



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-100796

**SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION**

**TITULO: COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN DROSPIRENONA
DISPERSADA A NIVEL MOLECULAR**

SOLICITANTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: MÜLLERSTRASSE 178. 13353. BERLIN. ALEMANIA

AG 100796

APODERADO: J. IAN F. AISBECK

BOGOTA 05 de octubre de 2006

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

10-10-06

1			SOLICITUD DE:		
☒ Patente de Invención.			☐ Patente de Modelo de Utilidad.		
☒ Capítulo I.			☐ Capítulo II.		
2			IDENTIFICACIÓN		
S LICITANTE (71)			Nombre: <u>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT</u>		
			Dirección: <u>Mullerstrasse 178, 13353, Berlin Alemania</u>		
			Nacionalidad o Domicilio: <u>ALEMANA</u>		
			Lugar de Constitución: <u>ALEMANIA</u>		
			Teléfono: _____ Fax: _____		
			E-mail: _____		
			C.C. ☐ NIT ☐		
			C.E. ☐ Otro ☐		
			Cual _____		
			Número _____		
3			IDENTIFICACIÓN		
REPRESENTANTE APODERADO			Nombre: <u>J. IAN RAISBECK</u>		
			Dirección: <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10</u>		
			Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u>		
			E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>		
			C.C. ☒ NIT ☐		
			C.E. ☐ Otro ☐		
			Cual _____		
			Número <u>79.376.996 Btá TP 135.799</u>		
4			Nombre: <u>ADRIAN FUNKE; TORSTEN WAGNER</u>		
INVENTOR (ES) (72)			Dirección: <u>Arcostrasse 7, 10587 Berlin, Alemania; Strasse 163 Nr. 4 13127 Berlin, Alemania.</u>		
			Nacionalidad o Domicilio: <u>ALEMANA</u>		
5					
PCT (86)					
Solicitud Internacional No. <u>PCT/IB2005/000665</u> Fecha <u>Marzo 10, 2005</u>					
Publicación Internacional No. <u>WO 2005/087194</u> Fecha <u>Septiembre 22, 2005</u>					
6					
Título (54): <u>COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN DROSPIRENONA DISPERSADA A NIVEL MOLECULAR</u>					
7					
Clasificación Internacional (51) <u>A61K 9/00; 9/107, 9/48, 9/16, 9/20, 9/14, 9/70, 31/565.</u>					
8					
Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud	
SI ☒ N ☐		EP	Marzo 10, 2004	04075713.0	
		US	Marzo 10, 2004	60/551.355	
9					
Comprobante de pago No. <u>06 - 76.471</u> Fecha <u>Octubre 4, 2006</u>					

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

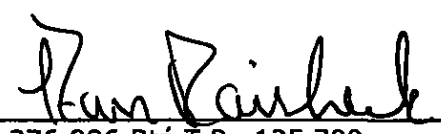
☒

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: 06-100796-00000-0000
Fec 2006-10-05 17 09:39 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve.378 FASENACIONALI
Act411 PRESENTACION Folios 98

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 76,471
FECHA : OCTUBRE 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

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

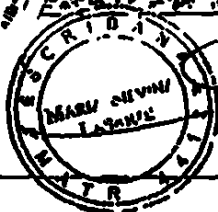
***** CONCEPTO *****

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. _____



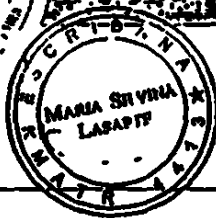
11-004947041

FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año DOS MIL CINCO, ante mi Maria Silvia Lasarte, Escribana Autorizada, titular del Registro Notarial número 1788, 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: PRIMERO: Que la Sociedad "SCHIERING AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13153 Berlin, Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2005 en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2005, otorgada ante mí, al folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo pertinente transcribiré en la presente - SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO En consecuencia DICE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de CARLOS REINALDO OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "SCHIERING AKTIENGESELLSCHAFT" y actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los



004947041

actos numerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que
transcripto en lo pertinente dice "FOLIO 186 - PRIMERA COPIA - ESCRITURA
NÚMERO CUARENTA Y CUATRO - - En la Ciudad Autónoma de Buenos
Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS
MIL CINCO, ante mí . Escribana Autorizante, , COMPARECE Gerardo
MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana
Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13 782 654, con
domicilio especial en la Avenida Leandro N Alem 1 134, Piso 10º, de esta Ciudad.
persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE por su propio
derecho Y EXPRESA Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo, del
PODER que le fuera conferido a su favor el día 7 de abril de 2 005, en Berlín,
Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT", con domicilio
en Muellestraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el
requiriente 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 requirente 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 Muellestraße 178
13353 Berlín, Germany domiciliados en declaran por el presente otorgar a



Gerardo Messerer

N.004917042

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, seguir los juicios por
18 oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el
19 nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o
20 nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto,
21 podrá presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante
22 cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos,
23 rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver
24 posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, 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,
perju 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 Berlin, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa
ppa Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Scull 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 transcribe textualmente dice "TRADUCCION PUBLICA (A
continuacion de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering
Aktiengesellschaft", de Berlin, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los
siguientes textos que traducidos dicen) - La versión en inglés es para su información
únicamente - Registro de Actas N° R. 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de
colaboracion según el Artículo 3, Párrafo 1, N° 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 Scuss, que nació el 17 de setiembre de 1963, ambos de mi personal
conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13353 Berlin, Mullerstrasse 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, N° de



[Handwritten signature]

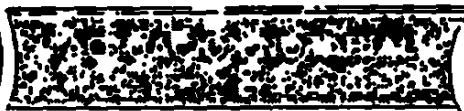
N 004947043

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 Berlin -
3 Berlin, 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 Reimpen, 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 BERLIN- 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° T5-3258/05 Hay una firma ilegible y aclarada Gustavo Adrián SIGALOFF" - En
21 el margen superior derecho hay un sello timbrador que dice "COLEGIO DE
22 TRADUCTORES PÚBLICOS 24505. 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 L° 20305



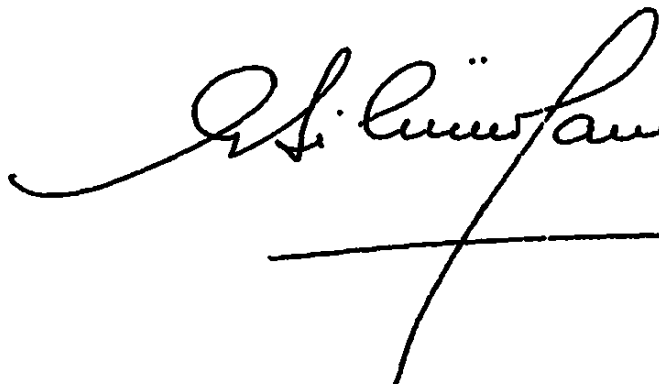
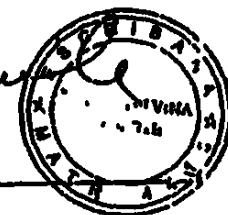
N 004947043

LEGALIZACIÓN Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el
artículo 10, inc d) de la Ley 20 305, certifica únicamente que la firma y sello que
aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor
Público 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/T5 Fecha 24/05/05 - Hay una firma ilegible Hay un sello que dice
Marcelo F Sigaloff Encargado Dto de Legalizaciones Colegio de Traductores
Públicos de la Ciudad de Buenos Aires - ES COPIA FIEL, doy fe - En este estado
el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado
apoderado - - LEO 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



11004947044

el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento - 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 189 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo PARA EL PODERDANTE expido la presente PRIMERA COPIA en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe -

CECJA - LEY 804 CCRB
LEGALIZACION

CECJA - LEY 804 CCRB
(1) LEGITIMACION

050623226358

050623035431



23/06/2005

\$211 00

14 48 41

23/06/2005

\$39 00

14 48 49

11 004947044

CECJA
BUS

APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00037959

1 PAÍS REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento publico

2 Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZIOP

3 Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

4 lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES

5 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

9



006549405

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, y en su nombre, la firma

y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

aparecientes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

el N° 050623226358/6

la presente legatización en su propio nombre

el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Jueves 23 de Junio de 2015

ESC NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/087194 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00,
9/107, 9/48, 9/16, 9/20, 9/14, 9/70, 31/565

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/000665

(22) International Filing Date: 10 March 2005 (10 03 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04075713 0 10 March 2004 (10 03 2004) EP
60/551,355 10 March 2004 (10 03 2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHER-
ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE], Muller-
strasse 178, 13342 Berlin (DE)

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): FUNKE, Adrian
[DE/DE], Seestrasse 7, 10587 Berlin (DE). WAGNER,
Torsten [DE/DE], Stasse 163, Nr. 4, 13127 Berlin (DE)

(74) Agent: WAGNER, Klm, Plougmann & Vingtoft A/S,
Sundkrogsgade 9, P.O. Box 831, DK-2100 Copenhagen
(DK)

(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, GE, GH, GM, HN, 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, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW

(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, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette



WO 2005/087194 A1

(54) Title: COMPOSITIONS COMPRISING DROSPIRENONE MOLECULARLY DISPERSED

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical composition comprising steroidal drugs, such as drospirenone, in molecularly dispersed form. Preferably, the compositions are provided as solid, semi-solid or liquid forms, which in turn preferably are adapted for oral administration and preferably to be absorbed from the gastro-intestinal tract. Such compositions are found to have high bioavailability, good chemical stability, and fast in-vitro dissolution release and can be produced under conditions, which do not require costly equipment or safety guards.

COMPOSITIONS COMPRISING DROSPIRENONE MOLECULARLY DISPERSED

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, such as steroidal molecules, in particular with respect to drospirenone. The specific formulation technique of the present invention relates to a general principle of providing drospirenone in molecularly dispersed form.

10 BACKGROUND

Un-formulated drospirenone is not well absorbed in the gastro-intestinal tract, partly because of its poor solubility in water and its low velocity of dissolution in water. Moreover, drospirenone has poor chemical stability in acidic environments including the condition provided in the gastric fluid of the stomach. In fact, almost 50% of the drospirenone is degraded into its therapeutically inactive isomer within 30 minutes when being contacted to a solution of hydrochloric acid with pH of about 1.0. Enteric coatings may be suggested in consequence thereof. It is considered that drospirenone in its nature of a steroidal molecule is to be absorbed in the upper part of the gastro-intestinal tract (GI tract), such as from the gastric mucosa and/or the mucosa in the duodenum, which requires that drospirenone should be completely dissolved already in the beginning of the GI tract.

It has been found that when providing drospirenone in micronised form, the in-vitro dissolution is high. For example at least 70% of drospirenone is dissolved at 30 minutes after start of dissolution testing. However, the micronisation technique requires special equipment, is costly and may be difficult to handle.

Alternative formulations to those including micronised forms of drospirenone may be needed.

Different formulation techniques are well-known for the preparation of pharmaceutical compositions having the active component in admixture with a liquid, a semi-solid or a solid excipient. However, such techniques merely aim at having very fine particles of the active substance uniformly dispersed with excipients and not to having the active compound dispersed at the molecular level with excipients. Furthermore, such formulation techniques do not imply a process for making a composition wherein the active compound in an initially critical step is dissolved in the carrier which then make up the final composition or at least a part of it.

WO0245693 describes dosage forms of active substances suitable for being applied whenever taste masking is desirable or damaging of coatings is to be expected. The

CONFIRMATION COPY

dosage forms comprise the active substance as uniformly dispersed or dissolved in a matrix selected from the group consisting of paraffin, fatty alcohols, triglycerides, partial glycerides and fatty esters.

US 5,789,442 relates to the formulation of the active compounds in admixture with
5 conventional excipients, such as liquids, semi-liquids, solid organic or inorganic carriers, for parenteral or enteral administration.

US 5,569,652 relates to the formulation of active compounds by processing the active compound with vehicles and diluents.

US 5,656,622 relates to new derivatives of estradiol, which in combination with
10 drospirenone may be provided as a capsule or tablet.

EP 1 260 225 relates to compositions comprising an estrogen.

WO 2004/041289 describes drospirenone in a pharmaceutical tablet preparation prepared by using conventional fluid-bed technology.

WO 2004/0222065 relates to compositions comprising a testosterone derivative and
15 optionally a progestogen (drospirenone is mentioned), wherein the drug is in an aqueous or an oily suspension.

Still other techniques suggest using the active compound in micronised form in order to improve bioavailability by achieving fast dissolution of the active compound in water.
20

WO 01/52857 mentions compositions comprising drospirenone in that drospirenone is dissolved in a suitable solvent, e.g. methanol or ethyl acetate, before being sprayed onto the inert carrier.

25 Despite the fact that previous efforts already have resulted in some improvement of the bioavailability of per-orally administered drospirenone, these efforts have not eliminated the initial dissolution step of the drospirenone in the gastro-intestinal fluids before absorption of the drug can take place.

30 SUMMARY OF INVENTION

Now provided is a pharmaceutical composition comprising at least one steroidal drug such as a progestin (e.g. drospirenone, progesterone, eplerenone, etonogestrel) and/or an estrogen (estradiol and esters thereof) in molecularly dispersed form. That is to say that the composition comprises a steroidal drug, preferably drospirenone, which is present in
35 the composition in a non-particulate form. By being present in a molecularly dispersed form, it is intended that the drug is present in a dissolved state in the excipient. The molecularly dispersed drug will be released very fast as dissolution takes place instantly

when the dosage unit has disintegrated. In a pharmaceutical composition wherein the drug is molecularly dispersed, the disintegration time is actually the rate-determining step for release of the drug, which means that the bioavailability can be significantly improved by the present invention.

5

Preferably, the compositions are provided as either a solid, a semi-solid or in the form of a liquid, all forms are in turn preferably adapted for oral administration and preferably to be contacted with the gastric fluid and then absorbed from the gastro-intestinal tract. Such compositions are found to have high bioavailability, good chemical stability, and fast in-

10 vitro dissolution release and can be produced under conditions, which do not require costly equipment or safety guards.

The present invention is directed not only to pharmaceutical compositions, but also to methods for preparation and to the use of the compositions.

15

The compositions of the invention are provided by a process comprising the steps of:

- a) providing drospirenone and one or more carrier(s); and
- b) dissolving the drospirenone completely in the one or more carrier(s); and
- c) optionally, drying the mixture obtained in step b).

20

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has been found that pharmaceutical compositions comprising drospirenone in a molecularly dispersed form exhibit superior performance with respect to the manufacturing process, physical or chemical stability, in-vitro dissolution, in-vitro permeation of human
25 colon cells and in vivo bioavailability.

In a first aspect, the invention provides a composition comprising drospirenone molecularly dispersed in a pharmaceutically acceptable carrier. In alternative terms, the invention encompasses a composition comprising drospirenone in dissolved form in a

30 pharmaceutically acceptable carrier whether the composition being solid, semi-solid or in liquid form. A common feature of all compositions is that drospirenone is dissolved at the molecularly level in a pharmaceutically acceptable carrier and behaves like dissolved drospirenone without being a conventional solution of drospirenone. Typically, drospirenone cannot be detected by X-ray diffraction analysis or by other suitable methods
35 such as light microscopy, electron microscopy or dissolution. As the drug is already present in a dissolved form, namely molecularly dispersed, the dissolution will take place instantly when disintegration of the dosage unit has taken place. Therefore a common feature of a dosage form is that when comparing disintegration time of the dosage form with the dissolution time, these will occur simultaneously within the uncertainties associated with
40 the methods of analysis.

14

In alternative terms, the invention encompasses a composition comprising drospirenone on dissolved form in a pharmaceutically acceptable carrier whether the composition being solid, semi-solid or in liquid form. A common feature of all compositions is that drospirenone is dissolved at the molecularly level in a pharmaceutically acceptable carrier
5 and behave like dissolved drospirenone without being a conventional solution of drospirenone.

Advantageously, the compositions of the invention exhibit rapid dissolution of drospirenone in vitro. Rapid dissolution is defined as the dissolution of at least 70% of drospirenone from the compositions at the time point of 30 minutes after start of in-vitro dissolution
10 test, in particular at least 80% by weight of the drospirenone at the time point of 20 minutes after start of in-vitro dissolution test, even more preferably at least 85% by weight of the drospirenone at the time point of 15 minutes after start of in-vitro dissolution test. The test is carried out using as the dissolution medium 900 ml of water at 37°C and as the dissolution testing apparatus a USP XXVIII Paddle apparatus 2 operated at 50-100
15 rpm, such as 50 or 75 rpm.

As mentioned, high bioavailability may be achieved by using micronised drug. But this technology has some disadvantages because micronised drug tends to flocculate during production and the personnel handling it may easily be exposed to dust from it. These disadvantages can be avoided by the present production process, leading to a lower
20 number of production steps, reduced dust formation during manufacturing, higher level of containment, higher level of environmental and occupational safety, reduced manufacturing costs, improved blend uniformity and improved dose uniformity.

Compositions of the invention are preferably in the form of a solid, a semi-solid or a liquid.

Solid compositions according to the present invention may be referred to as solid solutions.
25

Semi-solid and liquid compositions according to the present invention are meant to define solutions with drospirenone on dissolved form, wherein the solvent has a viscosity and/or melting point determining whether the composition is a semi-solid or a liquid composition.

