraction analysis.

35

When applied to powder X-ray diffraction, absence of diffraction peaks corresponding to those of the crystalline drug indicates that the drug is present in a non-crystalline form such as a molecularly dispersed form.

40 As mentioned, Scanning Electron Microscopy may be used to detect as to whether the lipophilic drug is present in a molecularly dispersed form in that no particles may be observed in an electron microscope having a sensitivity below the "nano" size range.

A typical compound of the invention is characterised by being lipophilic and/or having a poor solubility in water at 25°C. In general, the compound has a solubility lower than 1 mg/ml in water at 25°C, such as lower than 0.5, 0.1, 0.05, or 0.01 mg/ml. Typically, the compound is an active pharmaceutical ingredient, such as a steroidal molecule and/or a hormone/anti-hormone in general. A large range of other active pharmaceutical ingredients may benefit from the present technology, such as albendazole, aminogluthethimide, aminosalicic acids (3- 4- or 5-aminosalicylic acids) amiodarone, astemizole, azathioprine, beclamide, benorylate, benperidol, bezafibrate, biotin, bromocriptine, bromocriptine mesylate, bumetanide, busulphan, cabergoline, carbamazepine, cefixime, chenodeoxycholic acid, chlorambucil, chloroquine, chlorpropamide, chlorprothixene, chlorthalidone, cinnarizine, cinoxacin, clobazam, clofazimine, clofibrate, clonazepam, cyclopenthiiazide, cyclosporin A, dapsone, demeclocycline, diazoxide, diflunisal, digitoxin, digoxin, disulfiram, domperidone, droperidol, enoxacin, epoethilone, ethionamide, etretinate, felodipine, fenbufen, fexofenadine, flumazenil, folic acid, furosemide, glipizide, gliquidone, griseofulvin, haloperidol, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, ibuprofen, iloprost, indomethacin, isocarboxazid, isosorbide dinitrate, isotretinoin, isradipine, itraconazole, ketazolam, ketoconazol, ketoprofen, lansoprazole, liothyronine sodium, lisuride, loperamide, loratadine, lorazepam, lovastatin, mebendazole, medazepam, mefenamic acid, menadione, mequitazine, methotrexate, misoprostol, morphine, niclosamide, nifedipine, nimodipine, nitrazepam, omeprazole, oxazepam, oxytetracycline, pantoprazole, perphenazine, phenylbutazone, pimozide, pindolol, probenecid, probucol, pyrantel embonate, pyrimethamine, retinol, riboflavin, simvastatin, stilboestrol, sulindac, sulphadiazine, sulphamethoxazole, sulphasalazine, sulpiride, tamoxifen, temazepam, thiabendazole, thioguanine, tocopherol, tolbutamide, tretinoin, triamteren, triazolam, trimethoprim and zopiclone.

As said, a compound of the invention is typically a steroidal molecule or otherwise a hormone of which can be mentioned:

- 30 • androgens, such as testosterone and esters thereof (testosterone enanthate, testosterone undecanoate, testosterone cypionate, testosterone propionate)
- estrogens / anti-estrogens, such as estradiol and esters thereof (estradiol valerate, estradiol enanthate, estradiol cypionate, estradiol undecylate), estriol, estrone, conjugated estrogens, equilin, ethinyl estradiol, fenestrel, mestranol, nylestriol, quinestrol, clomifene, estrogen receptor alpha agonists, estrogen receptor alpha antagonists, estrogen receptor beta agonists, estrogen receptor beta antagonists, estrogen receptor downregulators.
- 40 • Corticosteroids, such as cortisones and glucocorticoids, e.g. beclomethasone dipropionate, betamethasone, betamethasone valerate, budesonide, clobetasol propionate, clobetasone butyrate, cortisone acetate, dexamethasone, fludrocortisone acetate, prednisolone, prednisone.

- progestins/antiandrogens, such as cyproterone, drospirenone, etonogestrel, desogestrel, gestodene, levonorgestrel, norethisterones, norgestimate, norethindrone, norethindrone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, progesterone, progesterone receptor A specific ligands, progesterone receptor B specific ligands, mesoproggestins, antiproggestins, asoprisnil, asoprisnil ecamate
- Aldosterone antagonists, such as spironolactones, eplerenone, canrenoate, canrenone, dicirenone, mexrenoate, prorenoate, epostane, mespirenone, oxprenoate, spirorenone, spiroxasone, prorenone.
- Vitamin D hormones, such as alfacalcidol, calcifediol, calciferol, calcitriol.

Thus, a steroidal molecule of the invention may be selected from estradiol and esters thereof, ethinyl estradiol, conjugated estrogens, testosterone and esters thereof, cyproterone, drospirenone, etonogestrel, desogestrel, gestodene, levonorgestrel, norethisterones, norgestimate, norethindrone, norethindrone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, progesterone, spironolactones, eplerenone, canrenoate, canrenone, dicirenone, mexrenoate, prorenoate, epostane, mespirenone, oxprenoate, spirorenone, spiroxasone, prorenone, asoprisnil, beclomethasone dipropionate, betamethasone, betamethasone valerate, budesonide, clobetasol propionate, clobetasone butyrate, cortisone acetate, dexamethasone, fludrocortisone acetate, prednisolone, prednisone, alfacalcidol, calcifediol, calciferol or calcitriol.

It is to be understood that the compositions of the invention may comprise more than one active drug substance, e.g. a combination of two or more drug substances. For example, a composition of the invention may comprise a therapeutic effective dose of drospirenone and a therapeutic effective dose of an estrogen.

In currently interesting embodiments, the compound of the invention is estradiol valerate and/or drospirenone

As said, the composition of the invention comprises a carrier, preferably a pharmaceutically acceptable carrier, which is characterised by having a high surface area. It has been found that the carrier should have a specific surface area greater than 200 m²/g, preferably greater than 250 m²/g. More preferably the carrier should have a specific surface area greater than 300 m²/g. Obviously, the surface area may have an upper limit. It is generally acknowledged that the upper limit of the surface area is at the most 1000 m²/g, such as at the most 800 m²/g

It has been found that such a carrier with a high specific surface area may be silica dioxide in amorphous form with a specific high surface area of about 300 m²/g, such as the silica

dioxide marketed under the name Aeroperl®. Aeroperl® is characterised by being an amorphous granulated fumed silica with a silicon dioxide content of over 99.8% w/w.

Silica dioxide is a well-known excipient usable for a broad range of purposes. It has been used as a crystallisation inhibitor in patch technology and as adsorber, anticaking and free flow agent, defoaming agent, drying agents (desiccants), filler, hydrophobizing agent for increasing water resistance, suspension stabiliser, gel-forming agent or viscosity adjuster.

Aeroperl® is able to absorb large amounts of oil and even then restore its good flowability properties. This renders the combination of Aeroperl® and an oil suitable for acting as a binder in the preparation of tablets. Due to the relatively large particle size of Aeroperl® the excipient has a lower dusting and is easier to handle in the production.

The present inventors have found that amorphous silica dioxide when applied in a form with high specific surface area, such as above 200 m²/g, preferably above 300 m²/g, more preferably above 350 m²/g, stabilises the molecular dispersion of the compound in the composition. By example, crystals could not be detected by X-ray diffraction analyses in compositions of the invention. Thus, in other terms, the composition of the invention does not comprise crystals of the compound.

Alternative carriers with similar properties to silica dioxide may be applicable, for example polyvinylpyrrolidone (Povidone®, Kollidon®)

According to the invention, the compound is present in the composition in molecularly dispersed form. That is to say that the compound has been completely dissolved in a suitable solvent, which solvent then is adsorbed onto the solid carrier. Optionally, the solvent may be evaporated or otherwise reduced in an amount so as only sporadically amounts of the solvent remains in the composition. In the resulting composition it is to be understood that the compound is molecularly dispersed within the remaining solvent, which are adsorbed as a thin film onto the carrier; the high surface amorphous silica.

It is also to be understood that in the compositions of the invention the molecularly dispersion of the compound is meant to define that the compound is in fact dissolved in the solvent, also after the solvent has been adsorbed by the carrier of the invention. In one embodiment of the invention, the compound is present in the solvent in a supersaturated concentration before the solvent is adsorbed onto the silica carrier material. The degree of super-saturation may vary. Typically the degree of super saturation is above 1.1, such as above 1.2. In general it is not possible to reach a degree of super-saturation greater than 2.5.

Further it must be understood that when measuring the dissolution rate of a composition according to the invention the dissolution rate is very fast. The fast dissolution rate is due to the fact that the molecularly dispersed compound is already present in a dissolved state and that once the composition has disintegrated the release of the compound takes place

immediately. The rate-determining step for the release is the disintegration time of the composition and not the dissolution step.

Suitable solvents for use in the dissolution of the lipophilic compound of the invention include but are not limited to: ethanol, isopropanol, glycerol, propylene glycol, transcitol, polyols, citric acid esters, monoglycerides, diglycerides, vegetable oils, partial synthetic triglycerides e.g. medium chain triglycerides (MCT) such as miglyol®, synthetic triglycerides, mixtures of glycerol fatty acid esters such as Imwitor®, fatty alcohols, fatty alcohol ethers, fatty acids, fatty acid esters, waxes, paraffin, purified water or mixtures thereof.

Preferably, the solvent is selected from ethanol, propylene glycol; partial synthetic triglycerides; and vegetable oils. The vegetable oil is typically a mixture of fatty acid glycerides

Typically, the vegetable oil is selected from olive oil, peanut oil and castor oil. Typically, olive oil complies with the quality described in Ph. Eur.; *Olivae oleum raffinatum* and/or the quality described in USP/NF; Olive Oil. Typically, peanut oil complies with the quality described in Ph. Eur.; *Arachidis oleum* and/or the quality described in USP/NF, Peanut oil. Typically, the castor oil complies with the quality described in Ph. Eur.; *Ricini oleum virgineum* and/or the quality described in USP; Castor oil

Typically, the partial synthetic triglyceride is a medium-chain triglyceride corresponding to the quality described in Ph. Eur.; *Triglycerida saturata media*. Suitable medium-chain triglycerides may also be known in the art as Bergabest®, Captex®, Crodamol®, Labrafac®, Myritol®, Neobee M5®, Nesatol®, Wagninol® or Miglyol®. Preferably the medium-chain triglyceride is known in the art as Miglyol®, such as Miglyol® 810 or Miglyol® 812

The ratio between the solvent and the carrier may be critical in terms of achieving a powder with good powder flowability and stability of the compound. Thus, in some embodiments the weighed ratio between the solvent and the carrier is ranging between 1:100 and 1:0.2, preferably between 1:50 and 1:0.5, more preferably between 1:20 and 1:0.5. Dependent on the type of solvent, the weighed ratio between the solvent and the carrier is normally in the range of 1:5 and 1:0.5, preferably about 1:2, 1:1 and 1:0.7.

The powdery compositions of the invention may in addition contain surfactants and co-solvents, which may be added to the above-mentioned solvents so as to modify the physico-chemical properties of the solvent so as to increase the solubility of the lipophilic compound of the invention in the solvent.

Suitable surfactants include but are not limited to:

a) Lecithine

- b) block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide such as Pluronic® and Poloxamer® grades
- c) glycerol esters, and polyoxyethylene glycerol esters, and mixtures thereof such as Gelucire® grades
- 5 d) sucrose fatty acid esters such as Sucroesters®
- e) sorbitan fatty acid esters, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, and mixtures thereof such as Span® and Tween® grades
- f) polyoxyethylene fatty acid esters, polyoxyethylene fatty alcohol ethers, and polyoxyethylene mono-, di- and triglyceride esters, and mixtures thereof, such as
- 10 Cremophor® grades.

As said, the compositions of the invention are superior to those obtained by previously applied formulation techniques. In one embodiment, the invention provides compositions that exhibit one or more advantageous properties relative to an un-formulated compound.

15

For example, the in-vitro dissolution rate is high. It may be investigated in an in-vitro dissolution test method using 900 - 1000 mL of dissolution medium that ensures sink condition such as water or an aqueous solution of sodium dodecyl sulfate (37°C, 50 - 100 rpm) and a dissolution apparatus according to USP equipped with paddles. It was found

20 that powdery composition of the invention exhibit fast dissolution of the compound in that more than 95% w/w of drospirenone was dissolved within the first 5 minutes of dissolution testing.

Thus, in a particular embodiment of the invention, the composition comprises as the

25 compound drospirenone and at least 90% by weight of the drospirenone in the composition is dissolved within the first 5 minutes of in-vitro dissolution testing using as the dissolution medium 900 - 1000 mL of a medium ensuring sink condition, such as water or an aqueous solution of sodium dodecyl sulfate (0.4% sodium dodecyl sulfate) equilibrated at 37°C, and as the dissolution apparatus a USP apparatus equipped with

30 paddles rotating with a speed of 50 or 100 rpm

Generally, the composition of the invention includes the following superior properties, but are not limited to one or more of the following:

1. high bioavailability
- 35 2. low degradation of compound in gastric fluid or a fluid equivalent thereto
3. high absorption from the gastric mucosa
4. high in-vitro dissolution in dissolution media simulating the gastric fluid and/or intestinal fluid.
5. high in-vitro dissolution in water
- 40 6. improved blend uniformity
7. improved dose uniformity
8. improved flowability of the powdery composition
9. high load of compound in the compositions of the invention

10 high physical stability (no formation of precipitates/crystals) of the compound in the powdery composition so as to allow this powder to be stored for a long term

As stated, the use of the high surface silica render it possible to make stabilised solutions
5 of lipophilic compounds dissolved completely at a concentration exceeding the saturation level of the compound in the solvent at room temperature (supersaturated solutions) and to transform this solution into a powdery composition without forming crystals or precipitates of the compound, even after long term storage.

10 Therefore, a particular aspect of the invention relates to the use of amorphous silica with a specific surface area greater than 250 m²/g for inhibiting re-crystallisation of a steroidal molecule that is present in a solvent in a supersaturated concentration

It is an advantage of the present invention that it provides an active pharmaceutical
15 ingredient in the form of a powder, which can be sieved, mixed with excipients, and encapsulated into hard gelatine capsules or directly compressed into tablets even without adding a binder

Thus, in a further aspect, the invention relates to pharmaceutical dosage forms, which are
20 in the form of granules, a tablet, a capsule, or a pill that comprises the powdery composition as defined herein.