30 The term "molecularly-dispersed" or "molecular dispersion" is used to describe any solid, semi-solid and liquid system in which a component A (such as drospirenone) is dispersed at the molecular level within another component B (such as a solvent or a polymer), so that component A can not be detected in crystalline form by X-ray diffraction analysis nor be detected as particulate form, be it in crystalline form or be it in amorphous form, by
35 any microscopic technique. By the term "molecular dispersion" it should also be understood that drospirenone is dissolved in component B regardless of the nature of B. That is to say the term "molecularly dispersed" is interchangeable with the term "molecularly dissolved".

40 The term "solid dispersion" refers to a condition in which drospirenone is in a substantially non-particulate form and is dispersed in a polymer matrix. This condition may also be

referred to as "solid solution". Alternatively, Drospirenone is in crystalline form and is dispersed in a polymer matrix such that the crystals are being so fine that they cannot be detected by x-ray diffraction analysis. As used herein, the term "substantially non-particulate" refers to a condition in which more than 90% of Drospirenone is in non-particulate form.

Alternatively the absence of particulate matter, such as crystals and amorphous particles can be investigated by microscopy. As used herein, the term "substantially non-particulate" refers to a condition in which more than 90% of Drospirenone is in non-particulate form when analysing by means of microscopy.

The term "solid solution" is used to describe any solid system in which a component is dispersed at the molecular level within another.

- 15 In a particular form, a solid solution is characterised by having drospirenone (or another active ingredient) molecularly dispersed in a solvent that is absorbed onto a solid carrier capable of adsorbing the solvent while remaining solid. That is to say that drospirenone is completely dissolved in the solvent present on the surface of the carrier. Such solid solutions are formed by completely dissolving drospirenone in a solvent and then
- 20 transforming the solvent into a solid by the addition of a solid carrier absorbing the solvent, while keeping drospirenone on dissolved form. A solid solution is said to contain drospirenone molecularly dispersed within the composition, more specifically within the solvent.
- 25 The term "Solution" is used to describe any semi-solid and liquid system in which a component is dispersed at the molecular level within another.

Thus, it is to be understood that compositions of the invention comprise drospirenone in non-particulate form, e.g. wherein drospirenone is not present in the composition in the form of micronised particles or particles in nano-size ranges. Hence, the term "molecularly dispersed" essentially excludes compositions wherein very fine particles of drospirenone, such as micronised particles or particles of nanosize, have been dry-mixed with pharmaceutically acceptable ingredients or carriers or wherein the final composition still comprise drospirenone in the form of particles.

- 35 The term "Supersaturated solution" is used to describe a solution containing a concentration of the drug that is higher than its saturation concentration when determined at room temperature. This is to say that despite the higher content of drospirenone no crystalline drug can be detected by powder x-ray diffraction analysis. Basically,
- 40 supersaturated solutions are expected to be thermodynamically unstable leading to a saturated solution and recrystallized drug.

The term "Stabilised supersaturated solution" is used to describe a supersaturated solution wherein no recrystallized drug can be detected by x-ray diffraction analysis. For example, stabilisation can be achieved by adding a crystallisation-inhibiting agent.

- 5 The term "micro-emulsion" is used to describe a slightly opaque, opalescent, non-opaque or substantially non-opaque colloidal dispersion that is formed spontaneously or substantially spontaneously when its components are brought into contact with an aqueous medium. A micro-emulsion is thermodynamically stable and contains droplets or liquid "nano" size particles having a mean diameter of less than about 2 μm . Typically, a
- 10 lipophilic drug incorporated in a micro-emulsion is present in dissolved form inside the mentioned droplets or liquid "nano" size particles.

- The term "micro-emulsion pre-concentrate" refers to a composition which spontaneously forms a micro-emulsion in an aqueous medium, for example, in water, for example on
- 15 dilution of 1:1 to 1:10, e.g. 1:10, or in the gastric juice after oral application.

- In one embodiment of the invention, the composition is in the form of a liquid. Thus, the composition comprises a pharmaceutically acceptable solvent, which is a liquid at room temperature and/or has a melting point below 40°C. Such solvents may be selected from
- 20 the list h) to u) shown below.

- In another embodiment, the pharmaceutically acceptable solvent is a semisolid at room temperature and/or has a melting point below 40°. Such solvents may be selected from the list h) to u) shown below.
- 25 Generally spoken, solvents for use in the liquid or semi-solid compositions of the invention and which are either a liquid or a semi-solid at room temperature include but are not limited to: ethanol, isopropanol, glycerol, propylene glycol, transcitol ® (ethylendiglycolmonoethylether), polyols, citric acid esters, monoglycerides, diglycerides,
- 30 vegetable oils, vegetable fats, 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 and mixtures thereof. In addition, surfactants and co-solvents can be used.

- 35 Those skilled in the art will recognise that the melting point of several of the above-mentioned solvents depends on e.g. the length of hydrocarbon chains and the degree of substitution. Therefore, the skilled person will easily be able to select the proper solvent in order to produce a liquid or semi-solid composition.

- 40 Preferably the solvents are selected from the group comprising ethanol; propylene glycol; partial synthetic triglycerides; or vegetable oils.

Typically examples on polyols are Glycerol, propylene glycol, sorbitol, mannitol, inositol, pentaerythritol, maltitol, lactitol.

- Typically examples on citric acid esters are-tributylcitrat, triethylcitrat, acetyl-tributylcitrat, glyceryl stearate citrate.
- Typically examples on monoglycerides are glycerol-monostearate, glycerol-monopalmitate, glycerol-monooleate, glycerol-monolinoleate.
- 5 Typically examples on diglycerides are-glycerol-dibehenate, glycerol-distearate.
- Typically examples on vegetable oils are olive oil, peanut oil, castor oil.
- Typically examples on fats are lard.
- Typically examples on synthetic and partially synthetic triglycerides are neutral oil, softisan®, witopsol®, suppolcre®.
- 10 Typically examples on glycerol fatty acid esters are Glycerolmonocaprylat, glyceryl laurate, caprylic/capric glycerides, glyceryl stearate
- Typically examples on fatty alcohols are octanol, decanol, dodecanol, tetradecanol, hexadecanol, octadecanol, oleyl alcohol, linolyl alcohol, ricinol
- Typically examples on fatty alcohol ethers, are oleyloleate, cetylpalmitate, ethyloleate,
- 15 Typically examples on fatty acids are capric acid, caprylic acid, lauric acid, palmitic acid, cetyllic acid, stearic acid, oleic acid, linolic acid
- Typically examples on fatty acid esters are esters of lauric acid, caprylic acid, capric acid, stearic acid.
- Typically examples on waxes are cera alba, beeswax.
- 20 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
 - 25 c) glycerol esters, and polyoxyethylene glycerol esters, and mixtures thereof such as Gelucire®, Labrafil®, and Labrasol® grades
 - d) propylene glycol esters, such as Lauroglycol® and Capryol® grades
 - e) sucrose fatty acid esters such as Sucroesters®
 - f) sorbitan fatty acid esters, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, and mixtures thereof such as Span® and Tween® grades
 - 30 g) polyoxyethylene fatty acid esters, polyoxyethylene fatty alcohol ethers, and polyoxyethylene mono-, di- and triglyceride esters, and mixtures thereof, such as Cremophor® grades.
- 35 In current interesting embodiments of the invention, the liquid or semi-solid compositions of the invention comprise as the solvent:
- h) medium chain triglycerides
 - i) ricinus oil
 - j) Imwitor® 308 (Glycerolmonocaprylat)
 - 40 k) Cremophor® EL
 - l) Cremophor® RH 40 (Polyoxyethylene-40-Glycerol-hydroxystearate)
 - m) polyethylene glycol 400
 - n) transcutool® P (ethylendiglycolmonoethylether)
 - o) Triethyl citrate

- p) a mixture of 7% by weight glycerol and 93% by weight polyethylene glycol 400
- q) a mixture of 50% by weight of Imwitor 308 and 50% by weight of polyethylene glycol 400
- r) a mixture of 50% by weight of ricinus oil and 50% by weight of tributyl citrate
- 5 s) a mixture of 50% by weight of ricinus oil and 50% by weight of polyethylene glycol 400
- t) a mixture of 75% by weight of Imwitor® 742, and 25% by weight of polyethylene glycol 400
- u) a mixture of 75% by weight of Imwitor® 742, 15% by weight of polyethylene glycol 400 and 10% by weight of ethanol, or mixtures of any solvent h) to u).

Therefore, in some embodiments of the invention, the at least one pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of medium chain triglycerides, ricinus oil, Glycerolmonocaprylat (Imwitor® 308), caprylaic/capric glycerides (Imwitor 15 742®), Polyoxyethylene-35-glycerol-triricinoleate (Cremophor EL®), Polyoxyethylene-40-Glycerol-hydroxystearate (Cremophor® RH 40), polyethylene glycol 400, ethylenediglycolmonoethylether (transcutol® P), triethyl citrate and mixtures thereof. In particular, a mixture of glycerol and polyethylene glycol 400, a mixture of Glycerolmonocaprylat (Imwitor® 308) and polyethylene glycol 400, a mixture of ricinus oil 20 and tributyl citrate, a mixture of ricinus oil and polyethylene glycol 400, a mixture of caprylaic/capric glycerides (Imwitor® 742) and polyethylene glycol 400, a mixture of caprylaic/capric glycerides (Imwitor® 742) and polyethylene glycol 400 and ethanol.

Generally, the amount of drospirenone in 2 g of such liquid or semi-solid compositions is in the range of 1 mg to 30 mg, preferably 8 mg.

25

All these liquid compositions can be encapsulated, e.g. in soft gelatine capsules.

In further embodiments of the invention, the composition is in the form of a micro-emulsion pre-concentrate. Such embodiments comprise in general the liquid and semi- 30 solid solvent as mentioned above, but may further comprise at least one emulgator.

Suitable emulgators of the invention relate to polyoxyethylene-35-glycerol-triricinoleate (Cremophor® EL), polyoxyethylene-40-Glycerol-hydroxystearate (Cremophor® RH40), polyoxyethylene-400-monoricinoleat, polyoxyethylene fatty acid glycerol esters (Gelucire®, Labrafil®, Labrasol®) and others. The emulgator may be mixed with suitable 35 co-emulgators and/or co-solvent, such as ethylenediglycolmonoethylether (Transcutol® P), Glycerolmonocaprylat (Imwitor® 308), and propylene glycol esters (Lauroglycol®, Capryol®).

In still other embodiments of the invention, the composition is in the form of a solid.

40

In one embodiment thereof, the composition comprises a pharmaceutically acceptable carrier that is a solid at room temperature and/or has a melting point above 40 °C, such as in the range of 40-80°C. As suitable solid carriers can be mentioned solid polyethylene

glycols such as polyethylene glycol 6000, vegetable oils and fats, partial synthetic triglycerides, synthetic triglycerides, mixtures of glycerol fatty acid esters such as Imwitor®, mixtures of mono-, di and triglycerides, polyoxyethylene glycerol fatty acid esters, such as Gelucire®, fatty acids, fatty acid esters, waxes, paraffin, or mixtures thereof.

In some embodiments thereof, the molecularly dispersion comprises Drospirenone essentially uniformly dispersed in a matrix composed of a mixture comprising at least one fatty alcohol and at least one solid paraffin. In other embodiments, the matrix comprises at least one triglyceride and at least one solid paraffin or at least one partial glyceride and at least one solid paraffin or at least one fatty acid ester and at least one solid paraffin. In such preparations, the preparation preferably comprises microspheres.

In another form of a solid composition of the invention, the pharmaceutically acceptable carrier is a polymer. The polymer is preferably a hydrophilic polymer, which comprises free hydrophilic groups, such as polymers with functional groups in the side chains, such as free hydrophilic functional groups, such as carboxylic-, ester-, hydroxy-, amino-, amide, halogen- or sulfo- groups.

Typical examples on hydrophilic polymers which are water-soluble include, but are not limited to: polyvinylpyrrolidone (Povidone®, Kollidon®); polyvinyl acetate; polyvinyl alcohol; polyvinyl alcohol phthalate, polyethylene glycol (PEG); polyethylene oxide; gelatine; carbomer; methacrylic acid copolymer; ammonio methacrylate copolymer; cellulose, carboxymethyl-cellulose; methyl cellulose; hydroxy ethyl cellulose; hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl-cellulose (HPC); cellulose acetate phthalate; and hydroxypropyl methylcellulose phthalate; or copolymers or mixtures thereof.

The hydrophilic polymer may also be a water-insoluble polymer including, but are not limited to, crospovidone; sodium starch glycolate; and croscarmellose.

Preferably, the polymer is selected from the group comprising polyvinylpyrrolidone (Povidone®, Kollidon®), and polyethylene glycol (PEG), and polyvinylpyrrolidone is particularly preferred. When a water-insoluble polymer is employed, crospovidone is preferred.

All of the foregoing polymers are well known in the art.

Polyvinylpyrrolidone represents polymers of 1-vinyl-2-pyrrolidone. It is available commercially as Povidone or Kollidon having a weight average ranging from about 2,000 to about 1,500,000. Generally, the polyvinylpyrrolidone used has a weight average in the range of about 7000 to about 54,000, with about 28,000 to about 54,000 being preferred

Crospovidone represents water insoluble synthetic cross-linked homopolymers of N-vinyl-2-pyrrolidone. Generally, the crospovidone has a particle size of about 20µm to

about 250µm, and preferably about 50µm to about 250µm (see, for example, Kollidon, polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry, by BASF).

Preferably, the ratio of drospirenone to polymer is about 1:1 to about 1:100, more preferably about 1:2 to about 1:20, and most preferably about 1:5 to about 1:10.

When the molecular dispersion of the present invention is prepared by dissolving Drospirenone and the polymer in an organic solvent or mixture of organic solvents, suitable organic solvents include, but are not limited to methylene chloride, methanol, ethanol, isopropanol, acetone, tetrahydrofuran, or mixtures thereof.

The solvent may be removed by conventional means: e.g., evaporating the solvent under a hood; use of a double drum dryer, or spray dryer or supercritical fluid extraction process.

It is to be understood that the present composition may also be applied to other drug molecules than drospirenone and to combinations of two or more types of drug molecules. Thus, the compositions of the invention may comprise any compound that is lipophilic and has 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 a steroidal molecule and/or a hormone/antihormone 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, blotin, bromocriptine, bromocriptine mesylate, bumetanide, busulphan, cabergoline, carbamazepine, cefixime, chenodeoxycholic acid, chlorambucil, chloroquine, chlorpropamide, chlorprothixene, chlorthalidone, cinnarizine, cinoxacin, clobazam, clofazimine, clofibrate, clonazepam, cyclopenthlazide, cyclosporin A, dapsone, demeclocycline, diazoxide, diflunisal, digitoxin, digoxin, disulfiram, domperidone, droperidol, enoxacin, epoethilone, ethionamide, etretinate, felodipine, fenbufen, fexofenadine, flumazenil, folic acid, furosemide, glipizide, glimepiride, griseofulvin, haloperidol, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, ibuprofen, iloprost, indomethacin, isocarboxazid, isosorbide dinitrate, isotretinoin, isradipine, itraconazole, ketazolam, ketoconazole, ketoprofen, lansoprazole, liothyronine sodium, lisinopril, loperamide, loratadine, lorazepam, lovastatin, mebendazole, medazepam, mefenamic acid, menadione, mequitazine, methotrexate, misoprostol, morphine, niclosamide, nifedipine, nifedipine, 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, triamterene, triazolam, trimethoprim, zopiclone.

As said, a compound of the invention may be a steroidal molecule or otherwise a hormone of which can be mentioned;

- androgens, such as testosterone and esters thereof (testosterone enanthate, testosterone undecanoate, testosterone cypionate, testosterone propionate)
- 5 • estrogens / antiestrogens, such as estradiol and esters thereof (estradiol valerate, estradiol enanthate, estradiol cypionate, estradiol undecylate), estriol, estrone, conjugated estrogens, equilin, ethinyl estradiol, fenestrel, mestranol, nylestriol, quonestrol, clomifene, estrogen receptor alpha agonists, estrogen receptor alpha antagonists, estrogen receptor beta agonists, estrogen receptor beta antagonists, estrogen receptor downregulators.
- 10 • 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.
- 15 • progestins/antiandrogens, such as cyproterone, etonogestrel, desogestrel, gestodene, levonorgestrel, norethisterones, norgestimate, norethindrone, norethindrone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, progesterone, progesterone receptor A specific ligands, progesterone receptor
- 20 B specific ligands, mesoproggestins, antiproggestins, asoprisnil, asoprisnil ecamate
- Aldosterone antagonists, such as spironolactones, eplerenone, canrenoate, canrenone, diclrenone, mexrenoate, prorenoate, epostane, mespirenone, oxprenoate, spirorenone, spiroxasone, prorenone.
- 25 • Vitamin D hormones, such as alfacalcidol, calcifediol, calciferol, 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,

30 a composition of the invention may comprise a therapeutic effective dose of drospirenone and a therapeutic effective dose of an estrogen.

Form of pharmaceutical formulation

The composition comprising the molecular dispersion can, optionally, further comprise one

35 or more additional active ingredient and/or 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

40 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 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 carrageenan capsules.

In some embodiments, the compositions may be suitably formulated for buccal or
5 sublingual administration. For example in the form of lozenges comprising Drospirenone in a molecular dispersion of a flavoured base or in the form of pastilles in an inert base of gelatine, glycerine, sucrose or acacia. Solid solutions of drospirenone in polymer films can also be placed directly onto the buccal mucosa without any further processing. Liquid compositions may be suitable for buccal or sublingual spraying application.

10

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

Typically, the amount of Drospirenone ranges from about 1 to about 50 wt% in the molecularly dispersed compositions, preferably from about 5 to about 50 wt%; and it
15 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 ranges from about 5 to 100 wt% in the pharmaceutical dosage form, preferably from about 10 to about 50 wt%.

20 *Excipients*

As noted above, the compositions of the invention comprise a number of additional excipients than the required polymer, solvent, surfactant and crystallisation inhibitor.

Suitable disintegrants are selected from the group consisting of: croscarmellose sodium (a
25 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 minutes, most desirable within 5 minutes; therefore, the disintegrant used preferably results in the disintegration of the tablet within 30 minutes,
30 more preferable within 10 minutes, most preferable within 5 minutes.

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

35 Suitable glidants include pyrogenic silica, talc and the like.

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

40 Suitable artificial sweeteners include saccharin, cyclamates and aspartame.

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

Process for preparing molecular dispersions of drospirenone

1. Compositions of the invention may be prepared by a process comprising the steps of:

- a) providing drospirenone and one or more carrier(s); and
- 5 b) dissolving the drospirenone completely in the one or more carrier(s); and
- c) optionally, drying the mixture obtained in step b).

In the process described above, the step of dissolving of drospirenone in step b) is preferably performed by means selected from heating, ultrasonic treatment, vigorously mixing, stirring and/or melt extruding.

- 10 Drying of the mixture resulting from step b may include spray drying or other methods known in the art.

It should be understood that the process can be carried out using the pharmaceutically acceptable carriers mentioned above and the active compounds mentioned above.

- A process and compositions for preparing micro-emulsion pre-concentrates is described in
- 15 examples 1 to 6. Generally, a micro-emulsion pre-concentrate is prepared by a process comprising mixing a liquid or a semi-solid solvent or a mixture thereof and drospirenone under conditions securing complete dissolution of drospirenone in the liquid/semi-solid solvent, such as by use of an ultrasonic bath operated at 50°C. For examples on liquid or a semi-solid solvents see above, in particularly the solvents listed h) to u). The resulting pre-
- 20 concentrate may contain from 1 mg drospirenone per 1500 mg concentrate to 1 mg per 100 mg concentrate, preferably 1 mg drospirenone per 1000 mg concentrate to 1 mg per 150 mg concentrate, such as 1 mg drospirenone per 750 mg or 250 mg concentrate.

Optionally at least one emulgator as mentioned above is also added to the liquid/semi-solid.

- 25 Upon adding water to the pre-concentrate an opalescent micro-emulsion is spontaneously formed that is ready to be administered. Typically, the amount of water added is from 2 ml to 100 ml per 1g of the concentrate, such as from 4 ml to 80 ml per 1g of the concentrate, such as from 5 ml to 70 ml per 1g of the concentrate.

- The resulting micro-emulsion does not show any sedimentation or crystallisation for at
- 30 least three days and centrifugation (6000 U, 10 min) does not cause any sedimentation or crystallisation.

- A process and preferred compositions for preparing liquid compositions containing molecularly dispersed drospirenone is described in example 7. Liquid compositions
- 35 containing molecularly dispersed drospirenone are prepared by dissolving an amount of drospirenone in a solvent by stirring at 25-40°C, the solvent is a liquid at room

temperature and is defined above. Typically, drospirenone is applied in an amount of 1 mg to 30 mg, preferably 8 mg per 2 g of the liquid. Typically examples on suitable solvents are mentioned above, in particularly the solvents listed from h) to u) above.

- 5 Compositions according to examples 1 – 7 can be encapsulated in capsules. Basically, compositions according to examples 1 – 6 are preferably encapsulated in hard gelatine capsules that are sealed after filling; and compositions according to examples 7 are preferably encapsulated in soft gelatine capsules.
- 10 Example 8 shows that the selection of solvents and surfactants in liquid and semi-solid compositions of the invention does not alter the velocity of dissolution and the permeability of drospirenone; drospirenone is quickly absorbed from all of the formulations investigated. However, surprisingly it was found that the formulation according to example 2 provides a lower degree of degradation of drospirenone.
- 15 Examples 9 to 13 and 24 describe the process for preparing solid solutions and preferred formulations:

Basically, there are two methods of preparing solid solutions. In one embodiment (example 20 12, 13 and 24) the active is mixed with a dry powdered polymer or a mixture of polymers and optionally an additive such as a surfactant like sucroester. This mixture is continuously extruded using a single screw extruder or a twin screw extruder or similar equipment at a rotation speed in the range of 10 to 100 rpm. Optionally, the temperature of the extruder can be controlled by heating and cooling, respectively, so that the process temperature is 25 in a range of e.g. 40 – 150°C. During this process the whole mixture liquefies under the resulting pressure and temperature thus dissolving the active in the polymer. The resulting resolidified extrudate can be cut or broken into pieces, milled and sieved for further processing. The resulting in-vitro-dissolution data can be seen in example 25.
- 30 In another embodiment (examples 10 and 11) the solid solution is prepared via spray-drying from a solution containing the active and the polymer and optionally an additive such as a surfactant in dissolved form. Those skilled in the art know that spray-drying conditions have to be adjusted to the equipment used. The spray-dried product is further dried in a drying cabinet or via storage in an exsiccator using a drying agent such as 35 phosphor pentoxide.

- As mentioned earlier, the polymer is preferably a hydrophilic polymer, which comprises free hydrophilic groups, such as polymers with functional groups in the side chains, such as free hydrophilic functional groups, such as carboxylic-, ester-, hydroxy-, amino-, amide, 40 halogen- or sulfo- groups. Typical examples on hydrophilic polymers which are water-soluble include, but are not limited to: polyvinylpyrrolidone (Povidone®, Kollidon®); polyvinyl acetate; polyvinyl alcohol; polyvinyl alcohol phthalate; polyethylene glycol (PEG); polyethylene oxide; gelatine; carbomer; methacrylic acid copolymer; ammonio methacrylate copolymer; cellulose, carboxymethyl-cellulose; methyl cellulose; hydroxy

ethyl cellulose; hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl-cellulose (HPC); cellulose acetate phthalate; and hydroxypropyl methylcellulose phthalate; or copolymers or mixtures thereof. The hydrophilic polymer may also be a water-insoluble polymer including, but is not limited to, crospovidone; sodium starch glycolate; and croscarmellose.

- 5 Preferably, the polymer is selected from the group comprising polyvinylpyrrolidone (Povidone®, Kollidon®) and polyethylene glycol (PEG), and polyvinylpyrrolidone is particularly preferred. When a water-insoluble polymer is employed, crospovidone is preferred.
- 10 Examples 14 - 17 describe a process for incorporating solid solutions into oral dosage forms such as tablets. A skilled person will easily imagine that similar formulations can also be filled into hard gelatine capsules. The preferred formulations basically include hydrophilic polymers as mentioned above in order to accelerate the partition of the drug to the intestinal fluid.
- 15 A process for preparing solid solutions in thin polymer films is described in example 18. Basically, a solution or suspension of active and polymers as described above and optional additives are drawn to a thin film on a film drawing machine using a knife in the range of 100 - 1000 µm. The resulting film is dried in a drying cabinet and cut into defined units.
- 20 This kind of composition can be administered perorally (example 20) and to the buccal and sublingual mucosa as well (example 19). The latter provides the advantage that the dosage can easily be adapted to the individual need of every patient. The resulting in-vitro-dissolution data can be seen in example 26.
- 25 Another method of buccal and sublingual administration is described in examples 21 - 23 providing a solution of low to medium viscosity that is sprayed directly to the site of absorption.

Examples*Example 1*

A micro-emulsion pre-concentrate is prepared by mixing 18.9 g Cremophor® RH 40 and 2.1 g Transcutol® P and 9.0 g medium chain triglycerides at 50°C. Then, 40 mg

5 Drospirenone is added and mixed using an ultrasonic bath for 10 minutes at 50°C. 750 mg of the resulting micro-emulsion pre-concentrate contain 1 mg drospirenone.

When 100 mL of water is added, an opalescent micro-emulsion is formed spontaneously.

The resulting micro-emulsion does not show any sedimentation or crystallisation for at least three days. Centrifugation (6000 U, 10 min) does not cause any sedimentation or

10 crystallisation.

The same was observed upon addition of 2000 mL water.

Example 2

A formulation prepared according to Example 1 using 120 mg Drospirenone instead of 40

15 mg has the same properties, but 250 mg of the resulting micro-emulsion pre-concentrate contain 1 mg drospirenone.

Example 3

A micro-emulsion pre-concentrate is prepared by mixing 18.9 g Cremophor® EL and 2.1 g

20 Transcutol® P and 9.0 g medium chain triglycerides at 50°C. Then, 40 mg Drospirenone is added and mixed using an ultrasonic bath for 15 minutes at 50°C. 750 mg of the resulting micro-emulsion pre-concentrate contain 1 mg drospirenone.

When 100 mL water is added, a slightly opaque micro-emulsion is formed spontaneously.

The resulting micro-emulsion does not show any sedimentation or crystallisation for at

25 least three days. Centrifugation (6000 U, 10 min) does not cause any sedimentation or crystallisation.

The same was observed upon addition of 2000 mL water.

Example 4

30 A composition prepared according to example 3 using 120 mg Drospirenone instead of 40 mg has the same properties, but 250 mg of the resulting micro-emulsion pre-concentrate contain 1 mg drospirenone.

Example 5

35 A micro-emulsion pre-concentrate is prepared by mixing 18.9 g Cremophor® EL and 2.1 g Transcutol® P and 9.0 g ricinus oil at 50°C. Then, 40 mg Drospirenone is added and mixed using an ultrasonic bath for 5 minutes at 50°C. 750 mg of the resulting micro-emulsion pre-concentrate contain 1 mg drospirenone.

When 100 mL water is added, an opalescent micro-emulsion is formed spontaneously. The

40 resulting micro-emulsion does not show any sedimentation or crystallisation for at least three days. Centrifugation (6000 U, 10 min) does not cause any sedimentation or crystallisation.

The same was observed upon addition of 2000 mL water.

Example 6

A composition prepared according to example 15 using 120 mg Drospirenone instead of 40 mg has same properties, but 250 mg of the resulting micro-emulsion pre-concentrate contain 1 mg drospirenone.

Example 7

- Liquid compositions containing molecularly dispersed drospirenone are prepared by dissolving an amount of drospirenone in the range of 1 mg to 30 mg, preferably 8 mg, in 1,992 g of one of the following liquids by stirring at 25-40°C:
- h) medium chain triglycerides
 - i) ricinus oil
 - j) Glycerolmonocaprylat (e.g. Imwitor® 308)
 - k) Polyoxyethylene-35-glycerol-triricinoleate (e.g. Cremophor® EL)
 - l) Polyoxyethylene-40-Glycerol-hydroxystearate (Cremophor® RH 40)
 - m) polyethylene glycol 400
 - n) transcitol P
 - o) Triethyl citrate
 - p) a mixture of 7% glycerol and 93% polyethylene glycol 400
 - q) a mixture of 50% Glycerolmonocaprylat (e.g. Imwitor® 308) and 50% polyethylene glycol 400
 - r) a mixture of 50% ricinus oil and 50% tributyl citrate
 - s) a mixture of 50% ricinus oil and 50% polyethylene glycol 400
 - t) a mixture of 75% caprylaic/capric glycerides (e.g. Imwitor® 742), and 25% polyethylene glycol 400
 - u) a mixture of 75% caprylaic/capric glycerides (e.g. Imwitor® 742), 15% polyethylene glycol 400 and 10% ethanol

In case the preparation is conducted using 8 mg drospirenone, 250 mg of the resulting micro-emulsion pre-concentrate contain 1 mg drospirenone.

All these compositions as well as mixtures thereof can be encapsulated, e.g. in soft gelatine capsules.

Example 8

- Compositions containing drospirenone in molecularly dispersed form according to the examples 2, 4, 6, and 7 were investigated in combined in-vitro dissolution - in-vitro permeation test. 250 mg of each composition was dispersed in 250 mL isotonic buffered salt solution. 1 mL of the resulting liquid was tested in a Caco-2 permeation study during 120 minutes. The principle of Caco-2 studies is well described in literature, e.g. Haltner E, Schmitz S, Gindorf C. In vitro Permeabilitätsuntersuchungen als Ersatz für Tier- und Humanstudien - welche Voraussetzungen müssen erfüllt sein? ALTEX 18(2001): 81-87; and Le Ferrec E, Chesne C, Artursson P, Brayden D, Fabre G, Gires P, Guillou F, Rousset M, Rubas W. In vitro models of the intestinal barrier: The report and recommendations of

ECVAM workshop 46. ATLA Alternatives to Laboratory Animals. 29(2001): 649-668.

Basically the permeation of compound across a human colon carcinoma cell monolayer is measured. In addition, gut metabolism and chemical stability with respect to the transformation of drospirenone into its inactive isomer is investigated. The in-vitro

- 5 dissolution is determined using as the dissolution medium 900 ml of water at 37°C and as the dissolution testing apparatus a USP XXVIII Paddle apparatus 2 operated at 50 rpm.

The apparent permeability of drospirenone across human colon cells from all compositions investigated was in the range between 200 and 350 nm/s indicating a high permeability

- 10 with no significant differences. However, differences were detected with respect to the extent of degradation by isomerisation of drospirenone. Degradation of drospirenone (i.e. transformation into inactive isomer) was measured initially (after preparation of the compositions), - after the dissolution, before the start of the permeation study - and finally at the end of the permeation study, i.e. after 120 minutes contact with the colon
- 15 cells.

Composition	% DRSP degraded		
	Initial	End	Difference
According to example 2 (RH40, Transcutol®, MCT)	2.0	3.1	+ 1.1
According to example 4 (EL, Transcutol®, MCT)	3.8	4.7	+ 0.9
According to example 6 (EL, Transcutol®, ricinus)	4.8	5.4	+ 0.6
According to example 7j (Imwitor® 308)	6.5	7.5	+ 1.0
According to example 7k (EL)	4.9	5.7	+ 0.8
According to example 7l (RH40)	4.5	5.1	+ 0.6
According to example 7m (PEG 400)	3.4	3.9	+ 0.5
According to example 7n (Transcutol®)	7.6	7.9	+ 0.3
According to example 7o (triethyl citrate)	3.8	5.3	+ 1.5
According to example 7q (PEG 400, Imwitor® 308)	5.8	6.4	+ 0.6

Example 9

- 20 Semisolid compositions containing molecularly dispersed drospirenone are prepared by dissolving an amount of drospirenone in the range of 1 mg to 30 mg in a mixture of 1.05 g cera alba and 2 g medium chain triglycerides and 0.07 g lecithine by melting all components at about 100°C and stirring.

This composition can be encapsulated in soft gelatine capsules or hard gelatine capsules.

25

Example 10

Solid solution of drospirenone prepared by spray drying:

1 g drospirenone, 8 g Kollidon® K30 and 1 g sucroester WE15 are dispersed in 300 mL purified water by stirring. The dispersion is heated to 60°C and continuously stirred until

- 30 all excipients are dissolved. The resulting solution is spray-dried using a Mini Spray Dryer Büchi 190 (inlet temperature 120°C, outlet temperature 80°C, flow 4 g/min). The spray-

dried product is stored for at least 24 h in an exsiccator using phosphor pentoxide as drying agent.

Example 11

5 Solid solution of drospirenone prepared by spray drying:

1 g drospirenone, 8 g of a vinyl pyrrolidone - vinyl acetat - copolymer (Kollidon® VA 64) and 1 g Gelucire® 44/14 are dispersed in 300 mL purified water by stirring. The dispersion is heated to 60°C and continuously stirred until all excipients are dissolved. The resulting solution is spray-dried using a Mini Spray Dryer Buchi 190 (inlet temperature 120°C, outlet

10 temperature 80°C, flow 4 g/min). The spray-dried product is stored for at least 24 h in an exsiccator using phosphor pentoxide as drying agent.

Example 12

Solid solution of drospirenone prepared by melt extrusion:

15 10 % drospirenone, 50 % polyvinyl pyrrolidone and 50 % saccharose monooleate are mixed. The mixture is continuously extruded using a single screw extruder at 60°C and 50 rpm.

Example 13

20 Solid solution of drospirenone prepared by melt extrusion:

30 % drospirenone, 30 % polyethylene glycol 6000 and 40 % saccharose monooleate are mixed. The mixture is continuously extruded using a single screw extruder at 60°C and 50 rpm.