The powdery compositions or the pharmaceutical dosage forms comprising the powdery compositions are preferably formulated in a manner allowing the compositions to be per orally administered. That is to say that in one embodiment of the invention, the
25 composition of the invention is contacted with the gastric fluid following administration. In another embodiment, the compositions are formulated in a manner allowing the lipophilic compound or the compositions to pass the gastric fluid without being contacted with the gastric fluid, such as formulated with enteric coating material

The composition comprising the molecular dispersion can, optionally, further comprise
30 excipients selected from the group comprising of disintegrants, lubricants, glidants, artificial sweeteners, bulking agents, colorants and one or more flavorants

The composition comprising the molecular dispersion can be produced in solid dosage forms. Solid dosage forms include tablets, film coated tablets, granules, pellets, pills, capsules and powders including for example any modified release form of said dosage
35 forms such as dosage forms with delayed release coatings, sustained release coatings, enteric coatings, immediate release formulations, effervescent dosage forms and chewable forms. Capsules include e.g. soft gelatine capsules, hard gelatine capsules, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) capsules, and carragenane capsules.

40 In some embodiments, the powdery compositions may be suitably formulated for buccal or sublingual administration

All dosage forms can be produced by methods well known in the art

Typically, the amount of drug in the compositions of the inventions ranges from about 1 to about 75 wt%, preferably from about 5 to about 50 wt%. When speaking about the final dosage form the amount of the compound ranges from about 0.1 to about 5.0 wt% in the pharmaceutical dosage form, such as tablets, granules, pellets or powders, preferably from about 1.0 to about 5.0 wt%. This is to say that typically the molecularly dispersed composition is present in the pharmaceutical dosage form in amounts ranging from about 5 and 100 wt%, preferably from about 10 and 50 wt%.

10

The composition of the invention may comprise a number of additional excipients

Suitable disintegrants are selected from the group consisting of, croscarmellose sodium (a cross linked polymer of carboxymethylcellulose sodium), crospovidone, starch NF; polacrillin sodium or potassium and sodium starch glycolate. Those skilled in the art will appreciate that it is desirable for compressible tablets to disintegrate within 30 minutes, more desirable within 10 min, most desirable within 5 min; therefore, the disintegrant used preferably results in the disintegration of the tablet within 30 minutes, more preferable within 10 min, most preferable within 5 min.

20

Suitable lubricants include talc, magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, hydrogenated vegetable oils and the like. Preferably, magnesium stearate is used.

Suitable glidants include pyrogenic silica, talc and the like

25

Suitable bulking agents include xylitol, mannitol, compressible sugars, lactose, calcium phosphate and microcrystalline celluloses.

Suitable artificial sweeteners include saccharin, cyclamates and aspartame.

30

If desired known flavorants and known FD & C colorants can be added to the composition.

In a further aspect, the invention relates to the use of amorphous silica with a specific surface area greater than 250 m²/g for inhibiting re-crystallisation of a compound that is present in a solvent in a supersaturated concentration.

35

Process for preparing molecular dispersions of lipophilic drugs

Generally, super-saturated solutions can be prepared by dissolving a drug compound in a solvent in an amount exceeding the saturation concentration of the drug with respect to that solvent by means of heating, ultrasonic treatment, stirring and/or high speed mixing.

40

Without wishing to be limited to any specific mixing technology, stabilized supersaturated compositions of the invention can be prepared by mixing a supersaturated solution with the powdered carrier.

- 5 In case of using a volatile solvent, the compositions of the invention may be prepared by dissolving a drug compound in a solvent while not exceeding the saturation concentration of the drug with respect to that solvent and subsequently mix the resulting solution with the powdered carrier. By subsequently evaporation off a part of the solvent supersaturated solid solution is formed.

10

Therefore, a further aspect of the invention relates to a process for the preparation of a powdery composition comprising a lipophilic compound of the invention, such as a steroidal molecule, molecularly dispersed in a solvent, the process comprising the steps of

- a) dissolving in a solvent a lipophilic compound (such as a steroidal molecule) in an amount that exceed the saturation concentration of that lipophilic compound (such as a steroidal molecule) in the solvent; and
b) mixing the resulting supersaturated solution of step a) with a carrier as defined herein, such as amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g.

- 20 The process may optionally further comprise the step of reducing the amount of solvent, such as by evaporation off the solvent so as to achieve a thin film of solvent adsorbed onto the surface of the carrier.

A still further aspect of the invention relates to a process for the preparation of a powdery composition comprising a steroidal molecule molecularly dispersed in a solvent, where the amount of lipophilic component dissolved equals the saturation concentration of that lipophilic compound. In this aspect of the invention the process comprises the steps of

- a) dissolving in a solvent a steroidal molecule in an amount that is lower or equals the saturation concentration of that steroidal molecule in the solvent, and
b) mixing the resulting saturated solution of step a) with amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g, and
c) evaporating off a part of the solvent.

The process may be applied to the lipophilic compounds defined herein, in particularly applied with respect to steroidal molecules drospirenone and estradiol valerate. Likewise, any solvent, any carrier and any ratio between solvent and carrier as defined above may be applied in the process.

A preferred process for preparing stabilised supersaturated solutions of lipophilic drugs such as sex steroids is described in examples 1-4 and 6.

From example 6 it will be understood that various formulations according to examples 1 to 4 exhibit very fast in-vitro dissolution rate with respect to estradiol valerate and much faster than that of the micronised estradiol valerate ($D_{50} < 5 \mu\text{m}$). Thus, in-vivo dissolution

of the compositions of the invention will take place instantly as soon as the disintegration of the composition has taken place

It was concluded that estradiol valerate is present in molecularly dispersed form – that is
5 to say – already dissolved form. Thus, the in-vitro dissolution test does not represent a dissolution procedure but rather reflects the disintegration time of the compound

Example 7 shows the same result for drospirenone, and the above mentioned conclusion was verified by X-ray powder diffraction: no crystals could be found (example 8).

Examples

Example 1

When dissolving estradiol valerate in polyethylene glycol (PEG) 400 at room temperature, the saturation concentration was found to be approx. 50 g/L. A supersaturated solution of estradiol valerate is prepared by dissolving 91 g estradiol valerate in 1000 mL polyethylene glycol 400 by stirring at 55°C. The resulting liquid is mixed with 1000 g Aeroperl® 300 to give a powder with homogeneously absorbed liquid. 24 mg of the described stabilised supersaturated formulation contains 1 mg Estradiol valerate

10

Example 2

When dissolving estradiol valerate in peanut oil at room temperature, the saturation concentration was found to be approx. 30 g/L. A supersaturated solution of estradiol valerate is prepared by dissolving 39 g estradiol valerate in 1000 mL peanut oil by stirring at 55°C. The resulting liquid is mixed with 1667 g Aeroperl® 300 to give a powder with homogeneously absorbed liquid. 67 mg of the described stabilised supersaturated formulation contains 1 mg Estradiol valerate

Example 3

When dissolving estradiol valerate in medium chain triglycerides (MCT) at room temperature, the saturation concentration was found to be approx. 27 g/L. A supersaturated solution of estradiol valerate is prepared by dissolving 45 g estradiol valerate in 1000 mL medium chain triglycerides by stirring at 55°C. The resulting liquid is mixed with 1000 g Aeroperl® 300 to give a powder with homogeneously absorbed liquid. 44 mg of the described stabilised supersaturated formulation contains 1 mg Estradiol valerate.

Example 4

A saturated solution of estradiol valerate is prepared by dissolving 89 g estradiol valerate in 1000 mL ethanol by stirring at room temperature. The resulting solution is mixed with 1000 g Aeroperl® 300 giving a dry powder by partly ethanol evaporation. 16 mg of the described stabilized supersaturated formulation contains 1 mg Estradiol valerate.

Example 5

Formulations according to the examples 1 to 4 were investigated in an in-vitro dissolution test according to USP XXVIII Paddle apparatus 2 using 1000 mL of an 0.4% aqueous solution of sodium dodecyl sulfate as dissolution medium to ensure sink condition (37°C, 75 rpm). The amount of formulations to be tested was selected so that the composition contains approx. 1 mg of estradiol valerate. As reference, 1 mg unformulated estradiol valerate was investigated.

Formulation	Release estradiol valerate [mg]				
	3 min	6 min	10 min	15 min	30 min
Estradiol valerate (micronised)	0.34	0.41	0.47	0.67	0.76
Formulation according to example 1 (PEG 400)	0.50	0.52	0.58	0.63	0.68
Formulation according to example 2 (peanut oil)	0.72	0.75	0.78	0.79	0.80
Formulation according to example 3 (MCT)	0.86	0.90	0.91	0.97	0.99
Formulation according to example 4 (ethanol)	0.92	0.88	0.88	0.89	0.90

Example 6

- A saturated solution of drospirenone is prepared by dissolving 17,56 g drospirenone in 1000 mL ethanol by stirring at room temperature. The resulting solution is mixed with 1000 g AeroPerl® 300 giving a dry powder by partly ethanol evaporation. 61 mg of the described stabilised supersaturated formulation contains 1 mg drospirenone.

Example 7

- 57 mg of the formulation according to the example 6 was investigated in an in-vitro dissolution test using 900 mL of water (37°C, 50 rpm). The following results were found: Drospirenone released after 5 min: 97.1%, after 10 min. 99.9%, after 15 min. 100.3%, and after 30 min: 100.6%

Example 8

- The formulation according to example 6 was investigated by X-ray powder diffraction (XRPD). Crystals could not be detected.

CLAIMS

1. A powdery composition comprising a steroidal molecule, and amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g; wherein the steroidal molecule is molecularly dispersed in a solvent.
5
2. The composition according to claim 1, wherein the steroidal molecule is selected from the group consisting of estradiol and esters thereof, ethinyl estradiol, conjugated estrogens, testosterone and esters thereof, cyproterone, drospirenone, etonogestrel, desogestrel, gestodene, levonorgestrel, norethisterones, norgestimate, norethindrone,
10 norethindrone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, progesterone, spironolactones, eplerenone, canrenoate, canrenone, dicrenone, mexrenoate, prorenate, epostane, mespirenone, oxprenate, spirorenone, spiroxasone, prorenone, asoprisnil, beclomethasone dipropionate, betamethasone, betamethasone valerate, budesonide, clobetasol propionate,
15 clobetasone butyrate, cortisone acetate, dexamethasone, fludrocortisone acetate, prednisolone, prednisone, alfacalcidol, calcifediol, calciferol and calcitriol.
3. The composition according to claim 2, wherein the steroidal molecule is drospirenone and/or estradiol valerate.
20
4. The composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the steroidal molecule is present in the solvent in a supersaturated concentration.
5. The composition according to any one of claims 1 to 4, wherein the solvent is ethanol; partial synthetic triglyceride; or a vegetable oil
25
6. A process for the preparation of a powdery composition comprising a steroidal molecule, the process comprising the steps of
 - a) dissolving completely in a solvent a steroidal molecule in an amount that exceed the saturation concentration of that steroidal molecule in the solvent, and
30
 - b) mixing the resulting supersaturated solution of step a) with amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g.
7. A process for the preparation of a powdery composition comprising a steroidal molecule, the process comprising the steps of
 - a) dissolving completely in a solvent a steroidal molecule in an amount that equals the saturation concentration of that steroidal molecule in the solvent; and
35
 - b) mixing the resulting saturated solution of step a) with amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g, and
 - c) evaporating off a part of the solvent.
40

8. The process according to claim 6 or 7, wherein the steroidal molecule is selected from the group consisting of estradiol and esters thereof, ethinyl estradiol, conjugated estrogens, testosterone and esters thereof, cyproterone, drospirenone, etonogestrel, desogestrel, gestodene, levonorgestrel, norethisterones, norgestimate, norethindrone, 5 norethindrone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, progesterone, spironolactones, eplerenone, canrenoate, canrenone, dicirenone, mexrenoate, prorenoate, epostane, mespirenone, oxprenoate, spirorenone, spiroxasone, prorenone, asoprisnil, beclomethasone dipropionate, betamethasone, betamethasone valerate, budesonide, clobetasol propionate, 10 clobetasone butyrate, cortisone acetate, dexamethasone, fludrocortisone acetate, prednisolone, prednisone, alfacalcidol, calcifediol, calciferol and calcitriol.
9. The process according to claim 6 or 7, wherein the steroidal molecule is drospirenone and/or estradiol valerate 15
10. The process according to any one of claims 6 to 9, wherein the solvent is ethanol; partial synthetic triglyceride; or a vegetable oil.
11. The process according to claim 6, further comprising the step of evaporating off the 20 solvent.
12. A powdery composition obtained by the process as defined in any one of claims 6 to 11
- 25 13. A pharmaceutical dosage form in the form of granules, a tablet, a capsule, or a pill comprising the composition as defined in any one of claims 1 to 5 or 12
14. Use of amorphous silica with a specific surface area greater than 250 m²/g for inhibiting re-crystallisation of a steroidal molecule that is present in a solvent in a supersaturated concentration. 30

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 - (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 - (43) **Fecha de publicación internacional : 22 de septiembre de 2005**
(22.09.2005)
 - (10) **Número de publicación internacional WO 2005/087199 A2**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes: A61K 9/14**
 - (21) **Número de solicitud Internacional: PCT/IB2005/000748**
 - (22) **Fecha de presentación internacional 10 de marzo de 2005**
(10 03 2005)
 - (25) **Idioma de la presentación inglés**
 - (26) **Idioma de la publicación: inglés**
 - (30) **Antecedentes de prioridad**
14075714 8 del 10 de marzo de 2004 (10.03.2004) EP
60/551,330 del 10 de marzo de 2004 (10.03 2004) US
 - (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de**
US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE], Müllerstrasse 178,
13342 Berlin (DE)
 - (72) **Inventores; y**
 - (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US). FUNKE, Adrian [DE/DE], Ar-**
costrasse 7, 10587 Berlin (DE) WAGNER, Torsten [DE/DE]; Strasse 163,
Nr 4, 13127 Berlin (DE). LIPP, Ralph [DE/US]; 11780 Auburn Creek
Crossing, Zionsville, IN 46077 (US)
 - (74) **Agente: WAGNER, Kim; Plougmann & Vingtoft A/S, Sundkrogsgade 9,**
P O. Box 831, DK-2100 Copenhagen (DK).
 - (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

31

(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

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 SÓLIDOS SUPERSATURADOS ESTABILIZADOS DE DROGAS LIPOFÍLICAS

(57) Resumen

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica con disolución de drogas lipofílicas mejoradas en un medio acuoso. Se comprobó que composiciones farmacéuticas que comprenden un polvo de compuestos lipofílicos tales como hormonas, y esteroides (por ejemplo, drospirenona y valerato de estradiol) en forma dispersa a nivel molecular junto a un vehículo que posee un área superficial específica de al menos 250 m²/g, tal como dióxido de silicio, por ejemplo, dióxido de silicio comercializado bajo la denominación Aero-perl®, posee mejores propiedades de disolución de la droga lipofílica.

SÓLIDOS SUPERSATURADOS ESTABILIZADOS DE DROGAS LIPOFÍLICAS**CAMPO DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere al campo de la ciencia de la formulación farmacéutica, en particular a métodos para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de compuestos lipofílicos. La técnica de formulación específica de la presente invención se refiere a soluciones supersaturadas sólidas estabilizadas de drogas lipofílicas, como por ejemplo moléculas esteroides y hormonas en general. Las soluciones sólidas son apropiadas para procesarlas en forma de tabletas u otras formas de dosificación sólidas.

ANTECEDENTES

15 La poca biodisponibilidad de los compuestos lipofílicos constituye un problema bien conocido, en particular en conexión con la administración peroral, donde el compuesto se debe disolver en el fluido gástrico y/o fluido intestinal antes de ser absorbido por el tracto gastrointestinal y pasar a la circulación sanguínea. Por lo tanto, el paso limitante de la velocidad en la absorción de compuestos desde el tracto gastrointestinal es frecuentemente la velocidad de disolución del compuesto en agua y otros líquidos, que son similares a aquellos que se encuentran en el tracto gastrointestinal.

25 En los últimos años se han sugerido y utilizado muchos

intentos de aumentar la solubilidad de un compuesto lipofílico. Por ejemplo, se intentó aumentar el área superficial de un compuesto, tanto rociando el compuesto amorfo sobre un vehículo inerte como micronizando el compuesto. Otros intentos se han dirigido hacia los complejos de inclusión con ciclodextrinas. Una característica en común de las técnicas convencionales es que el compuesto está en forma particulada, tanto en forma amorfa como en forma cristalina, siendo que ambas formas aún requieren el paso inicial de disolver el compuesto antes de que sea capaz de penetrar la mucosa del tracto gastrointestinal.

Los ejemplos típicos de técnicas de formulación farmacéutica que dan formas particuladas de los compuestos lipofílicos en la composición final/forma de dosificación más que el compuesto lipofílico disperso a nivel molecular son los siguientes:

EP 0474 098 se refiere a la formulación de composiciones sólidas que comprenden una sustancia droga difícil de disolver coprecipitada con un vehículo que comprende un excipiente soluble en agua (PVP) y un excipiente biodegradable (ácido poliláctico). El objetivo de dicha técnica de formulación es resolver el problema de proveer formulaciones de liberación controlada.

US 4 639 370 se refiere a la formulación de composiciones en polvo que comprenden una droga poco soluble en agua en combinación con un vehículo insoluble en agua (PVP reticulado).

Las composiciones se preparan triturando/moliendo la sustancia droga y el PVP reticulado sin disolver la droga activa. WO 03/04360 se refiere a la formulación de dispersiones sólidas que comprenden una droga poco soluble en agua en combinación con un vehículo (PVP). Las composiciones se preparan disolviendo el compuesto droga y el vehículo (PVP) en un solvente volátil y luego eliminando el solvente.

US 6 027 747 se refiere a la formulación de composiciones sólidas que comprenden una sustancia droga difícil de disolver junto con un vehículo (PVP). Las composiciones se hacen mediante un proceso que incluye disolver la droga en un solvente orgánico volátil junto con un polímero hidrofílico y evaporar el solvente a sequedad para formar un coprecipitado de la droga con el polímero hidrofílico.

15 Khougaz K. Et al. Se refieren a la formulación de dispersiones sólidas que comprenden una sustancia droga difícil de disolver junto con un vehículo (PVP), donde la sustancia droga está presente en forma amorfa o en forma cristalina (Khougaz K. Et al. Crystallisation inhibition in solid dispersions of MK-0591 and PVP polymers, J. Pharm. Sci. vol. 20 89, Oct. 2000, páginas 1325-1334).

Watanabe T. Et al. Se refieren a la formulación de composiciones sólidas que comprenden indometacina y sílice. La indometacina se mezcla físicamente con la sílice por cotrituración o fusión para dar la forma amorfa de la indometacina 25 (Watanabe T. Et al. Watanabe T et al. Stability of amorphous

indomethacin compounded with silica, Int. J. Pharm., 226, 2001, páginas 81-91).

- Watanabe T. Et al. Se refieren a la formulación de composiciones sólidas que comprenden indometacina y sílice. La indometacina se mezcla físicamente con la sílice por cotrituración o fusión para dar la forma amorfa de la indometacina (Watanabe T et al. Prediction of apparent equilibrium solubility of indomethacin compounded with silica by ¹³C solid state NMR, Int. J. Pharm., 248, 2002, páginas 123-129).
- 10 Watanabe T. Et al. Se refieren a la formulación de composiciones sólidas que comprenden indometacina y sílice o PVP. La indometacina se mezcla físicamente con la sílice o PVP por cotrituración o fusión para dar la forma amorfa de la indometacina (Watanabe T. Et al. Comparision between Polyvinylpyrrolidone and silica nano particules as carriers for indomethacin in a solid state dispersion. Int. J. Pharm., 250, 2003, páginas 283-286).
- GB 1 365 661 se refiere a la formulación de composiciones sólidas que comprenden una sustancia droga con baja solubilidad en agua (Colesteril beta-glucósido) y un vehículo (Sílice Aerosil™). La composición se prepara disolviendo el betaglucósido en etanol caliente e inmediatamente a continuación agregando dicha solución al polvo en aerosol y evaporar el solvente de la suspensión que se obtiene. La composición
- 20 que se obtiene tiene una menor tasa de liberación que las formulaciones convencionales.

Takeuchi et al. Se refieren a la formulación de composiciones donde el compuesto droga (tolbutamida) está presente en forma amorfa (Takeuchi et al. Spherical solid dispersion containing amorphous tolbutamide embedded in enteric coating polymers or colloidal silica prepared by spray-drying technique. Chem. Pharm. Bulletin Pharm. Soc. Japón. 35, 1987, páginas 3800-3806).

Chowdary K. Et al. Se refieren a la formulación de dispersiones sólidas (polvos) que se preparan disolviendo la droga (Meloxicam) en un solvente en presencia de un vehículo (Sílice, Aerosil). Luego, el solvente se evapora a sequedad. El proceso para evaporar el solvente a sequedad hará que la droga precipite sobre el vehículo (Chowdary K. Et al. Enhancement of dissolution rate of meloxicam. Indian J. Pharm. Sci., 63, 2001, páginas 150-154).

Nakakami H. Se refiere a la formulación de dispersiones sólidas que comprenden drogas poco solubles en agua y dióxido de silicio ahumado no poroso como vehículo (Nakakami H. Solid dispersions of indomethacin and griseofulvin in non-porous fumed silicon dioxide, prepared by melting. Chem. Pharm. Bulletin Pharm. Sci. Japón, 39, 1991, pág 2417-2421).

Monkhouse D. C. Et al. Se refieren a la formulación de polvos finos de droga y un vehículo (sílice ahumada). La droga y la sílice se mezclan mecánicamente mientras se agrega un solvente orgánico volátil (acetona, cloroformo o cloruro de metileno) para disolver toda la droga en la muestra. Luego

se evapora el solvente a sequedad. Al evaporar el solvente a sequedad, la droga precipitará sobre el vehículo (Monkhouse D.C. Et al. Use of adsorbents in enhancement of drug dissolution I.J. Pharm. Sci., Am. Pharm. Ass. Washington, 61, 1972, 1430-5 1435).

W0 01/52857 se refiere a la formulación de composiciones sólidas que comprenden drospirenona y un estrógeno, donde inicialmente la drospirenona está disuelta en un solvente y luego se rocía sobre la superficie de un vehículo inerte.

10 Obviamente, la administración de un compuesto que ya está en el estado disuelto en el momento de la administración puede ser ventajosa en términos de asegurar una alta biodisponibilidad. Por ejemplo, disolviendo un compuesto en un aceite apropiado u otro medio lipofílico. Desafortunadamente, 15 frecuentemente sucede que la cantidad de droga que se puede disolver en los medios lipofílicos es demasiado baja por cuya razón el aceite no se puede administrar en una forma aceptable, como p.ej. encerrada en una cápsula o algo similar.

20 Las soluciones supersaturadas de compuestos lipofílicos son un enfoque conocido para hacer soluciones que contienen compuestos lipofílicos en un estado disuelto. La concentración del compuesto disuelto en una solución supersaturada es mayor que la solubilidad del compuesto en el solvente real a 25 temperatura ambiente. Sin embargo, la estabilidad física del compuesto en una solución supersaturada con esas caracterís-

ticas es crítica porque ocurre la recristalización del compuesto. Por lo tanto, dicha técnica no se puede aplicar como una técnica general a los compuestos lipofílicos como tales.

Por lo tanto, las formas de dosificación farmacéutica con la droga lipofílica en una forma que se disuelve fácilmente y que también es físicamente estable (sin tendencia a la cristalización de la droga lipofílica) y que contienen la droga lipofílica en una concentración satisfactoriamente alta podrían resolver los problemas que se asocian con otras técnicas.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los inventores de la presente descubrieron una técnica de formulación para estabilizar soluciones supersaturadas de drogas lipofílicas agregando una sílice amorfa de gran área superficial a soluciones supersaturadas de un compuesto droga lipofílico de tal manera de permitir la preparación de composiciones en polvo con una concentración satisfactoriamente alta de la droga lipofílica. Además, una técnica con esas características también da composiciones físicamente estables y una velocidad de disolución extremadamente rápida. Como beneficio, el polvo que se forma de esa manera se puede procesar directamente en granulados o se puede procesar directamente para dar tabletas, en particular por tableado directo.

Ahora se provee una composición en la forma de un polvo que comprende compuestos lipofílicos en forma dispersa a ni-

vel molecular, un solvente o por lo menos un residuo de solvente, y un vehículo que tiene un área superficial específica de por lo menos $250\text{m}^2/\text{g}$. Se debe comprender que el compuesto lipofílico está disperso a nivel molecular en el solvente o en el solvente que permanece después de la evaporación.

Así, en un primer aspecto la invención se refiere a una composición en polvo que comprende una molécula lipofílica con una solubilidad en agua a 25°C menor de $1\text{mg}/\text{ml}$, como p. ej. una molécula esteroide; y un vehículo, como p.ej. sílice amorfa, con un área superficial específica de por lo menos $250\text{m}^2/\text{g}$; donde la molécula lipofílica (como p.ej. una molécula esteroide) está dispersa a nivel molecular en un solvente.

Los compuestos de la invención son preferiblemente moléculas esteroides y hormonas en general. En particular, drospirenona y valerato de estradiol.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un proceso para preparar una composición en polvo de la invención, donde el proceso comprende los pasos de:

- a) disolver en un solvente una molécula lipofílica con una solubilidad en agua a 25°C menor de $1\text{mg}/\text{ml}$, como por ejemplo una molécula esteroide, en una cantidad que excede la concentración de saturación de dicha molécula esteroide en el solvente; y
- b) mezclar la solución supersaturada que se obtiene en el

paso a) con sílice amorfa con un área superficial específica de por lo menos $250\text{m}^2/\text{g}$.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un proceso para preparar una composición en polvo que comprende
5 una molécula esteroide dispersa a nivel molecular en un solvente, donde la cantidad de componente lipofílico disuelto es igual a la concentración de saturación de dicho compuesto lipofílico. En dicho aspecto de la invención el proceso comprende los pasos de:

- 10 a) disolver en un solvente una molécula esteroide en una cantidad que es menor o igual a la concentración de saturación de dicha molécula esteroide en el solvente; y
- b) mezclar la solución saturada que se obtiene en el paso a) con sílice amorfa con un área superficial específica de
15 por lo menos $250\text{m}^2/\text{g}$; y eliminar por evaporación una parte del solvente.

En un aspecto aún adicional, la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica en la forma de gránulos, una tableta, una cápsula, o una píldora, que comprende
20 la composición en polvo según se define aquí.

En aún otro aspecto adicional, la invención se refiere al uso de sílice amorfa con un área superficial específica mayor de $250\text{m}^2/\text{g}$ para inhibir la recristalización de un compuesto que está presente en un solvente en una concentración
25 supersaturada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se ha descubierto que los compuestos lipofílicos se pueden proveer en una forma altamente soluble en agua utilizando la técnica de soluciones supersaturadas. En primer lugar, el compuesto se disuelve por completo en un solvente apropiado de ser necesario calentando el líquido a altas temperaturas de tal manera de conseguir una solución supersaturada del compuesto. Luego, se adsorbe el solvente sobre un vehículo sólido que se caracteriza por una muy alta área superficial. El sólido resultante puede estar en forma de un polvo, que comprende el compuesto completamente disuelto y está presente en forma dispersa a nivel molecular dentro de una película delgada del solvente que se adsorbe sobre la gran superficie del vehículo sólido. Con ventaja, se ha descubierto que el compuesto no vuelve a su forma cristalina, aún después del almacenamiento a largo plazo y el polvo que se obtiene se puede aplicar para granular o transformar de otra manera en una forma sólida de dosificación apropiada, como por ejemplo comprimiéndolo directamente en forma de tabletas. Con ventaja, la tasa de disolución es muy rápida.

Así, en un primer aspecto, la invención se refiere a una composición en polvo que comprende una molécula esteroide; y sílice amorfa con un área superficial específica de por lo menos $250\text{m}^2/\text{g}$; donde la molécula esteroide está dispersa a nivel molecular en un solvente.

Un aspecto en particular de la misma se refiere a una composición en la forma de un polvo que comprende drospire-

nona y sílice amorfa con un área superficial específica de por lo menos $250\text{m}^2/\text{g}$, donde la molécula esteroide está dispersa a nivel molecular en un solvente.

Otro aspecto en particular de la misma se refiere a una
5 composición en la forma de un polvo que comprende valerato de estradiol y sílice amorfa con un área superficial específica de por lo menos $250\text{m}^2/\text{g}$, donde la molécula esteroide está dispersa a nivel molecular en un solvente.