25 *Example 14*

Compositions according to examples 10-12 can be processed to tablets. For that purpose, 300 g of the respective composition is blended with 490 g microcrystalline cellulose, then 10 g magnesium stearate is added and the mixture is again blended for 1 minute. The resulting mass is directly tableted to give tablets of 80 mg tablet weight. Each single

30 tablet contains 3 mg drospirenone.

Example 15

Compositions according to examples 10-12 can be processed to tablets. For that purpose, 300 g of the respective composition is blended with 490 g lactose, then 10 g magnesium

35 stearate is added and the mixture is again blended for 1 minute. The resulting mass is directly tableted to give tablets of 80 mg tablet weight. Each single tablet contains 3 mg drospirenone.

Example 16

40 Compositions according to examples 10-12 can be processed to tablets. For that purpose, 300 g of the respective composition is blended with 490 g microcrystalline cellulose, then 10 g pyrogenic silica is added and the mixture is again blended for 1 minute. The resulting mass is directly tableted to give tablets of 80 mg tablet weight. Each single tablet contains 3 mg drospirenone.

Example 17

100 g of the composition according to example 13 is blended with 395 g microcrystalline cellulose, then 5 g magnesium stearate is added and the mixture is again blended for 1 minute. The resulting mass is directly tableted to give tablets of 50 mg tablet weight. Each single tablet contains 3 mg drospirenone.

Example 18

1 g drospirenone and 1 g polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer are dissolved in 94 g ethanol by stirring. To the resulting solution is homogenously added a powder mixture of 17 g Hydroxypropylcellulose and 17 g Cellulose. The resulting suspension is drawn to a thin film on a suitable film drawing machine using a 500 µm knife. After drying a dry, whitish paper-like film is obtained having a thickness of about 180 µm. one unit of this film, i.e. a slice of about 3 cm² contains 1 mg drospirenone.

Example 19

The composition according to example 18 can be cut into pieces of about 1 to about 15 cm² that are administered directly to the buccal mucosa, releasing 0.33 to 5 mg drospirenone to the buccal mucosa.

Example 20

The composition according to example 18 can be cut into pieces that are filled into hard gelatine capsules for peroral application.

Example 21

5 g Drospirenone, 1 g tocopherole acetate and 5 drops of peppermint oil are made up with ethanol to 1000 mL and dissolved by stirring. The resulting solution is filled into 10 mL glass bottles and covered by a pump spray nozzle. One application releases 0.1 mL solution containing 0.5 mg drospirenone.

Example 22

5 g Drospirenone, 1 g ascorbyl palmitate, 50 g medium chain triglycerides, 300 g Cremophor® EL and 20 g Glycerolmonoester are made up with ethanol to 1000 mL and dissolved by stirring. The resulting solution is filled into 10 mL glass bottles and covered by a pump spray nozzle. One application releases 0.1 mL solution containing 0.5 mg drospirenone.

Example 23

Solutions according to examples 21 and 22 are individually administered as a sublingual spray, e.g. 6x spraying release 3 mg drospirenone. The formulation according to example 22 provides a prolonged residence time on the buccal mucosa.

Example 24

Solid solution of drospirenone prepared by melt extrusion:

31

10 % drospirenone, and 90 % polyethylene glycol 6000 are mixed. The mixture is continuously extruded using a single screw extruder at 60°C and 50 rpm.

Example 25

- 5 30 mg of the formulation according to the example 24 was investigated in an in-vitro dissolution test using as the dissolution medium 900 ml of water at 37°C and as the dissolution testing apparatus a USP XXVIII Paddle apparatus 2 operated at 50 rpm. The Drospirenone contained in the formulation was completely dissolved within 10 minutes.
- 10 Thus, it is understood that dissolution this fast takes place within the disintegration time of the dosage form. The dissolution step is therefore not the rate-determining step for release of the Drospirenone. It will be understood that in the present example the Drospirenone is therefore already present in a "dissolved form", such as molecularly dispersed as otherwise a dissolution this fast would not have been obtained.

15

Example 26

- The composition according to example 18 is cut into pieces of 9 cm² (containing 3 mg of Drospirenone) were subjected to an in-vitro dissolution test using as the dissolution medium 900 ml of water at 37°C and as the dissolution testing apparatus a USP XXVIII
- 20 Paddle apparatus 2 operated at 50 rpm. The following results were found: Drospirenone released after 10 min: 95.0%, after 20 min: 97.1%, and after 30 min: 97.2%

25

CLAIMS

1. A composition comprising Drosiprenone molecularly dispersed in at least one pharmaceutically acceptable carrier.
2. The composition according to claim 1 in the form of a liquid or a semi-solid, wherein at least one of the pharmaceutical acceptable carriers is selected from the group consisting of glycerol, propylene glycol, ethylenediglycolmonoethylether, polyols, citric acid esters, monoglycerides, diglycerides, vegetable oils, vegetable fats, partial synthetic triglycerides, synthetic triglycerides, mixtures of glycerol fatty acid esters, fatty alcohols, fatty alcohol ethers, fatty acids, fatty acid esters, waxes, paraffin and mixtures thereof.
3. The composition according to claim 2, further comprising at least one emulgator.
4. The composition according to any one of the preceding claims, wherein the at least one pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of medium chain triglycerides, ricinus oil, Glycerolmonocaprylat, caprylic/capric glycerides, Polyoxyethylene-35-glycerol-triricinoleate, Polyoxyethylene-40-Glycerol-hydroxystearate, polyethylene glycol 400, diethylene glycol monoethyl ether, triethyl citrate and mixtures thereof.
5. The composition according to claim 4, wherein the at least one pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of glycerol and polyethylene glycol 400, a mixture of Glycerolmonocaprylat and polyethylene glycol 400, a mixture of ricinus oil and tributyl citrate, a mixture of ricinus oil and polyethylene glycol 400, a mixture of caprylic/capric glycerides and polyethylene glycol 400, a mixture of caprylic/capric glycerides and polyethylene glycol 400 and ethanol.
6. The composition according to any one of the preceding claims, in a form of a micro-emulsion pre-concentrate.
7. The composition according to claim 1 in the form of a solid, wherein at least one of the pharmaceutically acceptable carriers is a solid at room temperature and/or has a melting point in the range of 40-80 °C and is selected from the group consisting of polyethylene glycol 6000 vegetable oils, vegetable fats, partial synthetic triglycerides, synthetic triglycerides, mixtures of glycerol fatty acid esters, mixtures of mono-, di and triglycerides, polyoxyethylene glycerol fatty acid esters, fatty acids, fatty acid esters, waxes, paraffin, and mixtures thereof.
8. The composition according to claim 1, wherein the pharmaceutical acceptable carrier is a polymer, preferably a hydrophilic polymer.
9. The composition according to claim 8, wherein the hydrophilic polymer is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone; polyvinyl acetate; polyvinyl alcohol; polyvinyl alcohol phthalate; polyethylene glycol; polyethylene oxide; gelatine; carbomer; methacrylic acid copolymer; ammonio methacrylate copolymer; cellulose, carboxymethyl-

cellulose; methyl cellulose; hydroxy ethyl cellulose; hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl-cellulose; cellulose acetate phthalate; and hydroxypropyl methylcellulose phthalate; crospovidone; sodium starch glycolate; croscarmellose; and copolymers thereof, and mixtures thereof.

- 5 10. The composition according to any one of claims 1-9, wherein the composition further comprises an estrogen
11. A process for providing Drospirenone molecularly dispersed in a pharmaceutically acceptable carrier comprising the steps of
- a) providing Drospirenone and one or more carrier(s); and
- 10 b) dissolving the Drospirenone completely in the one or more carrier(s); and
- c) optionally, drying the mixture obtained in step b).
12. The process according to claim 11, wherein the step of dissolving Drospirenone is performed by means selected from the group consisting of heating, ultrasonic treatment, vigorously mixing, stirring and melt extruding.
- 15 13. The process according to any one of claims 11 to 12, wherein the carrier is in the form of a liquid or a semi-solid, wherein at least one of the pharmaceutically acceptable carriers is selected from the group consisting of glycerol, propylene glycol, ethylendiglycolmonoethylether, polyols, citric acid esters, monoglycerides, diglycerides, vegetable oils, vegetable fats, partial synthetic triglycerides, synthetic triglycerides,
- 20 mixtures of glycerol fatty acid esters, fatty alcohols, fatty alcohol ethers, fatty acids, fatty acid esters, waxes, paraffin and mixtures thereof.
14. The process according to any one of claims 11 to 13, wherein the carrier further comprises at least one emulgator.
15. The process according to any one of the claim 11 to 14, wherein the at least one
- 25 pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of medium chain triglycerides, ricinus oil, Glycerolmonocaprylat, caprylaic/capric glycerides, Polyoxyethylene-35-glycerol-triricinoleate, Polyoxyethylene-40-Glycerol-hydroxystearate, polyethylene glycol 400, diethylene glycol monoethyl ether, triethyl citrate and mixtures thereof.
- 30 16. The process according to any one of claims 11 to 14, wherein the at least one pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of glycerol and polyethylene glycol 400, a mixture of Glycerolmonocaprylat and polyethylene glycol 400, a mixture of ricinus oil and tributyl citrate, a mixture of ricinus oil and polyethylene glycol 400, a mixture of caprylaic/capric glycerides and polyethylene glycol 400, a mixture of
- 35 caprylaic/capric glycerides and polyethylene glycol 400 and ethanol.

17. The process according to any one of the claims 11 to 16, wherein the mixture resulting from step b) or c) is in the form of a micro-emulsion pre-concentrate.

18. The process according to claim any one of claims 11 or 12, wherein at least one of the pharmaceutically acceptable carriers is a solid at room temp and/or has a melting point in the range of 40-80 °C and is selected from the group consisting of polyethylene glycol 6000 vegetable oils, vegetable fats, partialsynthetic triglycerides, synthetic triglycerides, mixtures of glycerol fatty acid esters, mixtures of mono-, dl and triglycerides, polyoxyethylene glycerol fatty acid esters, fatty acids, fatty acid esters, waxes, paraffin, and mixtures thereof.

19. The process according to any one of claims 11 or 12, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is a polymer, preferably a hydrophilic polymer.

20. The process according to claim 19, wherein the hydrophilic polymer is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone; polyvinyl acetate; polyvinyl alcohol; polyvinyl alcohol phthalate; polyethylene glycol; polyethylene oxide; gelatine; carbomer; methacrylic acid copolymer; ammonio methacrylate copolymer; cellulose, carboxymethyl-cellulose; methyl cellulose; hydroxy ethyl cellulose; hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl-cellulose; cellulose acetate phthalate; and hydroxypropyl methylcellulose phthalate; crospovidone; sodium starch glycolate; croscarmellose; and copolymers thereof, and mixtures thereof.

- 25
/
- (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 2005/087194 A1**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes: A61K 9/00, 9/107, 9/48, 9/16, 9/20, 9/14, 9/70, 31/565**
(21) **Número de solicitud internacional: PCT/IB2005/000665**
(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:**
04075713.0 del 10 de marzo de 2004 (10 03.2004) EP
60/551,355 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]; Mullerstrasse 178, 13342 Berlin (DE)**
(72) **Inventores; y**
(75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): FUNKE, Adrian [DE/DE], Seestrasse 7, 10587 Berlin (DE) WAGNER, Torsten [DE/DE], Strasse 163, Nr 4, 13127 Berlin (DE)**
(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**

(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:

- con el informe de búsqueda internacional

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 Composiciones que comprenden drospirenona dispersada a nivel molecular

(57) Resumen

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende drogas esteroides, por ejemplo drospirenona, en forma molecularmente dispersa. Preferiblemente, las composiciones se proveen como formas sólidas, semisólidas o líquidas, que a su vez se adaptan preferiblemente para la administración oral e preferiblemente para ser absorbidas por el tracto gastrointestinal. Dichas composiciones tienen una alta biodisponibilidad, buena estabilidad química y rápida disolución por liberación in vitro y se pueden producir en condiciones que no requieren equipos costosos ni recaudos de seguridad.

Composiciones que comprenden drospirenona dispersada a nivel molecular**CAMPO DE LA INVENCION**

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, como p.ej. moléculas esteroideas, en particular drospirenona. La técnica de formulación específica de la presente invención se refiere al principio general de proveer drospirenona en una forma dispersa a nivel molecular.

ANTECEDENTES

La drospirenona no formulada no se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, en parte debido a su poca solubilidad en agua y a su baja velocidad de disolución en agua. Más aún, la drospirenona tiene poca estabilidad química en ambientes ácidos que incluyen las condiciones en el fluido gástrico del estómago. De hecho, casi el 50% de la drospirenona se degrada en su isómero terapéuticamente inactivo dentro de los 30 minutos cuando toma contacto con una solución de ácido clorhídrico a un pH de aproximadamente 1,0. Como consecuencia de eso se pueden sugerir recubrimientos entéricos. Se considera que debido a su naturaleza de molécula esteroide, la drospirenona se debe absorber en la parte superior del tracto gastrointestinal (tracto GI), como p.ej. por la mucosa gástrica y/o la mucosa del duodeno, lo que reque-

28

riría que la drospirenona esté completamente disuelta ya al principio del tracto GI.

Se ha descubierto que cuando se provee drospirenona en forma micronizada, la disolución *in vitro* es alta. Por ejemplo por lo menos un 70% de la drospirenona se disuelve 30 minutos después del principio de la prueba de disolución. Sin embargo, la técnica de micronización requiere equipo especial que es costoso y puede ser difícil de manipular.

Pueden ser necesarias formulaciones alternativas de aquellas que incluyen drospirenona en forma micronizada.

Se conocen bien diferentes técnicas de formulación para la preparación de composiciones farmacéuticas donde el componente activo forma una mezcla con un excipiente líquido, semisólido o sólido. Sin embargo, el objetivo de dichas técnicas es solamente obtener partículas muy finas de la sustancia activa dispersas de manera uniforme en excipientes y no obtener el compuesto activo disperso en excipientes a nivel molecular. Además, dichas técnicas de formulación no incluyen un proceso para hacer una composición donde el compuesto activo se disuelve en un paso inicialmente crítico en el vehículo que luego forma la composición final o por lo menos una parte de la misma.

WO0245693 describe formas de dosificación de sustancias activas apropiadas que se aplican siempre que sea deseable el enmascaramiento del sabor o se deba esperar daño

de los recubrimientos. Las formas de dosificación comprenden la sustancia activa como uniformemente dispersa o disuelta en una matriz que se selecciona entre el grupo que consiste en parafina, triglicéridos de alcoholes grasos, glicéridos parciales y ésteres grasos. WO0245693 no se relaciona con compuestos molecularmente dispersos.

US 5.789.442 se refiere a la formulación de los compuestos activos para formar una mezcla con excipientes convencionales, como p.ej. vehículos líquidos, semilíquidos, sólidos orgánicos o inorgánicos, para administración parenteral o enteral.

US 5.569.652 se refiere a la formulación de compuestos activos por tratamiento del compuesto activo con vehículos y diluyentes.

US 5.656.622 se refiere a nuevos derivados de estradiol, que en combinación con drospirenona se pueden proveer como una cápsula o tableta.

EP 1 260 225 se refiere a composiciones que comprenden un estrógeno.

WO 2004/041289 describe la drospirenona en una preparación farmacéutica en tabletas que se prepara utilizando tecnología convencional de lecho fluido.

WO 2004/0222065 se refiere a composiciones que comprenden un derivado de testosterona y opcionalmente un progestágeno (se menciona la drospirenona), donde la droga está en una sus-

pensión acuosa o al aceite.

Aún otras técnicas sugieren utilizar el compuesto activo en forma micronizada para mejorar la biodisponibilidad al conseguir una rápida disolución del compuesto activo en agua.

WO 01/52857 menciona composiciones que comprenden drospirenona donde la drospirenona se disuelve en un solvente apropiado, por ejemplo metanol o acetato de etilo, antes de rociarla sobre el vehículo inerte.

A pesar del hecho de que los anteriores esfuerzos ya han provisto algunas mejoras de la biodisponibilidad de la drospirenona administrada por vía peroral, dichos esfuerzos no han eliminado el paso inicial de disolución de drospirenona en los fluidos gastrointestinales antes de que pueda suceder la absorción de la droga.

RESUMEN DE LA INVENCION

Ahora se provee una composición farmacéutica que comprende por lo menos una droga esteroide como por ejemplo una progestina (por ejemplo drospirenona, progesterona, eplere-nona, etonogestrel) y/o un estrógeno (estradiol y ésteres de los mismos) en forma dispersa a nivel molecular. Es decir que la composición comprende una droga esteroide, preferi-blemente drospirenona, que está presentes en la composición en una forma no particulada. La intención de que la droga esté presente en una forma dispersa a nivel molecular, es

que esté presente en el excipiente en un estado disuelto. La droga dispersa a nivel molecular se liberará muy rápidamente al suceder instantáneamente la disolución cuando se desintegre la unidad de dosificación. En una composición farmacéutica donde la droga está dispersa a nivel molecular, el tiempo de desintegración es efectivamente el paso determinante de la velocidad para la liberación de la droga, que significa que la biodisponibilidad se puede mejorar de manera significativa mediante la presente invención.

Preferiblemente, las composiciones se proveen como una sólida, una semisólida o en forma líquida, todas formas a su vez se adaptan preferiblemente para una administración oral y preferiblemente se ponen en contacto con el fluido gástrico y luego se absorben en el tracto gastrointestinal. Se encuentra que dichas composiciones tienen una alta biodisponibilidad, buena estabilidad química y rápida disolución por liberación *in vitro* y se pueden producir en condiciones que no requieren equipos costosos ni recaudos de seguridad.

La presente invención no se refiere solamente a composiciones farmacéuticas, sino también a métodos para la preparación y el uso de las composiciones.

Las composiciones de la invención se proveen mediante un proceso que comprende los pasos de:

- a) proveer drospirenona y uno o más vehículo(s); y
- b) disolver la drospirenona completamente en dicho uno o más

42

vehículo(s); y

- c) opcionalmente, secar la mezcla que se obtuvo en el paso b).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas que comprenden drospirenona en una forma dispersa a nivel molecular muestran un rendimiento superior con respecto al proceso de fabricación, estabilidad física o química, disolución *in vitro*, permeación *in vitro* de células de colon humano, y biodisponibilidad *in vivo*.

En un primer aspecto, la invención provee una composición que comprende drospirenona dispersa a nivel molecular en un vehículo aceptable para uso farmacéutico. Como alternativa, la invención abarca una composición que comprende drospirenona en forma disuelta en un vehículo aceptable para uso farmacéutico, tanto si la composición es sólida, semisólida o si está en forma líquida. Una característica en común de todas las composiciones es que la drospirenona se disuelve a nivel molecular en un vehículo aceptable para uso farmacéutico y se comporta como drospirenona disuelta sin ser una solución convencional de drospirenona. Típicamente, la drospirenona no se puede detectar mediante análisis por difracción de rayos X ni mediante otros métodos apropiados como por ejemplo microscopía óptica, microscopía electrónica o disolución. Como la droga ya está presente en una forma di-

suelta, es decir dispersa a nivel molecular, la disolución sucederá instantáneamente cuando haya sucedido la desintegración de la unidad de dosificación. Por lo tanto una característica común de una forma de dosificación es que cuando se compara el tiempo de desintegración de la forma de dosificación con el tiempo de disolución, las mismas ocurrirán simultáneamente dentro de los errores asociados a los métodos de análisis.

En términos alternativos, la invención abarca una composición que comprende drospirenona en forma disuelta en un vehículo aceptable para uso farmacéutico tanto si la composición está en forma sólida, semisólida o líquida. Una característica en común de todas las composiciones es que la drospirenona se disuelve a nivel molecular en un vehículo aceptable para uso farmacéutico y se comporta como drospirenona disuelta sin ser una solución convencional de drospirenona.

Con ventaja, las composiciones de la invención muestran una rápida disolución *in vitro* de drospirenona. Una rápida disolución se define como la disolución de por lo menos 70% de drospirenona desde las composiciones en el punto de tiempo de 30 minutos luego del comienzo de la prueba de disolución *in vitro*, en particular por lo menos 80% en peso de la drospirenona en el punto de tiempo de 20 minutos luego del comienzo de la prueba de disolución *in vitro*, aún más prefe-

riblemente por lo menos 85% en peso de la drospirenona en el punto de tiempo de 15 minutos luego del comienzo de la prueba de disolución *in vitro*. La prueba se llevó a cabo usando como medio de disolución 900ml de agua a 37°C y como aparato de prueba de disolución un aparato USP XXVIII 2 de paletas operado a 50-100rpm, como por ejemplo 50 ó 75rpm.

Según se mencionó, se puede conseguir una alta biodisponibilidad usando droga micronizada. Pero dicha tecnología tiene algunas desventajas porque la droga micronizada tiende a flocular durante la producción y fácilmente el personal que la manipula puede ser expuesto al polvo proveniente de la misma. Dichas desventajas se pueden evitar con el proceso de producción de la presente, conduciendo a una menor cantidad de pasos de producción, menor formación de polvo durante la fabricación, mayor nivel de contención, mayor nivel de seguridad ambiental y ocupacional, reducción de los costos de fabricación, mejor uniformidad de mezcla y mejor uniformidad de dosis.

Composiciones de la invención tienen preferiblemente la forma de un sólido, un semisólido o un líquido.

Las composiciones sólidas de acuerdo con la presente invención se pueden denominar soluciones sólidas.

Las composiciones semisólidas y líquidas de acuerdo con la presente invención definen soluciones con drospirenona en forma disuelta, donde el solvente tiene una viscosidad

45
y/o punto de fusión que determina si la composición es una composición semisólida o líquida.

El término "dispersa a nivel molecular" o "dispersión molecular" se utiliza para describir cualquier sistema sólido, semisólido y líquido donde un componente A (como por ejemplo drospirenona) se dispersa a nivel molecular dentro de otro componente B (como por ejemplo un solvente o un polímero), de tal manera que el componente A no se puede detectar en forma cristalina mediante análisis por difracción de rayos X, ni se detecta como forma particulada, ya sea que esté en forma cristalina o en forma amorfa, mediante ninguna técnica de microscopía.

Por el término "dispersión molecular" también se debería comprender que la drospirenona está disuelta en el componente B independientemente de la naturaleza de B. Es decir que el término "dispersa a nivel molecular" se puede usar como sinónimo del término "disuelta a nivel molecular".

El término "dispersión sólida" se refiere a la condición donde la drospirenona está en una forma sustancialmente no particulada y se dispersa en una matriz de polímero. Dicha condición también se puede denominar "solución sólida". Como alternativa, la drospirenona está en forma cristalina y se dispersa en una matriz de polímero de tal manera que los cristales son tan finos que no se pueden detectar mediante análisis por difracción de rayos X. Según se usa aquí, el

término "sustancialmente no particulada" se refiere a la condición donde más del 90% de la drospirenona está en forma no particulada.

Como alternativa, la ausencia de materia particulado como por ejemplo cristales y partículas amorfas, se puede investigar por microscopía. Según se usa aquí, el término "sustancialmente no particulada" se refiere a una condición donde más del 90% de la drospirenona está en forma no particulada cuando se analiza por medio de microscopía.

El término "solución sólida" se utiliza para describir cualquier sistema sólido donde un componente se dispersa a nivel molecular dentro de otro.

En una forma en particular, una solución sólida se caracteriza por tener drospirenona (u otro ingrediente activo) dispersa a nivel molecular en un solvente que se absorbe sobre un vehículo sólido capaz de adsorber el solvente a la vez que sigue siendo sólido. Es decir que la drospirenona está completamente disuelta en el solvente presente sobre la superficie del vehículo. Dichas soluciones sólidas se forman disolviendo completamente la drospirenona en un solvente y luego transformando el solvente en un sólido agregando un vehículo sólido que absorba el solvente, mientras se mantiene a la drospirenona en forma disuelta. Se dice que una solución sólida contiene drospirenona dispersa a nivel molecular dentro de la composición, más específicamente dentro del sol-

vente.

El término "solución" se utiliza para describir cualquier sistema semisólido y líquido donde un componente se dispersa a nivel molecular dentro de otro.

Por lo tanto, se debe comprender que las composiciones de la invención comprenden drospirenona en forma no particulada, por ejemplo donde la drospirenona no está presente en la composición en la forma de partículas micronizadas o partículas dentro de los rangos de tamaño nanométrico. Por lo tanto, el término "dispersa a nivel molecular" excluye esencialmente las composiciones donde se han mezclado en seco partículas muy finas de drospirenona, como p.ej. partículas micronizadas o nanopartículas, con ingredientes o vehículos aceptables para uso farmacéutico o donde la composición final aún comprende drospirenona en la forma de partículas.

El término "solución supersaturada" se utiliza para describir una solución que contiene una concentración de la droga que es mayor que su concentración de saturación cuando se determina a temperatura ambiente. Es decir que a pesar del mayor contenido de drospirenona no se puede detectar droga cristalina mediante análisis por difracción de rayos X. Básicamente, se espera que las soluciones supersaturadas sean termodinámicamente inestables llevando a una solución saturada y droga recristalizada.

El término "solución supersaturada estabilizada" se

utiliza para describir una solución supersaturada donde no se puede detectar droga recristalizada mediante análisis por difracción de rayos X. Por ejemplo, la estabilización se puede conseguir agregando un agente inhibidor de la cristalización.

El término "microemulsión" se utiliza para describir una dispersión coloidal ligeramente opaca, opalescente, no opaca o sustancialmente no opaca que se forma de manera espontánea o de manera sustancialmente espontánea cuando sus componentes se ponen en contacto con un medio acuoso. Una microemulsión es termodinámicamente estable y contiene gotas o "nano" partículas de líquido con un diámetro medio menor que 2 μm aproximadamente. Típicamente, una droga lipofílica que se incorpora a una microemulsión estará presente en forma disuelta dentro de las gotas o "nano"partículas de líquido mencionadas.

El término "preconcentrado de microemulsión" se refiere a una composición que forma de manera espontánea una microemulsión en un medio acuoso, por ejemplo, en agua, p.ej. al diluirla a entre 1:1 y 1:10 por ejemplo 1:10 o en el jugo gástrico después de la aplicación oral.

En una forma de realización de la invención, la composición está en forma de un líquido. Por lo tanto, la composición comprende a solvente aceptable para uso farmacéutico, que es un líquido a temperatura ambiente y/o tiene un punto

de fusión menor que 40°C. Dichos solventes se pueden seleccionar de la lista h) a u) que se muestra más adelante.

En otra forma de realización, el solvente aceptable para uso farmacéutico es un semisólido a temperatura ambiente y/o tiene un punto de fusión menor que 40°C. Dichos solventes se pueden seleccionar de la lista h) a u) que se muestra más adelante.

Hablando en general, los solventes para uso en composiciones líquidas de la invención y que son o un líquido o un semisólido a temperatura ambiente incluyen pero sin limitarse: etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, Transcutol® (etilendiglicolmonoetileter), polioles, ésteres de ácido cítrico, monoglicéridos, diglicéridos, aceites vegetales, grasas vegetales, triglicéridos parcialmente sintéticos p. ej. triglicéridos de cadena media (MCT) como p.ej. Miglyol®, triglicéridos sintéticos, mezclas de ésteres de ácidos grasos y glicerol como p.ej. Imwitor®, alcoholes grasos, éteres de alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ceras, parafina, agua purificada y mezclas de los mismos. Además, se pueden utilizar tensioactivos y cosolventes.

Aquellos con experiencia en el arte reconocerán que el punto de fusión de varios de los solventes que se mencionaron antes depende por ejemplo de la longitud de las cadenas de hidrocarburo y del grado de sustitución. Por lo tanto, la persona con experiencia será fácilmente capaz de seleccionar

el solvente correcto para producir una composición líquida o semisólida.

Preferiblemente, los solventes se seleccionan del grupo que comprende etanol; propilenglicol; triglicéridos parcialmente sintéticos; o aceites vegetales.

Típicamente, los ejemplos de polioles son glicerol, propilenglicol, sorbitol, manitol, inositol, pentaeritritol, maltitol, lactitol.

Típicamente los ejemplos de ésteres de ácido cítrico son citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltributilo, citrato estearato de glicerilo.

Típicamente, los ejemplos de monoglicéridos son monoestearato de glicerol, monopalmitato de glicerol, monooleato de glicerol, monolinoleato de glicerol.

Típicamente, los ejemplos de diglicéridos son dibehenato de glicerol, diestearato de glicerol.

Típicamente, los ejemplos de aceites vegetales son aceite de oliva, aceite de maní, aceite de castor.

Típicamente, los ejemplos de grasas son manteca de cerdo.

Típicamente, los ejemplos de triglicéridos sintéticos y parcialmente sintéticos son aceite neutro, Softisan®, Witepsol®, Suppocire®.

Típicamente, los ejemplos de ésteres de ácidos grasos con glicerol son monocaprilato de glicerol, laurato de glicerilo, glicéridos caprílicos/cápricos, estearato de glicerilo.

Típicamente, los ejemplos de alcoholes grasos son octanol, decanol, dodecanol, tetradecanol, hexadecanol, octadecanol, alcohol oleílico, linalool, ricinol

Típicamente, los ejemplos de éteres de alcoholes grasos, son los éteres oleíloleico, cetilpalmítico, etiloleico,

Típicamente, los ejemplos de ácidos grasos son ácido cáprico, ácido caprílico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido cetílico, ácido estearílico, ácido oleico, ácido linoleico.

Típicamente, los ejemplos de ésteres de ácido graso son ésteres de ácido láurico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido esteárico.

Típicamente, los ejemplos de ceras son cera alba, cera de abejas.

Los tensioactivos apropiados incluyen a modo de ejemplo:

a) Lecitina

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 polioxietileno glicerol, y mezclas de los mismos como por ejemplo los grados Gelucire®, Labrafil® y Labrasol®

d) Ésteres de propilenglicol, como por ejemplo los grados Lauroglycol® y Capryol®

e) Ésteres de sacarosa y ácidos grasos como por ejemplo Sucroesters®

- f) Ésteres de sorbitán y ácidos grasos, y ésteres de polioxietilensorbitán y ácidos grasos, y mezclas de los mismos como por ejemplo los grados Span® y Tween®
- g) Ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, y ésteres mono-, di- y triglicéridos de polioxietileno, y mezclas de los mismos, como por ejemplo los grados Cremophor®.

En formas de realización actualmente interesantes de la invención, el líquido o las composiciones semisólidas de la invención comprenden como solvente:

- h) triglicéridos de cadena media
- i) aceite de ricino
- j) Imwitor® 308 (monocaprilato de glicerilo)
- k) Cremophor® EL
- l) Cremophor® RH 40 @Polioxietilen-40-hidroxiestearato de Glicerol)
- m) polietilenglicol 400
- n) transcutol® P @(etilendiglicolmonoetileter)
- o) Citrato de trietilo
- p) una mezcla de 7% en peso de glicerol y 93% en peso de polietilenglicol 400
- q) una mezcla de 50% en peso de Imwitor 308 y 50% en peso de polietilenglicol 400
- r) una mezcla de 50% en peso de aceite de ricino y 50% en peso de citrato de tributilo

- s) una mezcla de 50% en peso de aceite de ricino y 50% en peso de polietilenglicol 400
- t) una mezcla de 75% en peso de Imwitor 742, y 25% en peso de polietilenglicol 400
- u) una mezcla de 75% en peso de Imwitor 742, 15% en peso de polietilenglicol 400 y 10% en peso de etanol o mezclas de cualquier solvente h) a u).

Por lo tanto, en algunas formas de realización de la invención, el por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico se selecciona entre el grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, aceite de ricino, monocaprilato de glicerol (Imwitor® 308), glicéridos caprílico/cáprico (Imwitor 742®), polioxietileno-35-tri-ricinoleato de glicerol (Cremophor EL®), polioxietileno-40-hidroxiestearato de glicerol (Cremophor® RH 40), polietilenglicol 400, monoéter de etilendiglicol (Transcutol® P), citrato de trietilo y mezclas de los mismos. En particular, una mezcla de glicerol y polietilenglicol 400, una mezcla de monocaprilato de glicerol (Imwitor® 308) y polietilenglicol 400, una mezcla de aceite de ricino y citrato de tributilo, una mezcla de aceite de ricino y polietilenglicol 400, una mezcla de glicéridos caprílico/cáprico (Imwitor® 742) y polietilenglicol 400, una mezcla de glicéridos caprílico/cáprico (Imwitor® 742) y polietilenglicol 400 y etanol.

En general, la cantidad de drospirenona en 2g de dichas

SA
70

composiciones líquidas o semisólidas está dentro del rango que comprende entre 1mg y 30mg, preferiblemente 8mg.

Todas dichas composiciones líquidas se pueden encapsular, por ejemplo en cápsulas de gelatina blanda.

En formas de realización adicionales de la invención, la composición está en la forma de un preconcentrado de una microemulsión. Dichas formas de realización comprenden en general el líquido y semisólido según se mencionó antes, pero pueden comprender además por lo menos un emulgente.

Los emulgentes apropiados de la invención son tri-ricinoleato de polioxietileno-35-glicerol (Cremophor® EL), hidroxiestearato de polioxietileno-40-glicerol (Cremophor® RH40), mono-ricinoleato de polioxietileno-400, ésteres de ácido graso y polioxietileno glicerol (Gelucire®, Labrafil®, Labrasol®) y otros. El emulgente se puede mezclar con co-emulgentes y/o cosolvente apropiados, como por ejemplo monoetiléter de etilendiglicol (Transcutol® P), monocaprilato de glicerol (Imwitor® 308), y ésteres de propilenglicol (Lauroglycol®, Capryol®).

En aún otras formas de realización de la invención, la composición está en forma de un sólido.

En una forma de realización de la misma, la composición comprende un vehículo aceptable para uso farmacéutico que es sólido a temperatura ambiente y/o tiene un punto de fusión mayor que 40°C, como p.ej. dentro del rango entre 40-80°C.