Según se usa aquí, el término "disperso a nivel molecular" o "dispersión molecular" se utiliza para describir
10 cualquier sistema sólido, semisólido y líquido donde el compuesto lipofílico está disperso a nivel molecular dentro de un vehículo o sobre el mismo. Es decir que la droga lipofílica está presente en forma disuelta en la fase sólida. Es
15 decir que la droga lipofílica está presente en forma disuelta en la fase sólida. El compuesto lipofílico no se puede detectar en forma cristalina como, p.ej. por difracción de rayos X, y el compuesto lipofílico no es detectable por microscopía como, p.ej. microscopía óptica o microscopía electrónica o mediante otro análisis relevante de la dispersión
20 molecular. Es decir que el compuesto lipofílico de la invención ni está presente en una forma particulada ni en una forma cristalina. De hecho, el compuesto lipofílico está presente como moléculas independientes y si se examinan con el
25 microscopio electrónico no se observan partículas.

En la praxis las composiciones "dispersas a nivel mole-

cular" se forman disolviendo completamente el compuesto lipofílico en un solvente, y a veces la concentración del compuesto lipofílico excede la cantidad que se puede disolver a temperatura ambiente. Por lo tanto, el solvente se mezcla con un vehículo para dar el compuesto lipofílico distribuido de manera pareja y homogénea sobre la superficie del vehículo a nivel molecular. Es decir que el compuesto lipofílico aún está presente en forma disuelta en el solvente absorbido sobre la superficie del vehículo. Este fenómeno se refiere que el compuesto lipofílico está disperso a nivel molecular en el solvente/vehículo.

Cuando aquí se utiliza el término "disperso a nivel molecular", se debe entender como sinónimo de los términos "dispersión molecular", "disuelta a nivel molecular" y "disolución molecular". En el presente contexto el término "disuelta a nivel molecular" y "disolución molecular" no se deberá entender como una simple solución líquida como las que se conocen en el arte.

El término "solución saturada" se utiliza para describir una solución que contiene una concentración del compuesto lipofílico de la invención que es igual a la máxima cantidad de compuesto que se puede disolver a temperatura ambiente, la denominada "concentración de saturación".

El término "solución supersaturada" se utiliza para describir una solución que contiene una concentración del compuesto lipofílico que es mayor que su concentración de

saturación y donde toda la cantidad del compuesto aún está completamente disuelta. Por lo tanto, aún con las concentraciones de saturación del compuesto lipofílico, no se puede detectar ningún compuesto cristalino mediante análisis de difracción de rayos X sobre polvo ni utilizando otros métodos. Básicamente, se espera que las soluciones supersaturadas sean termodinámicamente inestables dando una solución saturada que contiene compuesto recristalizado o precipitado (particulado).

10 El término "solución supersaturada estabilizada" se utiliza para describir una solución supersaturada donde no se puede detectar ninguna droga recristalizada ni droga precipitada (particulada) mediante un análisis de difracción de rayos X sobre polvo.

15 Cuando se aplica la difracción de rayos X sobre polvo, la ausencia de picos de difracción correspondientes a aquellos de la droga cristalina indica que la droga está presente en una forma no cristalina como por ejemplo en una forma dispersa a nivel molecular.

20 Según se mencionó, se puede utilizar microscopía de barrido electrónico para detectar si la droga lipofílica está presente en una forma dispersa a nivel molecular porque no se pueden observar partículas en un microscopio electrónico con una sensibilidad inferior al rango de "nano" tamaños.

25 Un compuesto típico de la invención se caracteriza por ser lipofílico y/o tener una pobre solubilidad en agua a

16 AZ
45

25°C. En general, el compuesto tiene una solubilidad menor que 1mg/ml en agua a 25°C, como p.ej. menor que 0,5, 0,1, 0,05, ó 0,01mg/ml. Típicamente, el compuesto es un ingrediente farmacéutico activo, como p.ej. una molécula esteroi-
5 de y/o una hormona/anti-hormona en general. Un amplio rango de otros ingredientes farmacéuticos activos se pueden beneficiar con la presente tecnología, como p.ej. albendazol, aminoglutetimida, ácidos aminosalicílicos (ácidos 3- 4- ó 5-aminosalicílicos) amiodarona, astemizol, azatioprina, beclamida, benorilato, benperidol, bezafibrato, biotina, bromocriptina, mesilato de bromocriptina, bumetanida, busulfán, cabergolina, carbamazepina, cefixima, ácido quenodesoxicólico, clorambucil, cloroquina, clorpropamida, clorprotixeno, clortalidona, cinarazina, cinoxacin, clobazam, clofazimina,
15 clofibrate, clonazepam, ciclopentiazida, ciclosporina A, dapsona, demeclociclina, diazoxide, diflunisal, digitoxina, digoxina, disulfiram, domperidona, droperidol, enoxacin, epotilona, etionamida, etretinate, felodipina, fenbufen, fexofenadina, flumazenil, ácido fólico, furosemide, glipizida, gliquidona, griseofulvina, haloperidol, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, ibuprofeno, iloprost, indometacina, isocarboxazida, dinitrato de isosorbide, isotretinoína, isradipina, itraconazol, ketazolam, ketoconazol, ketoprofeno, lansoprazol, liotironina sódica, lisuride, loperamida, lortadina, lorazepam, lovastatina, mebendazol, medazepam, ácido mefenámico, menadiona, mequitazina, metotrexato, misopros-

tol, morfina, niclosamida, nifedipina, nimodipina, nitrazepam, omeprazol, oxazepam, oxitetraciclina, pantoprazol, perfenazina, fenilbutazona, pimozida, pindolol, probenecid, probucol, embonato de pirantel, pirimetamina, retinol, riboflavina, simvastatina, estilbestrol, sulindac, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulpiride, tamoxifeno, temazepam, tiabendazol, tioguanina, tocoferol, tolbutamida, tretinoína, triamteren, triazolam, trimetoprim y zopiclona.

Según se dijo, un compuesto de la invención consiste típicamente en una molécula esteroide o de otra manera una hormona entre las cuales se pueden mencionar:

- andrógenos, como p.ej. testosterona y ésteres de los mismos (enantato de testosterona, undecanoato de testosterona, cipionato de testosterona, propionato de testosterona)
- estrógenos/anti-estrógenos, como p.ej. estradiol y ésteres de los mismos (valerato de estradiol, enantato de estradiol, cipionato de estradiol, undecilato de estradiol), estriol, estrona, estrógenos conjugados, equilina, etinil estradiol, fenestrel, mestranol, nilestriol, quinestrol, clomifeno, agonistas del receptor alfa de estrógenos, antagonistas del receptor alfa de estrógenos, agonistas del receptor beta de estrógenos, antagonistas del receptor beta de estrógenos, insensibilizadores del receptor de estrógenos.
- corticoesteroides, como p.ej. cortisonas y glucocorticoides

des, por ejemplo dipropionato de beclometasona, betametaso-
sona, valerato de betametasona, budesonide, propionato de
clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortiso-
na, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisolo-
5 na, prednisona.

- progestinas/antiandrógenos, como por ejemplo ciproterona,
drospirenona, etonogestrel, desogestrel, gestodeno, levo-
norgestrel, noretisteronas, norgestimato, noretindrona,
acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, nor-
10 gestrel, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona,
progesterona, ligandos específicos del receptor A de pro-
gesterona, ligandos específicos del receptor B de progesterona,
mesoprogestinas, antiprogestinas, asoprisnil,
ecamato de asoprisnil.

- 15 • antagonistas de aldosterona, como p.ej. espironolactonas,
eplerenona, canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato,
prorenoato, epostane, mespirenona, oxprenoato, espi-
rorenona, espiroxasona, prorenona.

- hormonas vitamina D, como por ejemplo alfacalcidol, cal-
20 cifiediol, calciferol, calcitriol.

Por lo tanto, se puede seleccionar una molécula este-
roide de la invención entre estradiol y ésteres del mismo,
etinil estradiol, estrógenos conjugados, testosterona y és-
teres de la misma, ciproterona, drospirenona, etonogestrel,
25 desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretisteronas, nor-
gestimato, noretindrona, acetato de noretindrona, noretino-

drel, norgestimato, norgestrel, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, progesterona, espironolactonas, eplerenona, canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato, prorenoato, epostane, mespirenona, oxprenato, espirorenona, espiroxasona, prorenona, asoprisnil, dipropionato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonide, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, prednisona, alfacalcidol, calcifediol, calciferol o calcitriol.

Se debe comprender que las composiciones de la invención pueden comprender más de una sustancia activa droga, p.ej. una combinación de dos o más sustancias droga. Por ejemplo, una composición de la invención puede comprender una dosis efectiva para uso terapéutico de drospirenona y una dosis efectiva para uso terapéutico de un estrógeno.

En formas de realización actualmente interesantes, el compuesto de la invención es valerato de estradiol y/o drospirenona.

Según se dijo, la composición de la invención comprende un vehículo, preferiblemente un vehículo aceptable para uso farmacéutico, que se caracteriza por tener una alta área superficial. Se ha descubierto que el vehículo debería tener un área superficial específica mayor de $200\text{m}^2/\text{g}$, preferiblemente mayor de $250\text{m}^2/\text{g}$. Más preferiblemente el vehículo debería tener un área superficial específica mayor de $300\text{m}^2/\text{g}$.

Por lo tanto, se puede seleccionar una molécula esteroide de la invención entre estradiol y ésteres del mismo, etinil estradiol, estrógenos conjugados, testosterona y ésteres de la misma, ciproterona, drospirenona, etonogestrel, desogestrel, 5 gestodeno, levonorgestrel, noretisteronas, norgestimato, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, progesterona, espironolactonas, eplerenona, canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato, prorenoato, epostane, 10 mespirenona, oxprenoato, espirorenona, espiroxasona, prorenona, asoprisnil, dipropionato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonide, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, prednisona, alfacalcidol, calcifediol, calciferol o calcitriol. 15

Se ha descubierto que uno de dichos vehículos con un alta área superficial específica puede ser dióxido de silicio en forma amorfa con un alta área superficial específica de aproximadamente $300\text{m}^2/\text{g}$, como p.ej. el dióxido de silicio 20 que se comercializa con el nombre Aeroperl®. Aeroperl® se caracteriza por ser un granulado de sílice ahumada amorfa con un contenido de dióxido de silicio mayor de 99,8% p/p.

El dióxido de silicio es un excipiente bien conocido que se puede utilizar para un amplio rango de propósitos. Se 25 ha utilizado como un inhibidor de cristalización en la tecnología de parches y como adsorbente, antiapelmazante y

agente de flujo libre, agente desespumante, agentes secantes (desecantes), carga, agente hidrofobizante para aumentar resistencia al agua, estabilizante de suspensión, agente gelatinizante o de ajuste de la viscosidad.

5 El Aeroperl® es capaz de absorber grandes cantidades de aceite y aún así luego recupera sus buenas propiedades de capacidad de fluir. Esto hace que la combinación de Aeroperl® y un aceite sea apropiada para actuar como un aglutinante en la preparación de tabletas. Debido al tamaño de
10 partícula relativamente grande del Aeroperl® el excipiente causa menos empolvado y es más fácil de manipular durante la producción. Los inventores de la presente han descubierto que cuando se aplica dióxido de silicio amorfo en una forma que tiene un alta área superficial específica, como por ejemplo
15 mayor de $200\text{m}^2/\text{g}$, más preferiblemente mayor de $300\text{m}^2/\text{g}$ estabiliza la dispersión molecular del compuesto en la composición. Por ejemplo, en las composiciones de la invención no se podrán detectar cristales mediante análisis por difracción de rayos X. Por lo tanto, en otros términos, la compo-
20 sición de la invención no comprende cristales del compuesto.

Se pueden aplicar vehículos alternativos con propiedades similares a las del dióxido de silicio, por ejemplo polivinilpirrolidona (Povidona®, Kollidon®).

De acuerdo con la invención, el compuesto está presente
25 en la composición en forma dispersa a nivel molecular. Es decir que el compuesto se ha disuelto completamente en un

solvente apropiado, que luego se adsorbe sobre el vehículo sólido. Opcionalmente, el solvente se puede evaporar o bien su cantidad se puede reducir de otra manera, de modo tal que hay cantidades del solvente que permanecen solamente en forma esporádica en la composición. Se debe comprender que en la composición que se obtiene el compuesto está molecularmente disperso dentro del solvente restante, que se adsorben como una película delgada sobre el vehículo; la sílice de alta área superficial.

10 También se debe comprender que en las composiciones de la invención la dispersión del compuesto a nivel molecular define que el compuesto está de hecho disuelto en el solvente, también después de que el solvente ha sido adsorbido por el vehículo de la invención. En una forma de realización de la invención, el compuesto está presente en el solvente en una concentración supersaturada antes de que el solvente se adsorba sobre el material vehículo de sílice. El grado de supersaturación puede variar. Típicamente, el grado de supersaturación es mayor de 1,1, como p.ej. mayor de 1,2. En general no es posible alcanzar un grado de supersaturación mayor que 2,5.

Además, se debe entender que cuando se mide la velocidad de disolución de una composición de acuerdo con la invención, la velocidad de disolución es muy rápida. Dicha rápida velocidad de disolución se debe al hecho de que el compuesto disperso a nivel molecular ya está presente en un es-

23
52 39

tado disuelto y que una vez que la composición se ha desintegrado la liberación del compuesto sucede inmediatamente. El paso determinante de la velocidad de la liberación es el tiempo desintegración de la composición y no el paso de disolución.

Los solventes apropiados para utilizar en la disolución del compuesto lipofílico de la invención incluyen pero sin limitarse:

- a) Lecitina
- 10 b) Copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno como por ejemplo los grados Pluronic® y Poloxamer®
- c) Ésteres de glicerol, y ésteres de glicerol de polioxietileno, y mezclas de los mismos como p.ej. grados Gelucire®
- d) Ésteres de sacarosa y ácidos grasos como p.ej. Sucroesters®
- 15 e) Ésteres de sorbitán y ácidos grasos, y ésteres de polioxietilensorbitán y ácidos grasos, y mezclas de los mismos como por ejemplo grados Span® y Tween®
- f) Ésteres de ácidos grasos y polioxietileno, éteres de alcoholes grasos y polioxietileno, y ésteres mono-, di- y
- 20 triglicéridos de polioxietileno, y mezclas de los mismos, como por ejemplo grados Cremophor®.