Entre los vehículos sólidos apropiados se pueden mencionar polietilenglicoles sólidos, como polietilenglicol 6000, los aceites y grasas vegetales, triglicéridos parcialmente sintéticos, triglicéridos sintéticos, mezclas de ésteres de ácidos grasos y glicerol como p.ej. Imwitor®, mezclas de mono-, di y triglicéridos, ésteres de ácido graso y polioxietileno glicerol como p.ej. Gelucire®, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ceras, parafina, o mezclas de los mismos.

En algunas formas de realización de la misma, la dispersión molecular comprende drospirenona dispersa de manera esencialmente uniforme en una matriz compuesta de una mezcla que comprende por lo menos un alcohol graso y por lo menos una parafina sólida. En otras formas de realización, la matriz comprende por lo menos un triglicérido y por lo menos una parafina sólida o por lo menos un glicérido parcial y por lo menos una parafina sólida o por lo menos un éster de ácido graso y por lo menos una parafina sólida. En dichos preparados, el preparado comprende preferiblemente microesferas.

En otra forma de una composición sólida de la invención, el vehículo aceptable para uso farmacéutico es un polímero. El polímero es preferiblemente un polímero hidrofílico que comprende grupos hidrofílicos libres, como por ejemplo polímeros con grupos funcionales en las cadenas laterales, como p.ej. grupos funcionales hidrofílicos libres, como por ejemplo grupos carboxílico-, éster-, hidrox-, ami-

no-, amida, halógeno- o sulfo-.

Los ejemplos típicos de polímeros hidrofílicos que son solubles en agua incluyen, pero sin limitarse: polivinilpirrolidona (Povidona®, Kollidon®); acetato de polivinilo; alcohol polivinílico; ftalato de alcohol polivinílico; polietilenglicol (PEG); óxido de polietileno; gelatina; Carbomer; copolímero de ácido metacrílico; copolímero de metacrilato de amonio; celulosa, carboximetilcelulosa; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC); acetato ftalato de celulosa; y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; o copolímeros o mezclas de los mismos.

El polímero hidrofílico también puede ser un polímero insoluble en agua incluyendo, pero sin limitarse crospovidona; almidón glicolato de sodio; y croscarmelosa.

Preferiblemente, el polímero se selecciona entre el grupo que comprende polivinilpirrolidona (Povidona®, Kollidon®) y polietilenglicol (PEG), y se prefiere en particular la polivinilpirrolidona. Cuando se emplea un polímero insoluble en agua, se prefiere la crospovidona.

Todos los polímeros anteriores se conocen bien en el arte.

La polivinilpirrolidona representa polímeros de 1-vinil-2-pirrolidona. Se puede obtener comercialmente como Povidona o Kollidon con un peso promedio dentro del rango

entre aproximadamente 2.000 y aproximadamente 1.500.000. En general, la polivinilpirrolidona que se utiliza tiene un peso promedio dentro del rango entre aproximadamente 7000 y aproximadamente 54.000, prefiriéndose entre aproximadamente 28.000 y aproximadamente 54.000.

La crospovidona representa homopolímeros reticulados sintéticos de N-vinil-2-pirrolidona insolubles en agua. En general, la crospovidona tiene un tamaño de partícula entre aproximadamente 20µm y aproximadamente 250µm, y preferiblemente entre aproximadamente 50µm y aproximadamente 250µm (véase, por ejemplo, Kollidon, polivinilpirrolidona para la industria farmacéutica, de BASF).

Preferiblemente, la proporción de la drospirenona a polímero es entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:100, más preferiblemente entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:20, y aún más preferiblemente entre aproximadamente 1:5 y aproximadamente 1:10.

Cuando la dispersión molecular de la presente invención se prepara disolviendo drospirenona y el polímero en un solvente orgánico o mezcla de solventes orgánicos, los solventes orgánicos apropiados incluyen, pero sin limitarse: cloruro de metileno, metanol, etanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos.

El solvente se puede eliminar utilizando medios convencionales: p.ej., evaporando el solvente bajo campana; usando

un secador de tambor doble o secado por aspersión o un proceso de extracción con fluido supercrítico.

Se debe comprender que la composición de la presente dispersa a nivel molecular también se puede aplicar a otras moléculas de droga diferentes de la drospirenona y a combinaciones de dos o más tipos de moléculas de drogas. Por lo tanto, las composiciones de la invención pueden comprender cualquier compuesto que sea lipofílico y tenga una poca solubilidad en agua a 25°C. En general, el compuesto debe tener 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 será en general una molécula esteroide y/o una hormona/antihormona. Un amplio rango de otros ingredientes farmacéuticos activos se pueden beneficiar de la presente tecnología, como p.ej. albendazol, aminoglutetímida, ácidos aminosalicílicos (ácidos 3- 4- ó 5-aminosalicílicos) amiodarona, astemizol, azatioprina, beclamida, benorilato, benperidol, bezafibrato, biotina, bromocriptina, mesilato de bromocriptina, bumetanida, busulfán, cabergolina, carbamazepina, cefixime, ácido quenodesoxicólico, clorambucil, cloroquina, clorpropamida, clorprotixeno, clortalidona, cinarazina, cinoxacina, clobazam, clofazimina, clofibrate, clonazepam, ciclopentiazida, ciclosporina A, dapsona, demeclociclina, diazoxide, diflunisal, digitoxina, digoxina, disulfiram, domperidona, droperidol, enoxacin, epotilona, etionamida,

75 59

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, loratadina, lorazepam, lovastatina, mebendazol, medazepam, ácido mefenámico, menadiona, mequitazina, metotrexato, misoprostol, 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, zopiclona.

Según se dijo, un compuesto de la invención puede ser una molécula esteroide o de otra manera una hormona, de las cuales se pueden mencionar;

- andrógenos, como p.ej. testosterona y ésteres de la misma (enantato de testosterona, undecanoato de testosterona, cipionato de testosterona, propionato de testosterona)
- estrógenos/antiestrógenos, como p.ej. estradiol y ésteres del mismo (valerato de estradiol, enantato de estradiol,

cipionato de estradiol, undecilato de estradiol), estradiol, 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, por ejemplo dipropionato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonide, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, prednisona.
- progestinas/antiandrógenos, como p.ej. ciproterona, etonogestrel, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretisteronas, norgestimato, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, progesterona, ligandos específicos del receptor A de progesterona, ligandos específicos del receptor B de progesterona, mesoprogestinas, antiprogestinas, asoprisnil, ecamato de asoprisnil
- antagonistas de aldosterona, como por ejemplo espironolactonas, eplerenona, canrenoato, canrenona, dicirenona,

mexrenoato, prorenoato, epostane, mespirenona, oxprenoato, espirorenona, espiroxasona, prorenona.

- hormonas vitamina D, como por ejemplo alfacalcidol, calcifediol, calciferol, 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 la drospirenona y una dosis efectiva para uso terapéutico de un estrógeno.

Forma de formulación farmacéutica

Opcionalmente, la composición que comprende la dispersión molecular puede comprender además uno o más ingredientes activos y/o excipientes adicionales que se seleccionan entre el grupo que comprende: desintegrantes, lubricantes, 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 por ejemplo cualquier forma de liberación modificada de dichas formas de dosificación como por ejemplo 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. Las cápsulas incluyen por ejemplo cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y cápsulas de carragenano.

En algunas formas de realización, las composiciones se pueden formular de manera apropiada para administración bucal o sublingual. Por ejemplo en forma de tabletas que comprenden drospirenona en una dispersión molecular de una base saborizada o en forma de pastillas en una base inerte de gelatina, glicerina, sacarosa o acacia. Las soluciones sólidas de la drospirenona en películas de polímero también se pueden poner directamente sobre la mucosa bucal sin ningún proceso adicional. Las composiciones líquidas pueden ser apropiadas para aplicación por rociado bucal o sublingual.

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

Típicamente, la cantidad de drospirenona varía dentro del rango entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50% en peso en las composiciones dispersas a nivel molecular, preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50% en peso; y está presente 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 a nivel molecular está presente típicamente dentro del rango entre aproximadamente 5 y 100% en peso de la forma de dosificación farmacéutica, preferiblemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50% en peso.

Excipientes

Según se hizo notar anteriormente, las composiciones de la invención comprende varios excipientes adicionales además de polímero, solvente, tensioactivo e inhibidor de cristalización requeridos.

Los desintegrantes apropiados se seleccionan entre el grupo que consiste en: croscarmelosa sódica (un polímero reticulado 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 minutos, más deseable dentro de los 5 minutos; 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 minutos, más preferiblemente dentro de los 5 minutos.

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

estearato de magnesio.

Los deslizantes apropiados incluyen sílice pirogénica, talco, etcétera.

Los agentes para aumentar el volumen que son apropiados incluyen xilitol, manitol, azúcares compresibles, lactosa, 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.

Proceso para preparar dispersiones moleculares de drospirenona

1. Composiciones de la invención que se pueden preparar mediante un proceso que comprende los pasos de:
 - a) proveer drospirenona y uno o más vehículo(s); y
 - b) disolver la drospirenona completamente en dicho uno o más vehículo(s); y
 - c) opcionalmente, secar la mezcla que se obtuvo en el paso b).

En el proceso que se describió antes, el paso de disolver drospirenona en el paso b) se lleva a cabo preferiblemente por un medio que se selecciona entre calentamiento, tratamiento ultrasónico, mezcla vigorosa, agitación y/o extrusión en fusión.

El secado de la mezcla que se obtiene del paso b puede

incluir secado por aspersión u otros métodos que se conocen en el arte.

Se debería comprender que el proceso se puede llevar a cabo usando los vehículos aceptables para uso farmacéutico que se mencionaron antes y los compuestos activos que se mencionaron antes.

En los ejemplos 1 a 6 se describe un proceso y composiciones para preparar preconcentrados de microemulsiones.

En general, se prepara un preconcentrado de microemulsión mediante un proceso que comprende mezclar un solvente líquido o un semisólido o una mezcla de los mismos y drospirenona en condiciones que aseguren la completa disolución de la drospirenona en el solvente líquido/semisólido, como p.ej. mediante el uso de un baño ultrasónico operado a 50°C. Para ver ejemplos de solventes líquidos o un semisólidos véase antes, en particular los solventes de la lista h) a u). El preconcentrado que se obtiene puede contener entre 1mg de drospirenona cada 1500mg de concentrado y 1mg cada 100mg de concentrado, preferiblemente entre 1mg de drospirenona cada 1000mg de concentrado y 1mg cada 150mg de concentrado, como por ejemplo 1mg de drospirenona cada 750mg o 250mg de concentrado.

Opcionalmente, también se agrega por lo menos un emulgente según se mencionó antes al líquido/semisólido.

Al agregar agua al preconcentrado se forma de manera

espontánea una microemulsión opalescente lista para administrar. Típicamente, la cantidad de agua que se agrega es de entre 2ml y 100ml cada 1g del concentrado, como por ejemplo entre 4ml y 80ml cada 1g del concentrado, como por ejemplo entre 5ml y 70ml cada 1g del concentrado.

La microemulsión que se obtiene no muestra ninguna sedimentación ni cristalización durante por lo menos tres días y la centrifugación (6000U, 10 min) no causa ninguna sedimentación ni cristalización.

En el ejemplo 7 se describe un proceso y composiciones preferidas para preparar composiciones líquidas que contienen drospirenona dispersa a nivel molecular. Las composiciones líquidas que contienen drospirenona dispersa a nivel molecular se preparan disolviendo una cantidad de drospirenona en un solvente por agitación a 25-40°C, donde el solvente es un líquido a temperatura ambiente y se definió antes. Típicamente, la drospirenona se aplica en una cantidad entre 1mg y 30mg, preferiblemente 8mg cada 2g del líquido. Típicamente, los ejemplos de solventes apropiados se mencionaron antes, en particular los solventes de la lista anterior desde h) a u).

Las composiciones de acuerdo con los ejemplos 1-7 se pueden encapsular en cápsulas. Básicamente, las composiciones de acuerdo con los ejemplos 1-6 se encapsulan preferiblemente en cápsulas de gelatina dura que se sellan después

de rellenarlas; y composiciones de acuerdo con los ejemplos 7 se encapsulan preferiblemente en cápsulas de gelatina blanda.

El ejemplo 8 muestra que la selección de solventes y tensioactivos en composiciones líquidas y semisólidas de la invención no altera la velocidad de disolución y la permeabilidad de la drospirenona; la drospirenona se absorbe rápidamente desde todas las formulaciones que se investigaron. Sin embargo se encontró sorprendentemente que la formulación de acuerdo con el ejemplo 2 provee un menor grado de degradación de la drospirenona.

Los ejemplos 9 a 13 y 24 describen el proceso para preparar soluciones sólidas y formulaciones preferidas: Básicamente, existen dos métodos para preparar soluciones sólidas. En una forma de realización (ejemplos 12, 13 y 24) la sustancia activa se mezcló con un polímero seco pulverizado o una mezcla de polímeros y opcionalmente un aditivo como por ejemplo un tensioactivo como por ejemplo un éster de sacarosa. Dicha mezcla se extruyó de manera continua utilizando una extrusora de tornillo único o una extrusora de tornillos gemelos o similar extrusora equipo con una velocidad de rotación dentro del rango entre 10 y 100rpm. Opcionalmente la temperatura de la extrusora se puede controlar calentando y enfriando, respectivamente, de tal manera que la temperatura de proceso está por ejemplo dentro del rango entre 40-

150°C. Durante dicho proceso la mezcla completa se licua bajo la presión y la temperatura que se obtienen disolviendo así la sustancia activa en el polímero. El extrudado resolidificado que se obtiene se puede cortar o romper en trozos, moler y tamizar para proceso adicional. Los datos de disolución *in vitro* que se obtienen se pueden ver en el ejemplo 25. En otra forma de realización (ejemplos 10 y 11) la solución sólida se preparó mediante secado por aspersión a partir de una solución que contiene la sustancia activa y el polímero y opcionalmente un aditivo como p.ej. un tensioactivo en forma disuelta. Aquellos con experiencia en el arte saben que las condiciones de secado por aspersión se deben ajustar al equipo que se utilice. El producto secado por aspersión se sigue secando en un gabinete de secado o por almacenamiento en un desecador utilizando un agente desecante como p.ej. pentóxido de fósforo.

Según se mencionó antes, el polímero es preferiblemente un polímero hidrofílico, que comprende grupos hidrofílicos libres, como por ejemplo polímeros con grupos funcionales en las cadenas laterales, como p.ej. grupos funcionales hidrofílicos libres, p.ej. grupos carboxílico-, éster-, hidroxí-, amino-, amida, halógeno- o sulfo-. Los ejemplos típicos de polímeros hidrofílicos que son solubles en agua incluyen, pero sin limitarse: polivinilpirrolidona (Povidona®, Kolli-don®); acetato de polivinilo; alcohol polivinílico; ftalato

de alcohol polivinílico; polietilenglicol (PEG); óxido de polietileno; gelatina; Carbomer; copolímero de ácido metacrílico; copolímero de metacrilato de amonio; celulosa, carboximetilcelulosa; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC); acetato ftalato de celulosa; y ftalato de hidroxipropil metilcelulosa; o copolímeros o mezclas de los mismos. El polímero hidrofílico también puede ser un polímero insoluble en agua que incluye, pero sin limitarse, crospovidona; almidón glicolato de sodio; y croscarmelosa. Preferiblemente, el polímero se selecciona entre el grupo que comprende polivinilpirrolidona (Povidona®, Kollidon®) y polietilenglicol (PEG), y en particular se prefiere polivinilpirrolidona. Cuando se emplea un polímero insoluble en agua, se prefiere crospovidona.

Los ejemplos 14 a 17 describen un proceso para incorporar soluciones sólidas en formas de dosificación orales como por ejemplo tabletas. Una persona con experiencia se imaginará fácilmente que también se pueden usar formulaciones similares para rellenar cápsulas de gelatina dura. Las formulaciones preferidas incluyen básicamente polímeros hidrofílicos según se mencionó antes para acelerar la partición de la droga hacia el fluido intestinal.

En el ejemplo 18 se describe un proceso para preparar soluciones sólidas en películas delgadas de polímero. Bási-

camente, una solución o suspensión de agente activo y polímeros según se describió antes y aditivos opcionales son estirados para dar una película delgada en una máquina estiradora de películas utilizando una cuchilla dentro del rango entre 100-1000 μ m. La película que se obtiene se seca en un gabinete de secado y se corta en unidades definidas. Dicha clase de composición se puede administrar peroralmente (ejemplo 20) y también en la mucosa bucal y sublingual (ejemplo 19). La última aporta la ventaja de que la dosificación se puede adaptar fácilmente a la necesidad individual de cada paciente. Los datos de disolución *in vitro* que se obtienen se pueden ver en el ejemplo 26.

Otro método de administración bucal y sublingual se describe en los ejemplos 21 - 23 que proveen una solución de viscosidad baja a media que se rocía directamente en el sitio de absorción.

Ejemplo 1

Se preparó un preconcentrado de microemulsión mezclando 18,9 g de Cremophor® RH 40 y 2,1g de Transcutol® P y 9,0g de triglicéridos de cadena media a 50°C. Luego, se agregaron 40mg de drospirenona y se mezcló utilizando un baño ultrasónico durante 10 minutos a 50°C. Los 750mg del preconcentrado de microemulsión que se obtuvo contenían 1mg de drospirenona.

Cuando se agregaron 100ml de agua, se formó de manera

espontánea una microemulsión opalescente. La microemulsión que se obtuvo no mostró ninguna sedimentación ni cristalización durante por lo menos tres días. La centrifugación (6000U, 10 min) no causó ninguna sedimentación ni cristalización.

Lo mismo se observó al agregar 2000ml de agua.

Ejemplo 2

Una formulación preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 utilizando 120mg de drospirenona en vez de 40mg tuvo las mismas propiedades, pero 250mg del preconcentrado de microemulsión que se obtuvo contenían 1mg de drospirenona.

Ejemplo 3

Se preparó un preconcentrado de microemulsión mezclando 18,9g de Cremophor® EL y 2,1g de Transcutol® P y 9,0g de triglicéridos de cadena media a 50°C. Luego, se agregaron 40mg de drospirenona y se mezcló utilizando un baño ultrasónico durante 15 minutos a 50°C. 750mg del preconcentrado de microemulsión que se obtuvo contenían 1mg de drospirenona.

Cuando se agregaron 100ml de agua, se formó de manera espontánea una microemulsión ligeramente opaca. La microemulsión que se obtuvo no mostró ninguna sedimentación ni cristalización durante por lo menos tres días. La centrifugación (6000U, 10 min) no causó ninguna sedimentación ni cristalización.

Lo mismo se observó al agregar 2000ml de agua.

Ejemplo 4

Una composición preparada de acuerdo con el ejemplo 3 utilizando 120mg de drospirenona en vez de 40mg tuvo las mismas propiedades, pero 250mg del preconcentrado de microemulsión que se obtuvo contenía 1mg de drospirenona.

Ejemplo 5

Se preparó un preconcentrado de microemulsión mezclando 18,9g de Cremophor® EL y 2,1g de Transcutol® P y 9,0g de aceite de ricino a 50°C. Luego, se agregaron 40mg de drospirenona y se mezcló utilizando un baño ultrasónico durante 5 minutos a 50°C. 750mg del preconcentrado de microemulsión que se obtuvo contenían 1mg de drospirenona.

Cuando se agregaron 100ml de agua, se formó de manera espontánea una microemulsión opalescente. La microemulsión que se obtuvo no mostró ninguna sedimentación ni cristalización durante por lo menos tres días. La centrifugación (6000U, 10 min) no causó ninguna sedimentación ni cristalización.

Lo mismo se observó al agregar 2000ml de agua.

Ejemplo 6

Una composición preparada de acuerdo con el ejemplo 15 utilizando 120mg de drospirenona en vez de 40mg tuvo las mismas propiedades, pero 250mg del preconcentrado de microemulsión que se obtuvo contenían 1mg de drospirenona.

Ejemplo 7

Se prepararon composiciones líquidas que contenían drospirenona dispersa a nivel molecular disolviendo una cantidad de la drospirenona dentro del rango entre 1mg y 30mg, preferiblemente 8mg, en 1,992g de uno de los siguientes líquidos por agitación a 25-40°C:

- h) triglicéridos de cadena media
- i) aceite de ricino
- j) Monocaprilato de glicerilo (por ejemplo Imwitor® 308)
- k) Polioxietileno-35- tri-ricinoleato de glicerilo (por ejemplo Cremophor® EL)
- l) Polioxietileno-40-Hidroxiestearato de glicerol (Cremophor® RH 40)
- m) polietilenglicol 400
- n) Transcutol P
- o) citrato de trietilo
- p) una mezcla de 7% de glicerol y 93% de polietilenglicol 400
- q) una mezcla de 50% monocaprilato de glicerilo (por ejemplo Imwitor® 308) y 50% de polietilenglicol 400
- r) una mezcla de 50% de aceite de ricino y 50% de citrato de tributilo
- s) una mezcla de 50% de aceite de ricino y 50% de polietilenglicol 400
- t) una mezcla de 75% de glicéridos caprílico/cáprico (por ejemplo Imwitor® 742), y 25% de polietilenglicol 400

u) una mezcla de 75% de glicéridos caprílico/cáprico (por ejemplo Imwitor® 742), 15% de polietilenglicol 400 y 10% de etanol

Cuando la preparación se llevó a cabo utilizando 8mg de drospirenona, 250mg del preconcentrado de microemulsión que se obtuvo contenían 1mg de drospirenona.

Todas dichas composiciones así como las mezclas de las mismas se pueden encapsular, por ejemplo en cápsulas de gelatina blanda.

Ejemplo 8

Se investigaron composiciones que contienen drospirenona en forma dispersa a nivel molecular de acuerdo con los ejemplos 2, 4, 6, y 7 en prueba combinada de disolución *in vitro* - permeación *in vitro*. Se dispersaron 250mg de cada composición en 250ml solución salina isotónica de pH amortiguado. Se probó 1ml del líquido que se obtuvo en un estudio de permeación Caco-2 durante 120 minutos. El principio de los estudios Caco-2 está bien descrito en la literatura, por ejemplo en Haltner E, Schmitz S, Gindorf C. *In vitro* Permeabilitätsuntersuchungen als Ersatz für Tier- und Humanstudien - welche Voraussetzungen müssen erfüllt sein? ALTEX 18(2001): 81-87; y Le Ferrec E, Chesne C, Artursson P, Brayden D, Fabre G, Gires P, Guillou F, Rousset M, Rubas W. *In vitro* models of the intestinal barrier: The report and recommendations of ECVAM workshop 46. ATLA Alternatives to Laboratory

Animals. 29(2001): 649-668. Básicamente, se mide la permeación del compuesto a través de una monocapa de células de carcinoma de colon humano. Además, se investiga el metabolismo intestinal y la estabilidad química con respecto a la transformación de drospirenona en su isómero inactivo. La disolución in vitro se determina usando 900ml de agua a 37°C como medio de disolución y como aparato de prueba de disolución un aparato USP XXVIII 2 de paletas operado a 50rpm.

La permeabilidad aparente de la drospirenona a través de células de colon humano desde todas las composiciones que se investigaron estuvo dentro del rango entre 200 y 350nm/s indicando una alta permeabilidad con diferencias no significativas. Sin embargo, se detectaron diferencias con respecto a la extensión de la degradación por isomerización de la drospirenona. Degradación de drospirenona (es decir transformación en el isómero inactivo) se midió inicialmente (luego de preparar las composiciones), - después de la disolución, antes del comienzo del estudio de permeación - y finalmente al final del estudio de permeación, es decir después de 120 minutos en contacto con las células de colon:

Composición	% DRSP degradada		
	Inicial	Final	Diferencia
De acuerdo con el ejemplo 2 (RH40, Transcutol®, MCT)	2,0	3,1	+ 1,1

De acuerdo con el ejemplo 4 (EL, Transcutol®, MCT)	3,8	4,7	+ 0,9
De acuerdo con el ejemplo 6 (EL, Transcutol®, ricino)	4,8	5,4	+ 0,6
De acuerdo con el ejemplo 7j (Imwitor® 308)	6,5	7,5	+ 1,0
De acuerdo con el ejemplo 7k (EL)	4,9	5,7	+ 0,8
De acuerdo con el ejemplo 7l (RH40)	4,5	5,1	+ 0,6
De acuerdo con el ejemplo 7m (PEG 400)	3,4	3,9	+ 0,5
De acuerdo con el ejemplo 7n (Transcutol®)	7,6	7,9	+ 0,3
De acuerdo con el ejemplo 7o (citrato de trietilo)	3,8	5,3	+ 1,5
De acuerdo con el ejemplo 7q (PEG 400, Imwitor® 308)	5,8	6,4	+ 0,6

Ejemplo 9

Se prepararon composiciones semisólidas que contenían drospirenona dispersa a nivel molecular disolviendo una cantidad de la drospirenona dentro del rango entre 1mg y 30mg en una mezcla de 1,05g de cera alba y 2g de triglicéridos de cadena media y 0,07g de lecitina fundiendo todos los componentes a aproximadamente 100°C y agitación.

Dicha composición se puede encapsular en cápsulas de gelatina blanda o en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 10

Solución sólida de drospirenona preparada mediante secado por aspersión:

Se dispersaron 1g de drospirenona, 8g Kollidon® K30 y 1g de éster de sacarosa WE15 en 300ml de agua purificada por agitación. La dispersión se calentó a 60°C y se agitó de manera continua hasta que se disolvieron todos los excipientes. La solución que se obtuvo se secó por aspersión utilizando una Mini Spray Dryer Buchi 190 (temperatura de admisión 120°C, temperatura de salida 80°C, flujo 4g/min). El producto secado por aspersión se mantuvo durante por lo menos 24 h en un desecador utilizando pentóxido de fósforo como agente desecante.

Ejemplo 11

Solución sólida de drospirenona preparada mediante secado por aspersión:

Se dispersaron por agitación 1g de drospirenona, 8g de un copolímero de vinil pirrolidona - acetato de vinilo (Kollidon® VA 64) y 1g de Gelucire® 44/14 en 300ml de agua purificada. La dispersión se calentó a 60°C y se agitó de manera continua hasta que se disolvieron todos los excipientes. La solución que se obtuvo se secó por aspersión utilizando una Mini Spray Dryer Buchi 190 (temperatura de admisión 120°C, temperatura de salida 80°C, flujo 4g/min). El producto secado por aspersión se mantuvo durante por lo menos 24 h en un desecador utilizando pentóxido de fósforo co-

mo agente desecante.

Ejemplo 12

Solución sólida de drospirenona preparada mediante extrusión en fusión:

Se mezclaron 10% de drospirenona, 50% de polivinil pirrolidona y 50% de monooleato de sacarosa. La mezcla se extruyó de manera continua utilizando una extrusora de tornillo único a 60°C y 50 rpm.

Ejemplo 13

Solución sólida de drospirenona preparada mediante extrusión en fusión:

Se mezclaron 30% de drospirenona, 30% de polietilenglicol 6000 y 40% de monooleato de sacarosa. La mezcla se extruyó de manera continua utilizando una extrusora de tornillo único a 60°C y 50 rpm.

Ejemplo 14

Las composiciones de acuerdo con los ejemplos 10-12 se pueden procesar para dar tabletas. Para dicho propósito, se mezclaron 300g de las respectivas composiciones con 490g de celulosa microcristalina, luego se agregaron 10g de estearato de magnesio y la mezcla se volvió a mezclar durante 1 minuto. La masa que se obtuvo se comprimió directamente en tabletas de 80mg de peso. Cada tableta individual contenía 3mg de drospirenona.

Ejemplo 15

Las composiciones de acuerdo con los ejemplos 10-12 se pueden procesar para dar tabletas. Para dicho propósito, se mezclaron 300g de las respectivas composiciones con 490g de lactosa, luego se agregaron 10g de estearato de magnesio y la mezcla se volvió a mezclar durante 1 minuto. La masa que se obtuvo se comprimió directamente en tabletas de 80mg de peso. Cada tableta individual contenía 3mg de drospirenona.

Ejemplo 16

Las composiciones de acuerdo con los ejemplos 10-12 se pueden procesar para dar tabletas. Para dicho propósito, se mezclaron 300g de las respectivas composiciones con 490g de celulosa microcristalina, luego se agregaron 10g de sílice pirogénica y la mezcla se volvió a mezclar durante 1 minuto. La masa que se obtuvo se comprimió directamente en tabletas de 80mg de peso. Cada tableta individual contenía 3mg de drospirenona.

Ejemplo 17

Se mezclaron 100g de la composición de acuerdo con el ejemplo 13 con 395g de celulosa microcristalina, luego se agregaron 5g de estearato de magnesio y la mezcla se volvió a mezclar durante 1 minuto. La masa que se obtuvo se comprimió directamente en tabletas de 50mg de peso. Cada tableta individual contenía 3mg de drospirenona.

Ejemplo 18

Se disolvieron por agitación 1g de drospirenona y 1g de

copolímero de polioxietileno - polioxipropileno en 94g de etanol. En la solución que se obtuvo se agregó de manera homogénea una mezcla en polvo de 17g de hidroxipropilcelulosa y 17g de celulosa. La suspensión que se obtuvo se estiró para dar una película delgada en una máquina estiradora de películas apropiada utilizando una cuchilla de 500µm. Después de secar a sequedad, se obtuvo una película blancuzca similar a un papel con un espesor de aproximadamente 180µm. Una unidad de dicha película, es decir una hoja de aproximadamente 3cm² contiene 1mg de drospirenona.

Ejemplo 19

La composición de acuerdo con el ejemplo 18 se puede cortar en trozos de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15cm² que se administran directamente en la mucosa bucal, liberando entre 0,33 y 5mg de drospirenona a la mucosa bucal.

Ejemplo 20

La composición de acuerdo con el ejemplo 18 se puede cortar en trozos que se usan para rellenar cápsulas de gelatina dura para aplicación peroral.

Ejemplo 21

5g de drospirenona, 1g de acetato de tocoferol y 5 gotas de aceite de menta se llevaron a 1000ml con etanol y se disolvieron por agitación. La solución que se obtuvo se usó para llenar botellas de vidrio de 10ml que se taparon con

una bomba con boquilla aspersora. Una aplicación liberó 0,1ml de solución que contenía 0,5mg de drospirenona.

Ejemplo 22

5g de drospirenona, 1g de palmitato de ascorbilo, 50g de triglicéridos de cadena media, 300g de Cremophor® EL y 20g de monoéster de glicerol se llevaron a 1000ml con etanol y se disolvieron por agitación. La solución que se obtuvo se usó para llenar botellas de vidrio de 10ml que se taparon con una bomba con boquilla aspersora. Una aplicación liberó 0,1ml de solución que contenía 0,5mg de drospirenona.

Ejemplo 23

Se administraron soluciones de acuerdo con los ejemplos 21 y 22 individualmente como spray sublingual, por ejemplo rociando 6 veces para liberar 3mg de drospirenona. La formulación de acuerdo con el ejemplo 22 provee un tiempo de residencia prolongado sobre la mucosa bucal.

Ejemplo 24

Solución sólida de drospirenona preparada por extrusión en fusión:

Se mezclaron 10% de drospirenona, y 90% de polietilenglicol 6000. La mezcla se extruyó de manera continua usando una extrusora de tornillo único a 60°C y 50rpm.

Ejemplo 25

Se analizaron 30mg de la formulación de acuerdo con el ejemplo 24 en una prueba de disolución *in vitro* usando como

medio de disolución 900ml de agua a 37°C y como aparato de prueba de disolución un aparato USP XXVIII 2 de paletas operado a 50rpm. La drospirenona contenida en la formulación se disolvió completamente dentro de los 10 minutos.

Por lo tanto, se debe comprender que una disolución así de rápida sucede dentro del tiempo de desintegración de la forma de dosificación. Por lo tanto, el paso de disolución es no el paso determinante de la velocidad para la liberación de la drospirenona. Por lo tanto se comprenderá que en el presente ejemplo la drospirenona ya está presente en una "forma disuelta", como p.ej. dispersa a nivel molecular ya que de otra manera no se obtendría una disolución tan rápida.

Ejemplo 26

La composición de acuerdo con el ejemplo 18 cortada en pedazos de 9cm² (que contienen 3mg de drospirenona) se sometió a una prueba de disolución *in vitro* usando 900ml de agua a 37°C como medio de disolución y como aparato de prueba de disolución un aparato USP XXVIII 2 de paletas operado a 50rpm. Se obtuvieron los siguiente resultados: drospirenona liberada luego de 10 min: 95,0%, luego de 20 min: 97,1%, y luego de 30 min: 97,2%.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende drospirenona dispersa a nivel molecular en por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de un líquido o un semisólido, en la que por lo menos uno de los vehículos aceptables para uso farmacéutico se selecciona entre el grupo que consiste en glicerol, propilenglicol, monoetiléter de etilendiglicol, polioles, ésteres de ácido cítrico, monoglicéridos, diglicéridos, aceites vegetales, grasas vegetales, triglicéridos parcialmente sintéticos, triglicéridos sintéticos, mezclas de ésteres de ácido graso con glicerol, alcoholes grasos, éteres de alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, ceras, parafina y mezclas de los mismos.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende, además, por lo menos un emulgente.

4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico se selecciona entre el grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, aceite de ricino, monocaprilato de glicerol, glicéridos caprílico/cáprico, polioxietileno-35-tri-ricinoleato de glicerol, polioxietileno-40-hidroxiestearato de glicerol, polietilenglicol 400, dietilenglicol monoetil éter, citrato de

trietilo y mezclas de los mismos.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico se selecciona entre el grupo que consiste en glicerol y polietilenglicol 400, una mezcla de monocaprilato de glicerol y polietilenglicol 400, una mezcla de aceite de ricino y citrato de tributilo, una mezcla de aceite de ricino y polietilenglicol 400, una mezcla de glicéridos caprílico/cáprico y polietilenglicol 400, una mezcla de glicéridos caprílico/cáprico y polietilenglicol 400 y etanol.