Según se dijo, las composiciones de la invención son superiores a aquellas que se obtienen mediante las técnicas de formulación que se aplicaban anteriormente. En una forma

25 de realización, la invención provee composiciones que mues-

tran una o más propiedades ventajosas con respecto a un compuesto no formulado.

Por ejemplo, la velocidad de disolución *in vitro* es alta. Se puede investigar en un método de prueba de disolución *in vitro* utilizando 900-1000ml de medio de disolución que asegura la condición de inmersión (*sink*) como por ejemplo agua o una solución acuosa de dodecilsulfato de sodio (37°C, 50-100rpm) y un aparato de disolución de acuerdo con la USP equipado con paletas. Se encontró que la composición en polvo de la invención muestra una rápida disolución del compuesto ya que más de un 95% p/p de la drospirenona se disolvió dentro de los primeros 5 minutos de la prueba de disolución.

Por lo tanto, en una forma de realización en particular de la invención, la composición comprende drospirenona como el compuesto y por lo menos 90% en peso de la drospirenona en la composición se disuelve dentro de los primeros 5 minutos la prueba de disolución *in vitro* utilizando como medio de disolución 900-1000ml de un medio que asegure la condición de inmersión (*sink*), como p.ej. agua o una solución acuosa de dodecilsulfato de sodio (0,4% de dodecilsulfato de sodio) equilibrada a 37°C, y como aparato de disolución un aparato USP equipado con paletas que giran con una velocidad de 50 ó 100rpm.

En general, la composición de la invención incluye las siguientes propiedades superiores, pero sin limitarse, una o más de los siguientes:

1. alta biodisponibilidad
2. baja degradación del compuesto en fluido gástrico o un fluido equivalente al mismo
3. alta absorción desde la mucosa gástrica
- 5 4. alta disolución *in vitro* en medios de disolución que simulan el fluido gástrico y/o fluido intestinal.
5. alta disolución *in vitro* en agua
6. uniformidad de mezcla mejorada
7. uniformidad de dosis mejorada
- 10 8. capacidad de fluir mejorada de la composición en polvo
9. alta carga de compuesto en las composiciones de la invención
10. alta estabilidad física (sin formación de precipitados/cristales) del compuesto en la composición en polvo
- 15 de tal manera de permitir que dicho polvo se pueda almacenar a largo plazo.

Según se especificó, el uso de la sílice de gran superficie hace posible producir soluciones estabilizadas de compuestos lipofílicos completamente disueltas a una concentración que

20 excede el nivel de saturación del compuesto en el solvente a temperatura ambiente (soluciones supersaturadas) y para transformar dicha solución en una composición en polvo sin formar cristales ni precipitados del compuesto, aún después del almacenamiento a largo plazo.

25 Por lo tanto, un aspecto en particular de la invención se refiere al uso de sílice amorfa con un área superficial

específica mayor de $250\text{m}^2/\text{g}$ para inhibir la recristalización de una molécula esteroide que está presente en un solvente a una concentración supersaturada. Una ventaja de la presente invención es que provee un ingrediente activo para uso farmacéutico en la forma de un polvo, que se puede tamizar, 5 mezclar con excipientes, y encapsular en cápsulas de gelatina dura o comprimir directamente en forma de tabletas aún sin agregar un aglutinante.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se 10 refiere a formas de dosificación farmacéutica, en la forma de gránulos, una tableta, una cápsula, o una píldora que comprende la composición en polvo según se define aquí.

Las composiciones en polvo o las formas de dosificación farmacéutica que comprenden las composiciones en polvo se 15 formulan preferiblemente de una manera que permite administrar las composiciones peroralmente. Es decir que en una forma de realización de la invención, la composición de la invención se pone en contacto con el fluido gástrico después de la administración. En otra forma de realización, las composiciones se formulan de una manera que permite que el compuesto lipofílico o las composiciones pasen por el fluido 20 gástrico sin ponerse en contacto con el fluido gástrico, por ejemplo se formulan con material de recubrimiento entérico.

Opcionalmente, la composición que comprende la dispersión molecular puede comprender además excipientes que se 25 seleccionan entre el grupo que comprende desintegrantes, lu-

bricantes, deslizantes, endulzantes artificiales, agentes para aumentar el volumen, colorantes y uno o más saborizantes.

La composición que comprende la dispersión molecular se puede producir en formas de dosificación sólidas. Las formas de dosificación sólidas incluyen tabletas, tabletas recubiertas con una película, gránulos, pellets, píldoras, cápsulas y polvos que incluyen p.ej. cualquier forma de liberación modificada de dichas formas de dosificación como p.ej. formas de dosificación con recubrimientos de liberación retardada, recubrimientos de liberación sostenida, recubrimientos entéricos, formulaciones de liberación inmediata, formas de dosificación efervescentes y formas masticables. Cápsulas incluyen p.ej. cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y cápsulas de carragenano.

En algunas formas de realización, las composiciones en polvo se pueden formular de manera apropiada para administración bucal o sublingual.

Todas las formas de dosificación se pueden producir utilizando métodos bien conocido en el arte.

Típicamente, la cantidad de droga en las composiciones de la invención varía dentro del rango entre aproximadamente 1 y aproximadamente 75% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50% en peso. Cuando se habla sobre la forma final de dosificación la cantidad del compuesto varía dentro del rango entre aproximadamente 0,1 y

aproximadamente 5,0% en peso de la forma de dosificación farmacéutica, como por ejemplo tabletas, gránulos, pellets o polvos, preferiblemente entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 5,0% en peso. Es decir que la composición dispersa
5 a nivel molecular está presente típicamente en cantidades dentro del rango entre aproximadamente 5 y 100% en peso de la forma de dosificación farmacéutica, preferiblemente entre aproximadamente 10 y 50% en peso.

La composición de la invención puede comprender varios
10 excipientes adicionales.

Los desintegrantes apropiados se seleccionan entre el grupo que consiste en: croscarmelosa sódica (un polímero entrecruzado de carboximetilcelulosa sódica), crospovidona, almidón NF; poliacrilina sódica o potásica y almidón glicolato de sodio. aquellos con experiencia en el arte apreciarán que es deseable que las tabletas compresibles se desintegren dentro de los 30 minutos, más deseable dentro de los 10 min, más deseable dentro de los 5 min; por lo tanto, el desintegrante que se utiliza preferiblemente causa la desintegración de la tableta dentro de los 30 minutos, más preferiblemente dentro de los 10 min, más preferiblemente dentro de los 5 min.
20

Los lubricantes apropiados incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados etcétera. Preferiblemente, se utiliza
25 estearato de magnesio.

Los deslizantes apropiados incluyen sílice pirogénica, talco etc.

Los agentes para aumentar el volumen que son apropiados incluyen xilitol, manitol, azúcares compresibles, lactosa,
5 fosfato de calcio y celulosas microcristalinas.

Los endulzantes artificiales apropiados incluyen sacarina, ciclamatos y aspartamo.

Si se desea, se pueden agregar a la composición saborizantes conocidos y colorantes FD&C conocidos.

10 En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de sílice amorfa con un área superficial específica mayor de $250\text{m}^2/\text{g}$ para inhibir la recristalización de un compuesto que está presente en un solvente en una concentración supersaturada.

15 *Proceso para preparar dispersiones moleculares de drogas lipofílicas*

En general, se pueden preparar soluciones supersaturadas disolviendo un compuesto droga en un solvente en una cantidad que excede la concentración de saturación de la
20 droga con respecto al solvente por medio de calentamiento, tratamiento ultrasónico, agitación y/o mezcla a alta velocidad.

Sin deseos de limitarse a ninguna tecnología de mezcla específica, las composiciones supersaturadas estabilizadas
25 de la invención se pueden preparar mezclando una solución supersaturada con el vehículo pulverizado.

En el caso de utilizar un solvente volátil, las composiciones de la invención se pueden preparar disolviendo un compuesto droga en un solvente aunque sin exceder la concentración de saturación de la droga con respecto a dicho solvente e inmediatamente a continuación mezclando la solución que se obtiene con el vehículo pulverizado. La solución sólida se forma eliminando por evaporación una parte del solvente supersaturada inmediatamente a continuación.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención se refiere a un proceso para preparar una composición en polvo que comprende un compuesto lipofílico de la invención, como por ejemplo una molécula esteroide, disperso a nivel molecular en un solvente, donde el proceso comprende los pasos de:

- a) disolver en un solvente un compuesto lipofílico (como por ejemplo una molécula esteroide) en una cantidad que excede la concentración de saturación de dicho compuesto lipofílico (como p.ej. una molécula esteroide) en el solvente; y
- b) mezclar la solución supersaturada que se obtiene en el paso a) con un vehículo según se definió aquí, como por ejemplo sílice amorfa con un área superficial específica de por lo menos $250\text{m}^2/\text{g}$.

El proceso puede comprender además opcionalmente el paso de reducir la cantidad de solvente, como p.ej. eliminar por evaporación el solvente de tal manera de conseguir una película delgada de solvente adsorbido sobre la superficie

del vehículo.

Un aspecto aún adicional de la invención se refiere a un proceso para preparar una composición en polvo que comprende una molécula esteroide dispersa a nivel molecular en un solvente, donde la cantidad de componente lipofílico disuelto es igual a la concentración de saturación de dicho compuesto lipofílico. En dicho aspecto de la invención el proceso comprende los pasos de

- a) disolver en un solvente una molécula esteroide en una cantidad que es menor o igual a la concentración de saturación de dicha molécula esteroide en el solvente; y
- b) mezclar la solución saturada que se obtiene en el paso a) con sílice amorfa con un área superficial específica de por lo menos $250\text{m}^2/\text{g}$; y
- c) eliminar por evaporación una parte del solvente.

El proceso se puede aplicar a los compuestos lipofílicos que se definen aquí, en particular se puede aplicar con respecto a las moléculas esteroides drospirenona y valerato de estradiol. De la misma manera, en el proceso se puede aplicar cualquier solvente, cualquier vehículo y cualquier proporción entre solvente y vehículo según se definió antes.

Un proceso preferido para preparar soluciones supersaturadas estabilizadas de drogas lipofílicas como por ejemplo esteroides sexuales se describe en los ejemplos 1-4 y 6.

Del ejemplo 6 se entenderá que diferentes formulaciones de acuerdo con los ejemplos 1 a 4 muestran una muy rápida

da velocidad de disolución in vitro con respecto al valerato de estradiol y mucho más rápida que la del valerato de estradiol micronizado ($D_{50} < 5 \mu m$). Por lo tanto, la disolución in vivo de las composiciones de la invención sucederá instantáneamente apenas suceda la desintegración de la composición.

Se concluyó que el valerato de estradiol está presente en forma dispersa a nivel molecular - es decir - en forma ya disuelta. Por lo tanto, la prueba de disolución in vitro no representa un procedimiento de disolución sino que más bien refleja el tiempo de desintegración del compuesto.

El ejemplo 7 muestra el mismo resultado para la dros-pirenona, y la conclusión mencionada anteriormente se verificó por difracción de rayos X sobre polvo: no se pudieron encontrar cristales (ejemplo 8).

Ejemplos

Ejemplo 1

Se encontró que al disolver valerato de estradiol en polietilenglicol (PEG) 400 a temperatura ambiente, la concentración de saturación era de aproximadamente 50g/l. Se preparó una solución supersaturada de valerato de estradiol disolviendo 91g de valerato de estradiol en 1000ml de polietilenglicol 400 por agitación a 55°C. El líquido que se obtuvo se mezcló con 1000g de Aeroperl® 300 para dar un polvo con líquido absorbido de manera homogénea. 24mg de la formulación supersaturada estabilizada descrita contenían 1mg de

valerato de estradiol.

Ejemplo 2

Se encontró que al disolver valerato de estradiol en aceite de maní a temperatura ambiente, la concentración de saturación era de aproximadamente 30g/l. Se preparó una solución supersaturada de valerato de estradiol disolviendo 39g de valerato de estradiol en 1000ml de aceite de maní por agitación a 55°C. El líquido que se obtuvo se mezcló con 1667g de Aeroperl® 300 para dar un polvo con líquido absorbido de manera homogénea. 67mg de la formulación supersaturada estabilizada descrita contenían 1mg de valerato de estradiol.

Ejemplo 3

Se encontró que al disolver valerato de estradiol en triglicéridos de cadena media (MCT) a temperatura ambiente, la concentración de saturación era de aproximadamente 27g/l. Se preparó una solución supersaturada de valerato de estradiol disolviendo 45g de valerato de estradiol en 1000ml de triglicéridos de cadena media por agitación a 55°C. El líquido que se obtuvo se mezcló con 1000g de Aeroperl® 300 para dar un polvo con líquido absorbido de manera homogénea. 44mg de la formulación supersaturada estabilizada descrita contenían 1mg de valerato de estradiol.

Ejemplo 4

Se preparó una solución saturada de valerato de estradiol disolviendo 89g de valerato de estradiol en 1000ml de

etanol por agitación a temperatura ambiente. La solución que se obtuvo se mezcló con 1000g de Aeroperl® 300 para dar un polvo seco por evaporación parcial del etanol. 16mg de la formulación supersaturada estabilizada descrita contenían 5 lmg de valerato de estradiol.

Ejemplo 5

Se investigaron formulaciones de acuerdo con los ejemplos 1 a 4 en un prueba de disolución in vitro de acuerdo con Aparato USP XXVIII 2 de Paletas utilizando 1000ml de una solución acuosa al 0,4% de dodecilsulfato de sodio como medio de disolución para asegurar condición de hundimiento (37°C, 75rpm). La cantidad de formulaciones a probar se seleccionó de tal manera que la composición contuviera aproximadamente lmg de valerato de estradiol. Como referencia, se analizó lmg de valerato de estradiol sin formular.

Formulación	Liberación valerato de estradiol [mg]				
	3 min	6 min	10 min	15 min	30 min
Valerato de estradiol (micronizado)	0,34	0,41	0,47	0,67	0,76
Formulación de acuerdo con ejemplo 1 (PEG 400)	0,50	0,52	0,58	0,63	0,68
Formulación de acuerdo con ejemplo 2 (aceite de maní)	0,72	0,75	0,78	0,79	0,80
Formulación de acuerdo con ejemplo 3 (MCT)	0,86	0,90	0,91	0,97	0,99
Formulación de acuerdo con ejemplo 4 (etanol)	0,92	0,88	0,88	0,89	0,90

Ejemplo 6

Se preparó una solución saturada de drospirenona disolviendo 17,56g de drospirenona en 1000ml de etanol por agitación a temperatura ambiente. La solución que se obtuvo se
5 mezcló con 1000g de Aeroperl® 300 para dar un polvo seco por evaporación parcial del etanol. 61mg de la formulación supersaturada estabilizada descrita contenían 1mg de drospirenona.

Ejemplo 7

10 Se investigaron 57mg de la formulación de acuerdo con el ejemplo 8 en una prueba de disolución *in vitro* utilizando 900ml de agua (37°C, 50 rpm). Se encontraron los siguientes resultados:

Drospirenona que se liberó después de 5 min: 97,1%,
15 después de 10 min: 99,9%, después de 15 min: 100,3%, y después de 30 min: 100,6%.

Ejemplo 8

Se investigó la formulación de acuerdo con el ejemplo 8 mediante difracción de rayos X sobre polvo (XRPD). No se
20 dieron detectar cristales.

REIVINDICACIONES

1. Una composición en polvo que comprende una molécula esteroide y sílice amorfa con un área superficial específica de al menos 250 m²/g; donde la molécula esteroide está
5 en forma dispersa a nivel molecular en un solvente.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la molécula esteroide se selecciona entre el grupo que consiste en estradiol y ésteres de los mismos, etinil estradiol, estrógenos conjugados, testosterona y ésteres de
10 la misma, ciproterona, drospirenona, etonogestrel, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretisteronas, norgestimato, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, medrogestona, acetato de medroxiprogesteronas, progesterona, espironolactonas, eplerenona,
15 canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato, prorenoato, epostane, mespirenona, oxprenoato, espirorenona, espiroxasona, prorenona, asoprisnil, dipropionato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonide, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisona,
20 prednisona, alfacalcidol, calcifediol, calciferol y calcitriol.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la cual la molécula esteroide es drospirenona y/o valerato de estradiol.
25

27 53
66

4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la molécula esteroide está presente en el solvente en una concentración supersaturada.

5 5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual el solvente es etanol; triglicérido parcialmente sintético; o un aceite vegetal.

6. Un proceso para preparar una composición en polvo que comprende una molécula esteroide y que comprende los pasos de:

- a) disolver completamente en un solvente una molécula esteroide en una cantidad que excede la concentración de saturación de dicha molécula esteroide en el solvente; y
- 15 b) mezclar la solución supersaturada que se obtiene en el paso a) con sílice amorfa con un área superficial específica de por lo menos $250\text{m}^2/\text{g}$.

7. Un proceso para preparar una composición en polvo que comprende una molécula esteroide y que comprende los pasos de:

- a) disolver completamente en un solvente una molécula esteroide en una cantidad que es igual a la concentración de saturación de dicha molécula esteroide en el solvente; y
- 25 b) mezclar la solución saturada que se obtiene en el paso

a) con sílice amorfa con un área superficial específica de por lo menos $250\text{m}^2/\text{g}$; y

c) eliminar por evaporación una parte del solvente.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en el cual la molécula esteroide se selecciona entre el grupo que consiste en estradiol y ésteres de los mismos, etinil estradiol, estrógenos conjugados, testosterona y ésteres de la misma, ciproterona, drospirenona, etonogestrel, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretisteronas, norgestimato, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, medrogestona, acetato de medroxi-progesterona, progesterona, espironolactonas, eplerenona, canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato, prorenoato, epostane, mespirenona, oxprenoato, espirorenona, espiroxasona, prorenona, asoprisnil, dipropionato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonide, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisona, prednisona, alfacalcidol, calcifediol, calciferol y calcitriol.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en el cual la molécula esteroide es drospirenona y/o valerato de estradiol.

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el cual el solvente es eta-

nol; triglicérido parcialmente sintético; o un aceite vegetal.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende además el paso de eliminar por evaporación el solvente.

12. Una composición en polvo obtenida mediante el proceso según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11.

13. Una forma de dosificación farmacéutica en la forma de gránulos, una tableta, una cápsula, o una píldora que comprende la composición según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 ó 12.

14. Uso de sílice amorfa con un área superficial específica mayor de $250\text{m}^2/\text{g}$ en la inhibición la recristalización de una molécula esteroide que está presente en un solvente a una concentración supersaturada.

65
69

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitente EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

A WAGNER, Kim Plougmann & Vingtoft A/S Sundkrogsvej 9 P O Box 831 DK - 2100 Copenhagen Dinamarca		NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (regla PCT N° 71 1)	
		Fecha de envío (día/mes/año) 07 11 2005	
Referencia del Solicitante o Agente P36519P01		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia Internacional PCT/IB 205/000748	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 10 03 2005	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 10 03 2004	
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al			

1	Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, en casos dados, con los anexos correspondientes
2	Una copia del informe -- en casos dados, con los anexos correspondientes -- es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados
3	A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo
4	RECORDATORIO Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301) Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado. Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes. El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descritos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adhiriendo () puede disponer atributos adicionales o modificaciones en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada " (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de los reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Europäisches Patentamt D-80286 Munich Tel +49 89 2399-0, Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399-4465	Funcionario Apoderado Hutterer, G Tel +49 89 2399-8088
--	---

Formulario PCT/IB/416 (enero 2004)

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

(Artículo PCT 36 y regla PCT 70)

Referencia del Solicitante o Agente <i>P36519P01</i>	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional <i>PCT/IB 2005/000748</i>	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) <i>10 03 2005</i>	Fecha de Proridad (día/mes/año) <i>10 03 2004</i>
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP <i>A51K9/14, A61K31/565, A61K31/585</i>		
Solicitante <i>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al</i>		

1

Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36

2

Este INFORME comprende, en total, 5 hojas, incluida esta carátula

3

Además, este informe posee ANEXOS, los mismos comprenden

a

☒

(remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total ☒ hojas, aquí se trata de ☒ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basó este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 807 de los reglamentos administrativos de PCT)

☐

hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente

b

☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario refiriendo al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas

4

Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos

☒ Campo N° I

Fundamento del informe

☐ Campo N° II

Proridad

☐ Campo N° III

No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

☐ Campo N° IV

Falta de uniformidad de la invención

☒ Campo N° V

Resolución fundada según regla PCT 43.bis 1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial, documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución

☐ Campo N° VI

Documentos específicos expuestos

☐ Campo N° VII

Carencias específicas de la solicitud internacional

☐ Campo N° VIII

Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud <i>16 09 2005</i>	Fecha de confección de este informe <i>07 11 2005</i>
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional Oficina de Patentes Europea D-80288 Munich Tel ++49 89 2398-0, Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2398-4465	Funcionario Apoderado <i>Gimenez Mirelles, J</i> Tel +49 89 2398-8655

Formulario PCT/IPEA/409 (carátula) (abril 2005)

Campo N° 1	Fundamento del Informe
------------	------------------------

- 1 Con respecto al idioma, el informe está 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 suministrada a los siguientes efectos
- ☐ búsqueda internacional (según reglas 12 3 y 23 1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12 4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55 2 y 55 3)
- 2 Con respecto a los elementos* de la Solicitud Internacional, el informe se basa en *(las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan)*

Descripción, páginas

1 – 17 en la versión presentada originalmente

Reivindicaciones, N°

1 – 13 recibidas el 16 09 2005 con escrito del 13 09 2005

- ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional
- 3 ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos
- ☐ Descripción páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°
 - ☐ Ilustraciones hoja/figura
 - ☐ Listado de secuencias *(especificar)*
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias *(especificar)*
- 4 ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70 2(c)), tal como se indica en el campo suplementario
- ☐ Descripción páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°
 - ☐ Ilustraciones hojas/figuras
 - ☐ Listado de secuencias *(especificar)*
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias *(especificar)*

* Cuando corresponde al punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada"

69
72

Campo N° V	Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución		
1	Resolución		
Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones	1 – 6, 8 – 13
	No	Reivindicaciones	7
Actividad inventiva (IS)	Sí	Reivindicaciones	1 – 6, 8 – 13
	No	Reivindicaciones	7
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones	1 – 13
	No	Reivindicaciones	
2	Documentos y aclaraciones (regla 70 7)		
	ver hoja adjunta		

70
73

Con respecto al ítem V

- 1 Los documentos relevantes del estado de la técnica se designan como D1 a D14, en el orden de aparición en el Informe de Búsqueda Internacional (ISR). En tanto no se indique otra cosa, se hace referencia a los pasajes de tales documentos mencionados en el ISR.
 - 2 Las citas y explicaciones que apoyan la declaración con respecto a la novedad (N), actividad inventiva (IS) y la aplicabilidad industrial (IA) (regla PCT 43b/s1(a)(i) y (b)).
- (N) El objeto de las reivindicaciones 1 – 6 y 8 – 13 parece ser novedoso con respecto al estado de la técnica (artículo PCT 33(2)).

Ninguno de los documentos del estado de la técnica mencionados en el ISR anticipa una composición en polvo que comprende una solución supersaturada de un compuesto esteroide en un solvente, siendo la solución supersaturada absorbida en la superficie de sílice amorfa con una superficie específica de al menos 250 m²/g (se hace notar el énfasis).

El objeto de la reivindicación 7 no es novedoso con respecto al estado de la técnica disponible (artículo PCT 33(2)).

D3 anticipa una composición en polvo que comprende una droga esteroide en forma de una dispersión sólida con sílice microporosa con una superficie específica de 497.6 m²/g preparada mediante un proceso que comprende la disolución del agente activo en un solvente hasta "cerca de la concentración de saturación" (se hace notar el énfasis) (ver p 3, l 9 – 10), la absorción de la solución saturada sobre el vehículo y la remoción del solvente. En consecuencia, la secuencia de pasos como la definida en la presente reivindicación 7 está anticipada en D3.

El documento D1 puede ser pertinente en la fase regional, ahora, el mismo falla en anticipar la realización "solución supersaturada".

- (IS) El objeto de las reivindicaciones 1 – 6 y 8 – 13 está considerado como involucrando una actividad inventiva (artículo PCT 33(3)).

D2 a D4 revelan composiciones en polvo que comprenden una droga esteroide en forma de una dispersión sólida con un vehículo que posee una gran superficie específica, tal como dióxido de silicio amorfo calcinado ("Aerosil" o "Carbosil"), con una superficie específica mayor que 250 m²/h. El efecto técnico en el incremento de la estabilidad por inhibición de la cristalización sobre la droga amorfa absorbida se enseña en D2.

En consecuencia, ninguno de los documentos del estado de la técnica enseña la realización "solución supersaturada" de la solución saturada del agente activo a ser absorbido sobre el vehículo de sílice. Solo D3 sugiere una concentración cercana a la de saturación. No obstante, de D3 no está claro de manera no ambigua que se llega a una solución supersaturada. Por el contrario, parece que el ingrediente activo es absorbido sobre el vehículo en forma sólida (cristalina), no como solución. Por otro lado, D4 revela la disolución del agente activo en etanol a reflujo y el agregado de la solución caliente al polvo de "Aerosil" (ver p 3, l 89-95). En consecuencia, en D4 no queda claro de manera no ambigua si se llega a una solución supersaturada. Además, D4 falla en revelar explícitamente la superficie efectiva real del "Aerosil".

En consecuencia, en el estado de la técnica no existe motivación para el experto en la materia para arribar a la absorción sobre sílice amorfa (con superficie específica mayor que 250 m²/g) de una solución supersaturada de un compuesto esteroide. El objeto de las presentes reivindicaciones no parece ser obvio.

- (IA) El objeto de las reivindicaciones 1 – 13 es considerado como industrialmente aplicable (artículo PCT 33(3)). Está fuera de duda la posibilidad de una aplicación industrial.

71

74

REIVINDICACIONES

Con formato: Numeración y viñetas

1. Una composición en polvo que comprende una molécula esteroide y sílice amorfa con un área superficial específica de al menos 250 m²/g; en la cual la molécula esteroide está disuelta en un solvente absorbido sobre la superficie de la sílice amorfa y la molécula esteroide está presente en el solvente en una concentración supersaturada.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la molécula esteroide se selecciona entre el grupo que consiste en estradiol y ésteres de los mismos, etinil estradiol, estrógenos conjugados, testosterona y ésteres de la misma, ciproterona, drospirenona, etonogestrel, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretisteronas, norgestimato, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, progesterona, espironolactonas, eplerenona, canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato, prorenoato, epostane, mespirenona, oxprenoato, espirorenona, espiroxasona, prorenona, asoprisnil, dipropionato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonide, propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, prednisona, alfacalcidol, calcifediol, calciferol y calcitriol.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la cual la molécula esteroide es drospirenona y/o valerato de estradiol.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual la molécula esteroide es drospirenona.

72

75

5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual el solvente es etanol; triglicérido parcialmente sintético; o un aceite vegetal.

6. Un proceso para preparar una composición en polvo que comprende una molécula esteroide y que comprende los pasos de:

- c) disolver completamente en un solvente una molécula esteroide en una cantidad que excede la concentración de saturación de dicha molécula esteroide en el solvente; y
- d) mezclar la solución supersaturada que se obtiene en el paso a) con sílice amorfa con un área superficial específica de por lo menos $250\text{m}^2/\text{g}$.

7. Un proceso para preparar una composición en polvo que comprende una molécula esteroide y que comprende los pasos de:

- d) disolver completamente en un solvente una molécula esteroide en una cantidad que es igual a la concentración de saturación de dicha molécula esteroide en el solvente; y
- e) mezclar la solución saturada que se obtiene en el paso a) con sílice amorfa con un área superficial específica de por lo menos $250\text{m}^2/\text{g}$; y
- f) eliminar por evaporación una parte del solvente.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en el cual la molécula esteroide se selecciona entre el grupo que consiste en estradiol y ésteres de los mismos, etinil estradiol, estrógenos conjugados, testosterona y ésteres de la misma, ciproterona, drospirenona, etonogestrel, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretisteronas, norgestimato, noretindrona, acetato de

76
noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, progesterona, espironolactonas, eplerenona, canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato, prorenoato, epostane, mespirenona, oxprenoato, espirorenona, espiroxasona, prorenona, asoprisnil, dipropionato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonide, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, prednisona, alfacalcidol, calcifediol, calciferol y calcitriol.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual la molécula esteroide es drospirenona y/o valerato de estradiol.