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la forma de un preconcentrado de microemulsión.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la forma de un sólido, en la que por lo menos uno de los vehículos aceptables para uso farmacéutico es sólido a temperatura ambiente y/o tiene un punto de fusión dentro del rango entre 40-80°C y se selecciona entre el grupo que consiste en polietilenglicol 6000 aceites vegetales, grasas vegetales, triglicéridos parcialmente sintéticos, triglicéridos sintéticos, mezclas de ésteres de ácido graso con glicerol, mezclas de mono-, di- y tri-glicéridos, polioxietileno ésteres de ácido graso con glicerol, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, ceras, parafina, y mezclas de los mismos.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación

1, en la que el vehículo aceptable para uso farmacéutico es un polímero, preferiblemente un polímero hidrofílico.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el polímero hidrofílico se selecciona entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona; acetato de polivinilo; alcohol polivinílico; ftalato de alcohol polivinílico; polietilenglicol; óxido de polietileno; gelatina; Carbo-mer; copolímero de ácido metacrílico; copolímero de metacrilato de amonio; celulosa, carboximetilcelulosa; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa; acetato ftalato de celulosa; y ftalato de hidroxipropil metilcelulosa; crospovidona; almidón glicolato de sodio; croscarmelosa; y copolímeros de los mismos, y mezclas de los mismos.

10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la composición comprende además un estrógeno.

11. Un proceso para proveer drospirenona dispersa a nivel molecular en un vehículo aceptable para uso farmacéutico y que comprende los pasos de:

- a) proveer drospirenona y uno o más vehículo(s); y
- b) disolver la drospirenona completamente en dicho uno o más vehículo(s); y
- c) opcionalmente, secar la mezcla que se obtuvo en el paso b).

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el paso de disolver drospirenona se realiza por un medio que se selecciona entre el grupo que consiste en calentamiento, tratamiento ultrasónico, mezcla vigorosa, agitación y extrusión en fusión.

13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que el vehículo está en forma de un líquido o un semisólido, donde por lo menos uno de los vehículos aceptables para uso farmacéutico se selecciona entre el grupo que consiste en glicerol, propilenglicol, monoetiléter de etilendiglicol, polioles, ésteres de ácido cítrico, monoglicéridos, diglicéridos, aceites vegetales, grasas vegetales, triglicéridos parcialmente sintéticos, triglicéridos sintéticos, mezclas de ésteres de ácido graso con glicerol, alcoholes grasos, éteres de alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, ceras, parafina y mezclas de los mismos.

14. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que el vehículo comprende además por lo menos un emulgente.

15. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que dicho por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico se selecciona entre el grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, aceite de ricino, monocaprilato de glicerol, glicéridos capríli-

co/cáprico, polioxietileno-35-tri-ricinoleato de glicerol, polioxietileno-40-hidroxiestearato de glicerol, polietilenglicol 400, dietilenglicol monoetil éter, citrato de trietilo y mezclas de los mismos.

16. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que dicho por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico se selecciona entre el grupo que consiste en glicerol y polietilenglicol 400, una mezcla de monocaprilato de glicerol y polietilenglicol 400, una mezcla de aceite de ricino y citrato de tributilo, una mezcla de aceite de ricino y polietilenglicol 400, una mezcla de glicéridos caprílico/cáprico y polietilenglicol 400, una mezcla de glicéridos caprílico/cáprico y polietilenglicol 400 y etanol.

17. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en el que la mezcla que se obtiene del paso b) o c) está en forma de un preconcentrado de microemulsión.

18. El proceso de acuerdo con la reivindicación cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en el que por lo menos uno de los vehículos aceptables para uso farmacéutico es sólido a temperatura ambiente y/o tiene un punto de fusión dentro del rango entre 40-80°C y se selecciona entre el grupo que consiste en polietilenglicol 6000 aceites vegetales, grasas vegetales, triglicéridos parcialmente sintéticos.

cos, triglicéridos sintéticos, mezclas de ésteres de ácido graso con glicerol, mezclas de mono-, di- y tri-glicéridos, polioxi-etileno ésteres de ácido graso con glicerol, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, ceras, parafina, y mezclas de los mismos.

19. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en el que el vehículo aceptable para uso farmacéutico es un polímero, preferiblemente un polímero hidrofílico.

20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el polímero hidrofílico se selecciona entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona; acetato de polivinilo; alcohol polivinílico; ftalato de alcohol polivinílico; polietilenglicol; óxido de polietileno; gelatina; Carbo-mer; copolímero de ácido metacrílico; copolímero de metacrilato de amonio; celulosa, carboximetilcelulosa; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa; acetato ftalato de celulosa; y ftalato de hidroxipropil metilcelulosa; crospovidona; almidón glicolato de sodio; croscarmelosa; y copolímeros de los mismos, y mezclas de los mismos.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia internacional
PCT/IB 2005/000665

89

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPC7	A61K9/00 A61K9/14	A61K9/107 A61K9/70
	A61K9/48 A61K31/565	A61K9/16 A61K9/20
Segun la clasificacion internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material minimo investigado (Sistema de clasificación y simbolos de clasificación)		
IPC 7 A61K		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material minimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electronico de datos consultado durante la busqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de busqueda eventualmente empleadas)		
EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requiendo, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
X	US 5 789 442 A (CHWALISZ KRISTOF ET AL) 4 de agosto de 1998 (1998 08 04) mencionado en la solicitud reivindicaciones 1, 15, 18 columna 7, renglón 1 – columna 7, renglón 41	1, 2, 8, 9
X	US 5 569 652 A (BEIER SYBILLE ET AL) 29 de octubre de 1996 (1996 10 29) mencionado en la solicitud reivindicaciones 1, 8, 7 columna 1, renglón 10 – columna 1, renglón 25 columna 3, renglón 4 – columna 3, renglón 43 ejemplo 2	1, 2, 8-10
X	US 5 656 622 A (BULL JAMES RONALD ET AL) 12 de agosto de 1997 (1997 08 12) mencionado en la solicitud columna 2, renglón 64 – columna 3, renglón 43	1, 2, 8, 9
////		
☒	Se pueden escoger otras publicaciones en la continuacion del campo C	☒ Ver familia de patentes en el anexo
"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones publicacion 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 despues 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 busqueda 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"	publicacion 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"	publicacion realizada antes de la fecha de presentacion internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de finalización de la busqueda internacional		Fecha de envio del Informe de Busqueda Internacional
3 de junio de 2005		10/06/2005
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 31 851 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Schifferrer, H

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/IB 2005/000665

C (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
X	WO 01/52857 A (HEIL WOLFGANG, SCHERING AG (DE),)HILLMANN JUERGEN (DE), LIPP RALPH (DE)) 26 DE JULIO DE 2001 (2001 07 26) mencionado en la solicitud reivindicaciones 1, 13, 62, 63 página 7, renglón 10 – página 8, renglón 33 ejemplo 1	1, 2, 8 – 13, 19, 20
X	EP 1 380 301 A (SCHERING AG) 14 de enero de 2004 (2004 01 14) párrafo '0016' – párrafo '0023' párrafo '0039' – párrafo '0042' ejemplos 1, 2	1, 2, 8 – 13, 19, 20
X	EP 1 260 225 A (PANTARHEI BIOSCIENCE B V) 27 de noviembre de 2002 (2002 11 27) mencionado en la solicitud párrafos '0022' – '0027'	1, 2, 8 – 13, 19, 20
P, X	WO 2004/041289 A (MEYERHOFER SIEGRIED, SCHERING AG (DE)) 21 de mayo de 2004 (2004 05 21) mencionado en la solicitud página 11, renglón 17 – página 11, renglón 31 página 22, renglón 34 – página 23, renglón 36 ejemplo 2a	1, 2, 8 – 13, 19, 20
P, X	WO 2004/022065 A (BUNSCHOTEN EVERT JOHANNES, VAN DER LINDEN RENE FRANK (NL), COELINGH B)) 18 de marzo de 2004 (2004 03 18) mencionado en la solicitud página 5, renglón 3 – página 8, renglón 33	1, 2, 8, 9

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL						Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes						PCT/IB 2005/000665	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación		Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
US	5789442	A	04 08.1998	AU	721998	B2	20 07 2000
				AU	1703197	A	11 08 1997
				BR	9707026	A	20 07 1999
				CA	2243245	A1	24.07 31997
				CN	1208346	A	17 02 1999
				CZ	9802243	A3	17 03 1999
				EP	0874627	A1	04 11 1998
				JP	11512748	T	02 11 1999
				NO	983288	A	17 009 1998
				NZ	330471	A	27 10 2000
				PL	327823	A1	04 01 1999
				SK	91798	A3	10.12 1999
				WO	9725984	A1	24.07 1997
				US	6028106	A	22.02 2000
				ZA	9700458	A	14 07 1998
US	5569652	A	29 10 1996	DE	3916112	A1	22 11 1990
				AT	154881	T	15 07 1997
				AU	642876	B2	04 11 1993
				AU	5509490	A	22 11 1990
				BR	1101055	A3	08 08 2000
				CA	2016780	A1	16 11 1990
				CN	1047299	A	28 11 1990
				DD	294417	A5	02 10 1991
				DE	59010730	D1	07 08 1997
				DK	398460	T3	16 02 1998
				EP	0396460	A2	22 11 1990
				ES	2106728	T3	16 11 1997
				GR	3024861	T3	30 01 1998
				HU	54500	A2	28 03 1991
				IE	81143	B1	19 04 2000
				IL	94416	A	13 07 1997
				JP	2848919	B2	20 01 1999
				JP	3095121	A	19 04 1991
				LU	91065	A9	30 03 2004
				PT	94038	A,B	08 01 1991
				ZA	9003754	A	27 02 1991
US	5656622	A	12 08 1997	DE	4326240	A1	09.02 1995
				AT	175418	T	15 01 1999
				AU	674609	B2	02 01 1997
				AU	7461094	A	28 02 1995
				CA	2168657	A1	09 02 1995
				CN	112831	A,C	31 07 1996
				CZ	9600267	A3	17 07 1996
				DE	69416812	D1	18 03 1999
				DE	69415812	T2	16 09 1999
				WO	9504070	A1	09 02 1995
				EP	0712412	A1	22 05 1996
				FI	960465	A	01 02 1996
				HU	73238	A2	29 07 1996
				IL	110530	A	16 08 1998
				JP	9500891	T	28 01 1997
				NO	960425	A	02 04 1996
				NZ	271091	A	27 08 1996
				PL	312792	A1	13 05 1996
				RU	2147306	C1	10 04 2000
				SK	13596	A3	05.03 1997

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL					Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes					PCT/IB 2005/000665	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación		Miembros de la familia de patentes	
					Fecha de la publicación	
US	5656622	A			US 5587496 A	24 12 1996
					ZA 9405754 A	15 03 1995
WO	0152857	A	26 07 2001		AU 2541301 A	31 07.2001
					BG 106915 A	30 04 2003
					BR 0107683 A	12.11 2002
					CA 2394065 A1	26 07 2001
					CN 1395488 A	05 02 2003
					CZ 20022411 A3	12 02 2003
					EE 200200401 A	15.10 2003
					EP 1257280 A1	20 11 2002
					HR 20020666 A2	31 12 2004
					HU 0204291 A2	28.04.2003
					WO 0152857 A1	26 07 2001
					JP 2003520239 T	02 07 2003
					MX PA02006613 A	15 10 2003
					NO 20022966 A	18 09 2002
					NZ 520630 A	24 09 2004
					PL 356987 A1	12.07 2004
					SK 10322002 A3	04 03 2003
EP	1380301	A	14 01 2004		EP 1214076 A1	19 06 2002
					EP 1380301 A1	14 01 2004
					SI 1214076 T1	30.06 2004
					AT 254464 T	15 12 2003
					AU 780330 B2	17.03 2005
					AU 6589500 A	26.03 2001
					BG 106533 A	31 10 2002
					BR 0014159 A	07 05 2002
					CA 2382426 A1	08 03 2001
					CN 1407895 A	02 04 2003
					CZ 20020615 A3	14 08 2002
					DE 60006692 D1	24.12 2003
					DE 60006692 T2	23 09 2004
					DK 1214076 T3	23 02 2004
					EE 200200110 A	16 06 2003
					ES 2211580 T3	16 07 2004
					HK 1047247 A1	23 07 2004
					HU 0202500 A2	28 10 2002
					WO 0115701 A1	08 03 2001
					JP 2003508441 T	04 03 2003
					MX PA02002043 A	20 08 2003
					NO 20020801 A	26 04 2002
					NZ 517845 A	24 12 2004
					PL 354406 A1	12 01 2004
					PT 1214076 T	30 04 2004
					SK 2572002 A3	06 11 2002
					ZA 200201668 A	24 06 2004
EP	1260225	A	27 11 2002		EP 1260225 A1	27 11 2002
					CA 2447175 A1	28.11 2002
					CA 2447178 A1	28.11 2002
					EP 1390039 A1	25 02 2004
					EP 1390040 A1	25 02 2004
					WO 02094275 A1	28 11 2002
					WO 02094276 A1	28 11 2002
					US 2004198671 A1	07 10 2004
					US 2004186086 A1	23 09 2004

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/IB 2005/000665

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 2004041289 A	21 05 2004	WO 2004041288 A1 US 2004087563 A1 AU 2002368326 A1 AU 2003278434 A1 WO 2004041289 A1	21 05 2004 06 05 2004 07 06 2004 07 06 2004 21 05 2004
WO 2004022065 A	18 03 2004	AU 2003263663 A1 CA 2497838 A1 WO 2004022065 A1	29 03 2004 18 03 2004 18 03 2004

93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000665

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00 A61K9/107 A61K9/48 A61K9/16 A61K9/20
A61K9/14 A61K9/70 A61K31/565

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, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	US 5 789 442 A (CHWALISZ KRISTOF ET AL) 4 August 1998 (1998-08-04) cited in the application claims 1,15,16 column 7, line 1 - column 7, line 41	1,2,8,9
X	US 5 569 652 A (BEIER SYBILLE ET AL) 29 October 1996 (1996-10-29) cited in the application claims 1,6,7 column 1, line 10 - column 1, line 25 column 3, line 4 - column 3, line 43 example 2	1,2,8-10
X	US 5 656 622 A (BULL JAMES RONALD ET AL) 12 August 1997 (1997-08-12) cited in the application column 2, line 64 - column 3, line 43 ----- -/-	1,2,8,9

☒ 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 doubt 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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 June 2005

Date of mailing of the international search report

10/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schifferer, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000665

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	WO 01/52857 A (HEIL WOLFGANG ; SCHERING AG (DE); HILMANN JUERGEN (DE); LIPP RALPH (DE) 26 July 2001 (2001-07-26) cited in the application claims 1,13,62,63 page 7, line 10 - page 8, line 33 example 1	1,2, 8-13,19, 20
X	EP 1 380 301 A (SCHERING AG) 14 January 2004 (2004-01-14) paragraph '0016! - paragraph '0023! paragraph '0039! - paragraph '0042! examples 1,2	1,2, 8-13,19, 20
X	EP 1 260 225 A (PANTARHEI BIOSCIENCE B V) 27 November 2002 (2002-11-27) cited in the application paragraphs '0022! - '0027!	1,2, 8-13,19, 20
P,X	WO 2004/041289 A (MEYERHOFER SIEGRIED ; SCHERING AG (DE)) 21 May 2004 (2004-05-21) cited in the application page 11, line 17 - page 11, line 31 page 22, line 34 - page 23, line 36 example 2a	1,2, 8-13,19, 20
P,X	WO 2004/022065 A (BUNSCHOTEN EVERT JOHANNES ; VAN DER LINDEN RENE FRANK (NL); COELINGH B) 18 March 2004 (2004-03-18) cited in the application page 5, line 3 - page 8, line 33	1,2,8,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB2005/000665

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5789442	A	04-08-1998	AU 721998 B2	20-07-2000
			AU 1703197 A	11-08-1997
			BR 9707026 A	20-07-1999
			CA 2243245 A1	24-07-1997
			CN 1208346 A	17-02-1999
			CZ 9802243 A3	17-03-1999
			EP 0874627 A1	04-11-1998
			JP 11512748 T	02-11-1999
			NO 983288 A	17-09-1998
			NZ 330471 A	27-10-2000
			PL 327823 A1	04-01-1999
			SK 91798 A3	10-12-1999
			WO 9725984 A1	24-07-1997
			US 6028106 A	22-02-2000
			ZA 9700458 A	14-07-1998
US 5569652	A	29-10-1996	DE 3916112 A1	22-11-1990
			AT 154881 T	15-07-1997
			AU 642876 B2	04-11-1993
			AU 5509490 A	22-11-1990
			BR 1101055 A3	08-08-2000
			CA 2016780 A1	16-11-1990
			CN 1047299 A ,C	28-11-1990
			DD 294417 A5	02-10-1991
			DE 59010730 D1	07-08-1997
			DK 398460 T3	16-02-1998
			EP 0398460 A2	22-11-1990
			ES 2106728 T3	16-11-1997
			GR 3024861 T3	30-01-1998
			HU 54500 A2	28-03-1991
			IE 81143 B