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el cual el solvente es etanol; triglicérido parcialmente sintético o un aceite vegetal.

11. Una composición en polvo que se obtiene mediante el proceso según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10.

12. Una forma de dosificación farmacéutica en la forma de gránulos, una tableta, una cápsula, o una píldora que comprende la composición según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 ó 11.

13. Uso de sílice amorfa con un área superficial específica mayor de $250\text{m}^2/\text{g}$ en la inhibición de la recristalización de una molécula esteroide que está presente en un solvente a una concentración supersaturada.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

9.11.2005

PCT kiw / SNA

To

WAGNER, Kim
Plougmann & Vingtoft A/S
Sundkrogsgade 9
P O. Box 831
2100 Copenhagen O
DANEMARK

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 07.11.2005

Applicant's or agent's file reference
P36519PC01

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/B2005/000748

International filing date (day/month/year)
10 03 2005

Priority date (day/month/year)
10 03.2004

Applicant
SHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- 3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority.



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Hutterer, G
Tel +49 89 2399-8066



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

Dated at Munich, 16.09.2005

09 Nov 2005

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P36519PC01	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA16	
International application No PCT/B2005/000748	International filing date (day/month/year) 10.03 2005	Priority date (day/month/year) 10 03 2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/14, A61K31/565, A61K31/585		
Applicant SHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 2 sheets, as follows ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No I and the Supplemental Box. b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)		
4. This report 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 Article 35(2) 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		
Date of submission of the demand 16.09.2005	Date of completion of this report 07.11 2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Giménez Miralles, J Telephone No +49 89 2399 8655 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/000748

76
79

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of.
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report).*

Description, Pages

1-17 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 received on 16.09 2005 with letter of 13 09 2005

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*).
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*)
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70 2(c))
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*)
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/IB2005/000748

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-6,8-13
	No	Claims	7
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-6,8-13
	No	Claims	7
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-13
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

78

81

Re Item V

1. The relevant prior art documents are referred to as D1 to D14 as in the order of appearance in the International Search Report (ISR). Unless otherwise indicated, reference is made to the passages of said documents cited in the ISR.
2. Citations and explanations supporting the statement with regard to novelty (N), inventive step (IS) and industrial applicability (IA) (Rule 43bis.1(a)(i) and (b) PCT):

- (N) The subject-matter of claims 1-6 and 8-13 seems to be novel in view of the available prior art (Article 33(2) PCT).

None of the prior art documents cited in the ISR anticipates a powder composition comprising a supersaturated solution of a steroidal compound in a solvent, the supersaturated solution being absorbed onto the surface of amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g (emphasis added). The combination of both underlined features is not anticipated by a single prior art document.

The subject-matter of claim 7 is not novel in view of the available prior art (Article 33(2) PCT).

D3 anticipates a powder composition comprising a steroidal drug in form of a solid dispersion with microporous silica having a specific surface area of 497.6 m²/g which is prepared by a process that comprises dissolving the active agent in a solvent "close to the saturation concentration" (emphasis added) (see p.3, I.9-10), absorbing the saturated solution onto the carrier, and removing the solvent. Thus, the sequence of steps as defined in present claim 7 are anticipated in D3.

Document D1 could become pertinent in the regional phase; yet, it fails to anticipate the feature "supersaturated concentration".

- (IS) The subject-matter of claims 1-6 and 8-13 is considered to involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

79

82

D2 to D4 disclose powder compositions comprising a steroidal drug in form of solid dispersions with a carrier having a large specific surface area, such as amorphous fumed silicon dioxide ("Aerosil" or "Cabosil") having specific surface areas greater than 250 m²/g. The technical effect of increasing storage stability by inhibiting crystallization of the absorbed amorphous drug is taught in D2.

Yet, none of the prior art documents teaches the feature "supersaturated concentration" of the active agent solution to be absorbed onto the silica carrier. Only D3 suggests a concentration close to that of saturation. However, it is not unambiguously clear from D3 that a supersaturated concentration is achieved. On the contrary, it appears that the active ingredient is absorbed onto the carrier in solid (crystalline) form, not as a solution. On the other hand, D4 discloses dissolving the active agent in refluxing ethanol and adding the hot solution to "Aerosil" powder (see p.3, l.89-95). Yet, it is not unambiguously clear that in D4 a supersaturated solution is achieved. Further, D4 fails to explicitly disclose the actual effective surface area of "Aerosil".

Accordingly, there is no motivation in the prior art for the skilled person to arrive to absorption on amorphous silica (with specific surface area greater than 250 m²/g) of a supersaturated solution of a steroidal compound. The subject-matter of the present claims appears to be non-obvious.

- (IA) The subject-matter of claims 1-13 is considered to be industrially applicable (Article 33(4) PCT) The possibility of industrial application is beyond any doubt.

80

83

CLAIMS

1. A powdery composition comprising a steroidal molecule; and amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g; wherein the steroidal molecule is dissolved in a
5 solvent absorbed onto the surface of the amorphous silica and wherein the steroidal molecule is present in the solvent in a supersaturated concentration.
2. The composition according to claim 1, wherein the steroidal molecule is selected from the group consisting of estradiol and esters thereof, ethinyl estradiol, conjugated estrogens, testosterone and esters thereof, cyproterone, drospirenone, etonogestrel,
10 desogestrel, gestodene, levonorgestrel, norethisterones, norgestimate, norethindrone, norethindrone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, progesterone, spironolactones, eplerenone, canrenoate, canrenone, dicrenone, mexrenoate, prorenoate, epostane, mespirenone, oxprenate, spirorenone, spiroxasone, prorenone, asoprisnil, beclomethasone dipropionate,
15 betamethasone, betamethasone valerate, budesonide, clobetasol propionate, clobetasone butyrate, cortisone acetate, dexamethasone, fludrocortisone acetate, prednisolone, prednisone, alfacalcidol, calcifediol, calciferol and calcitriol.
3. The composition according to claim 2, wherein the steroidal molecule is drospirenone
20 and/or estradiol valerate.
4. The composition according to claim 3, wherein the steroidal molecule is drospirenone.
5. The composition according to any of claims 1 to 4, wherein the solvent is ethanol;
25 partial synthetic triglyceride; or a vegetable oil.
6. A process for the preparation of a powdery composition comprising a steroidal molecule, the process comprising the steps of
 - c) dissolving completely in a solvent a steroidal molecule in an amount that exceed
30 the saturation concentration of that steroidal molecule in the solvent; and
 - d) mixing the resulting supersaturated solution of step a) with amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g.

87
84

7. A process for the preparation of a powdery composition comprising a steroidal molecule, the process comprising the steps of
- d) dissolving completely in a solvent a steroidal molecule in an amount that equals the saturation concentration of that steroidal molecule in the solvent; and
 - 5 e) mixing the resulting saturated solution of step a) with amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g; and
 - f) evaporating off a part of the solvent.
8. The process according to claim 6 or 7, wherein the steroidal molecule is selected from
- 10 the group consisting of estradiol and esters thereof, ethinyl estradiol, conjugated estrogens, testosterone and esters thereof, cyproterone, drospirenone, etonogestrel, desogestrel, gestodene, levonorgestrel, norethisterones, norgestimate, norethindrone, norethindrone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, progesterone, spironolactones, eplerenone, canrenoate,
 - 15 canrenone, dicrenone, mexrenoate, prorenoate, epostane, mesplrenone, oxprenone, spirorenone, spiroxasone, prorenone, asoprisnil, beclomethasone dipropionate, betamethasone, betamethasone valerate, budesonide, clobetasol propionate, clobetasone butyrate, cortisone acetate, dexamethasone, fludrocortisone acetate, prednisolone, prednisone, alfacalcidol, calcifediol, calciferol and calcitriol.
 - 20
9. The process according to claim 8, wherein the steroidal molecule is drospirenone and/or estradiol valerate.
10. The process according to any of claims 6 to 9, wherein the solvent is ethanol; partial
- 25 synthetic triglyceride; or a vegetable oil.
11. A powdery composition obtained by the process as defined in any of claims 6 to 10.
12. A pharmaceutical dosage form in the form of granules, a tablet, a capsule, or a pill
- 30 comprising the composition as defined in any of claims 1 to 5 or 11.
13. Use of amorphous silica with a specific surface area greater than 250 m²/g for inhibiting re-crystallisation of a steroidal molecule that is present in a solvent in a supersaturated concentration.

85

85

CLAIMS of IPRP

1. A powdery composition comprising a steroidal molecule; and amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g, wherein the steroidal molecule is dissolved in a solvent absorbed onto the surface of the amorphous silica and wherein the steroidal molecule is present in the solvent in a supersaturated concentration.
2. The composition according to claim 1, wherein the steroidal molecule is selected from the group consisting of estradiol and esters thereof, ethinyl estradiol, conjugated estrogens, testosterone and esters thereof, cyproterone, drospirenone, etonogestrel, desogestrel, gestodene, levonorgestrel, norethisterones, norgestimate, norethindrone, norethindrone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, progesterone, spironolactones, eplerenone, canrenoate, canrenone, dicrenone, mexrenoate, prorenoate, epostane, mespirenone, oxprenate, spirorenone, spiroxasone, prorenone, asoprisnil, beclomethasone dipropionate, betamethasone, betamethasone valerate, budesonide, clobetasol propionate, clobetasone butyrate, cortisone acetate, dexamethasone, fludrocortisone acetate, prednisolone, prednisone, alfacalcidol, calcifediol, calciferol and calcitriol.
3. The composition according to claim 2, wherein the steroidal molecule is drospirenone and/or estradiol valerate.
4. The composition according to claim 3, wherein the steroidal molecule is drospirenone.
5. The composition according to any of claims 1 to 4, wherein the solvent is ethanol, partial synthetic triglyceride; or a vegetable oil.
6. A process for the preparation of a powdery composition comprising a steroidal molecule, the process comprising the steps of
- dissolving completely in a solvent a steroidal molecule in an amount that exceed the saturation concentration of that steroidal molecule in the solvent; and
 - mixing the resulting supersaturated solution of step a) with amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g

85

7. A process for the preparation of a powdery composition comprising a steroidal molecule, the process comprising the steps of

86

- a) dissolving completely in a solvent a steroidal molecule in an amount that equals the saturation concentration of that steroidal molecule in the solvent; and
- 5 b) mixing the resulting saturated solution of step a) with amorphous silica having a specific surface area of at least 250 m²/g; and
- c) evaporating off a part of the solvent.

8. The process according to claim 6 or 7, wherein the steroidal molecule is selected from

10 the group consisting of estradiol and esters thereof, ethinyl estradiol, conjugated estrogens, testosterone and esters thereof, cyproterone, drospirenone, etonogestrel, desogestrel, gestodene, levonorgestrel, norethisterones, norgestimate, norethindrone, norethindrone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, progesterone, spironolactones, eplerenone, canrenoate,

15 canrenone, dicrenone, mexrenoate, prorenoate, epostane, mespirenone, oxprenate, spirorenone, spiroxasone, prorenone, asoprisnil, beclomethasone dipropionate, betamethasone, betamethasone valerate, budesonide, clobetasol propionate, clobetasone butyrate, cortisone acetate, dexamethasone, fludrocortisone acetate, prednisolone, prednisone, alfacalcidol, calcifediol, calciferol and calcitriol.

20

9. The process according to claim 8, wherein the steroidal molecule is drospirenone and/or estradiol valerate.

10 The process according to any of claims 6 to 9, wherein the solvent is ethanol, partial

25 synthetic triglyceride; or a vegetable oil

11. A powdery composition obtained by the process as defined in any of claims 6 to 10.

12. A pharmaceutical dosage form in the form of granules, a tablet, a capsule, or a pill

30 comprising the composition as defined in any of claims 1 to 5 or 11.

13. Use of amorphous silica with a specific surface area greater than 250 m²/g for inhibiting re-crystallisation of a steroidal molecule that is present in a solvent in a supersaturated concentration.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de
una modificación

(regla PCT 92bis 1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A
WAGNER, Kim Plougmann & Vingtoft A/S Sundkrogsgade 9 P O Box 831 DK - 2100 Copenhagen Dinamarca

Fecha de envío (día/mes/año) 05 de abril de 2006 (05 04 2006)	
Referencia del solicitante o del agente P36519C01	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N° PCT/IB 2005/000748	Fecha de presentación (día/mes/año) 10 de marzo de 2005 (10 03 2005)

1 Las siguientes indicaciones aparezcan en los registros concernientes a ☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común		
Nombre y dirección SHERING AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13342 Berlin Alemania	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
	Teléfono N°	
	Facsimil N°	
	Telex N°	
2 La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a ☐ la persona ☒ el nombre ☐ el domicilio ☐ la nacionalidad ☐ la residencia		
Nombre y dirección SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13342 Berlin Alemania	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
	Teléfono N°	
	Facsimil N°	
	Telex N°	
3 Otras observaciones, si son necesarias		
4 Se envía una copia de esta notificación a ☒ la Oficina receptora ☐ las Oficinas concernientes designadas ☒ el Organismo de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas concernientes seleccionadas ☒ el Organismo del Examen Preliminar Internacional ☐ otros		

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado Anne FEUILLASSIER (Fax 4122 338 70 60)
Facsimil N° (41-22) 338 70 60	Teléfono N° (41-22) 338 95 96

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To

WAGNER, Kim
Plougmann & Vingtoft A/S Plougmann & Vingtoft
Sundkrogsgade 9
P O. Box 831
DK-2100 Copenhagen ø
Denmark

11 APR. 2006

KIW/SNA

Date of mailing (day/month/year) 05 April 2006 (05.04 2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P36519PC01	
International application No PCT/IB2005/000748	International filing date (day/month/year) 10 March 2005 (10 03.2005)

1. The following indications appeared on record concerning ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address SHERING AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13342 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No	
	Facsimile No	
	Teleprinter No	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13342 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No	
	Facsimile No	
	Teleprinter No	
3. Further observations, if necessary		
4. A copy of this notification has been sent to ☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned ☒ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned ☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No (41-22) 338 70 60	Authorized officer Anne FEUILLASSIER (Fax 4122 338 70 6) Telephone No (41-22) 338 9596
---	--

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente P36519P01	PROCEDER	Ver notificación del envío del informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5
Referencia Internacional PCT/IB 2005/000748	Fecha de presentación Internacional 10 03 2005	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 10 03 2004
*Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 5 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este informe.

1 Fundamentos del Informe

a Con respecto al idioma, la búsqueda internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

b ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1.

2 ☐ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3 ☐ Escasa uniformidad de la invención (ver campo III).

4 Con respecto al título de la invención,

☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☒ el texto fue establecido por el organismo como sigue:
SOLUCIONES SÓLIDAS SUPERSATURADAS ESTABILIZADAS DE DROGAS ESTEROIDES

5 Con respecto al resumen,

☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 38.2 b) de la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6 Con respecto a las ilustraciones

a Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura N° 1.

☐ sugiéndola el solicitante.

☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/IB 2005/000748

A CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPC 7 A61K9/14 A61K31/565 A61K31/585		
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)		
IPC 7 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, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requiendo, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
P, X	WO 2004/073689 A (LIFECYCLE PHARMA A/S, HOLM, PER, NORLING, TOMAS, ELIASSEN, HELLE) 2 de septiembre de 2004 (2004 09 02) todo el documento	1 - 14
X	US 2003/054037 A (BABCOCK WALTER ET AL) 20 de marzo de 2003 (2003 03 20) párrafos '1219', '1266', '1307' ejemplos 12, 13 reivindicaciones 1, 14, 45, 53	1 - 14
X	EP 0 336 014 A (VECTORPHARMA INTERNATIONAL SPA) 11 de octubre de 1989 (1989 10 12) ejemplo 1 página 3, renglón 9 - renglón 10	1 - 14
☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones publicación 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	"&" 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
25 de mayo de 2005		03 06 2005
Nombre y Código Postal de ISA		Funcionario Apoderado
European Patent Office - P B 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Gimenez Miralles, J

88

91

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional
		PCT/IB 2005/000748
C (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requiendo, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº
X	GB 1 365 661 A (LIEBENBERG R W) 4 de septiembre de 1974 (1974 09 04)	1 - 14
Y	ejemplo 2	1 - 14
Y	US 4 254 099 A (ASMUSSEN ET AL) 3 de marzo de 1981 (2001 03 03) columna 2, renglón 9 - renglón 68	1 - 14
Y	TAKEUCHI, H ET AL "SPHERICAL SOLID DISPERSION CONTAINING AMORPHOUS TOLBUTAMIDE EMBEDDED IN ENTERIC COATING POLYMERS OR COLLOIDAL SILICA PREPARED BY SPRAY-DRYING TECHNIQUE" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol 35, Nº 9, 1987, pp 3800 - 3806, XP001183548 ISSN 0009-2363 Ver "experimental" pp 3804 - 3806	1 - 14
Y	CHOWDARY, K P R ET AL, "ENHANCEMENT OF DISSOLUTION RATE OF MELOXICAM" INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol 63, marzo de 2001 (2001 03), p 150 - 154, XP009037083 ISSN 0250-474X página 151, columna derecha, tabla 1 página 153, columna izquierda	1 - 14
Y	WATANABE, T ET AL "Stability of amorphous indomethacin compounded with silica" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol 226, 2001, pp 81 - 91, XP0023310627 ver "materials and methods" página 82, columna derecha - página 83, columna izquierda	1 - 14
Y	WATANABE, T ET AL "Comparison between polyvinylpyrrolidone and silica nanoparticles as carriers for indomethacin in a solid state dispersion" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol 150, 2003, pp 283 - 286, XP002310639 página 284, columna izquierda	1 - 14
Y	WATANABE, T ET AL "Prediction of apparent equilibrium solubility of indomethacin compounded with silica by 13C solid state NMR" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol 248, 2002, pp 123 - 129, XP002310638 página 124, columna derecha	1 - 14
Y	NAKAGAMI, H "SOLID DISPERSIONS OF INDOMETHACIN AND GRISEOFULVIN IN NON-POROUS FUMED SILICON DIOXIDE, PREPARED BY MELTING" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol 39, Nº 9, september 1991, pp 2417 - 2421, XP001183548 ISSN 0009-2363 página 2417, columna derecha ver "experimental" página 2421, columna derecha	1 - 14
Y	MONKHOUSE, D C ET AL "USE OF ADSORBENTS IN ENHANCEMENT OF DRUG DISSOLUTION I" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, vol 61, Nº 9, september 1972, (1972 09), pp 1430 - 1435, XP001105645 página 1433, columna izquierda	1 - 14
Y	US 4 013 785 A (WEINTRAUB ET AL) 22 de marzo de 1977 (1977 03 22) ejemplos, tablas II, III	1 - 14
A	"Aerosil® - Internet presentation- Entry Nº 5 - Dry binder A new concept for pressed powders" 'on line' 12 de junio de 2003 (2003 06 12) DEGUSSA AG, DUSSELDORF, XP002310640 recuperado de Internet URL https://www.sivento.com/wps3/portal/action/ChangePage/pg/85/reqid/1?cquir1=/en/aerosil/business/news0 'recuperado el 2004 12 14' Ver "Aeroper1(R)"	

92

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL					
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes					
Referencia Internacional					
PCT/IB 2005/000748					
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
WO 2004073689 A	02 09 2004	WO 2004073687 A1	02 09 2004		
		WO 2004073689 A1	02 09 2004		
US 20033054037 A1	20 03 2003	BG 108489 A	30 07 2004		
		BR 0210519 A	22 06 2004		
		CA 2448825 A1	03 01.2003		
		CN 1523979 A	25.08 2004		
		CZ 20033456 A3	14 07 2004		
		EE 200400034 A	15 06 2004		
		EP 1404302 A1	07.04.2004		
		HU 0400281 A2	30 08 2004		
		WO 03000238 A1	03 01 2003		
		JP 2005501820 T	20.01 2005		
		MX PA03010165 A	10 03 2004		
		SK 15742003 A3	03 01 2005		
		ZA 200308735 A	15 09 2004		
EP 0336014 A	11 10 1989	IT 1216570 B	08 03 1990		
		AT 77547 T	15 07.1992		
		DE 3872382 D1	30 07 1992		
		DE 3872382 T2	10 12 1992		
		EP 0336014 A1	11 10.1989		
		ES 2042700 T3	16 12 1993		
		US 5008114 A	16 04 1991		
GB 1365661 A	04 09.1974	ZA 7200698 A	26 09 1973		
		AT 332530 B	11 10 1976		
		AT 99173 A	15 01 1976		
		AU 468003 B2	18 12 1975		
		AU 5106873 A	18 07.1974		
		BE 794027 A1	02 05 1973		
		CA 1028952 A1	04 04 1978		
		DE 2303247 A1	09 08 1973		
		ES 410733 A1	01 04 1976		
		FR 2173987 A1	12 10 1973		
		IE 37464 B1	03 08 1977		
		IL 41289 A	31 12 1975		
		NL 7301301 A	07 08 1973		
US 4254099 A	03 03 1981	DE 2845326 A1	24 04 1980		
		AT 371712 B	25 07 1983		
		AT 675979 A	15 12 1982		
		AU 523794 B2	12 08 1982		
		AU 5178979 A	24 04 1980		
		BE 879487 A1	15 02 1980		
		CA 1125656 A1	15 06 19982		
		CH 640738 A5	31 01 1984		
		ES 8100077 A1	16 01 1981		
		FR 2439018 A1	16 05 1980		
		GB 2033225 A,B	31.05 1980		
		JP 55055113 A	22 04 1980		
		NL 7907244 A	22 04 1980		
		SE 445295 B	16 06 1986		
		SE 7907527 A	19 04 1980		
		ZA 7905530 A	24 09 1980		
US 4013785 A	22 03 1977	CA 1059916 A1	07 08 1979		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P36519PC01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/IB2005/000748	International filing date (day/month/year) 10/03/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 10/03/2004
Applicant SHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1 Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4 With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant

☒ the text has been established by this Authority to read as follows

STABILISED SUPERSATURATED SOLID SOLUTIONS OF STEROIDAL DRUGS

5 With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6 With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB2005/000748

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/14 A61K31/565 A61K31/585

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
P, X	WO 2004/073689 A (LIFECYCLE PHARMA A/S; HOLM, PER; NORLING, TOMAS; ELIASSEN, HELLE) 2 September 2004 (2004-09-02) the whole document	1-14
X	US 2003/054037 A1 (BABCOCK WALTER C ET AL) 20 March 2003 (2003-03-20) paragraphs '1219!', '1266!', '1307! examples 12,13 claims 1,14,45,53	1-14
X	EP 0 336 014 A (VECTORPHARMA INTERNATIONAL S.P.A) 11 October 1989 (1989-10-11) example 1 page 3, line 9 - line 10 -/-	1-14

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

* Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May 2005

Date of mailing of the international search report

03/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3040 Fax (+31-70) 340-3016
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giménez Miralles, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000748

95

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
X	GB 1 365 661 A (LIEBENBERG R W) 4 September 1974 (1974-09-04) example 2	1-14
Y	----- US 4 254 099 A (ASMUSSEN ET AL) 3 March 1981 (1981-03-03) column 2, line 9 - line 68	1-14
Y	----- TAKEUCHI, H. ET AL.: "SPHERICAL SOLID DISPERSION CONTAINING AMORPHOUS TOLBUTAMIDE EMBEDDED IN ENTERIC COATING POLYMERS OR COLLOIDAL SILICA PREPARED BY SPRAY-DRYING TECHNIQUE" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 35, no. 9, 1987, pages 3800-3806, XP001183548 ISSN: 0009-2363 See 'Experimental' page 3804 - page 3806	1-14
Y	----- CHOWDARY, K.P.R. ET AL.: "ENHANCEMENT OF DISSOLUTION RATE OF MELOXICAM" INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 63, March 2001 (2001-03), pages 150-154, XP009037083 ISSN: 0250-474X page 151, right-hand column table 1 page 153, left-hand column	1-14
Y	----- WATANABE, T. ET AL.: "Stability of amorphous indomethacin compounded with silica" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 226, 2001, pages 81-91, XP002310637 See 'Materials and methods' page 82, right-hand column - page 83, left-hand column	1-14
Y	----- WATANABE, T. ET AL.: "Comparison between polyvinylpyrrolidone and silica nanoparticles as carriers for indomethacin in a solid state dispersion" INT. J. PHARMACEUTICS, vol. 250, 2003, pages 283-286, XP002310639 page 284, left-hand column ----- -/-	1-14

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WATANABE, T. ET AL.: "Prediction of apparent equilibrium solubility of indomethacin compounded with silica by 13C solid state NMR" INT. J. PHARMACEUTICS, vol. 248, 2002, pages 123-129, XP002310638 page 124, right-hand column	1-14
Y	NAKAGAMI, H.: "SOLID DISPERSIONS OF INDOMETHACIN AND GRISEOFULVIN IN NON-POROUS FUMED SILICON DIOXIDE, PREPARED BY MELTING" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 39, no. 9, September 1991 (1991-09), pages 2417-2421, XP001183546 ISSN: 0009-2363 page 2417, right-hand column See 'Experimental' page 2421, right-hand column	1-14
Y	MONKHOUSE, D.C. ET AL.: "USE OF ADSORBENTS IN ENHANCEMENT OF DRUG DISSOLUTION I" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 61, no. 9, September 1972 (1972-09), pages 1430-1435, XP001105645 ISSN: 0022-3549 page 1433, left-hand column	1-14
Y	US 4 013 785 A (WEINTRAUB ET AL) 22 March 1977 (1977-03-22) examples; tables II,III	1-14
A	"Aerosil(R) - Internet presentation - Entry no.5 - Dry binder: A new concept for pressed powders" 'Online! 12 June 2003 (2003-06-12), DEGUSSA AG , DÜSSELDORF , XP002310640 Retrieved from the Internet: URL:https://www1.sivento.com/wps3/portal/action/ChangePage/.pg/85/.reqid/-1?cql=/en/aerosil/ebusiness/news0> 'retrieved on 2004-12-14! See "Aeroperl(R)"	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2005/000748

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004073689 A	02-09-2004	WO 2004073687 A1 WO 2004073689 A1	02-09-2004 02-09-2004
US 2003054037 A1	20-03-2003	BG 108489 A BR 0210519 A CA 2448825 A1 CN 1523979 A CZ 20033456 A3 EE 200400034 A EP 1404302 A1 HU 0400281 A2 WO 03000238 A1 JP 2005501820 T MX PA03010165 A SK 15742003 A3 ZA 200308735 A	30-07-2004 22-06-2004 03-01-2003 25-08-2004 14-07-2004 15-06-2004 07-04-2004 30-08-2004 03-01-2003 20-01-2005 10-03-2004 03-01-2005 15-09-2004
EP 0336014 A	11-10-1989	IT 1216570 B AT 77547 T DE 3872382 D1 DE 3872382 T2 EP 0336014 A1 ES 2042700 T3 US 5008114 A	08-03-1990 15-07-1992 30-07-1992 10-12-1992 11-10-1989 16-12-1993 16-04-1991
GB 1365661 A	04-09-1974	ZA 7200698 A AT 332530 B AT 99173 A AU 468003 B2 AU 5106873 A BE 794027 A1 CA 1028952 A1 DE 2303247 A1 ES 410733 A1 FR 2173987 A1 IE 37464 B1 IL 41289 A NL 7301301 A	26-09-1973 11-10-1976 15-01-1976 18-12-1975 18-07-1974 02-05-1973 04-04-1978 09-08-1973 01-04-1976 12-10-1973 03-08-1977 31-12-1975 07-08-1973
US 4254099 A	03-03-1981	DE 2845326 A1 AT 371712 B AT 675979 A AU 523794 B2 AU 5178979 A BE 879487 A1 CA 1125656 A1 CH 640738 A5 ES 8100077 A1 FR 2439018 A1 GB 2033225 A ,B JP 55055113 A NL 7907244 A SE 445295 B SE 7907527 A ZA 7905530 A	24-04-1980 25-07-1983 15-12-1982 12-08-1982 24-04-1980 15-02-1980 15-06-1982 31-01-1984 16-01-1981 16-05-1980 21-05-1980 22-04-1980 22-04-1980 16-06-1986 19-04-1980 24-09-1980
US 4013785 A	22-03-1977	CA 1059916 A1	07-08-1979

**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 []

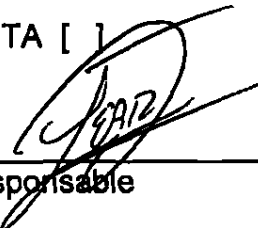
INCOMPLETA []

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 **05 OCT. 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
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia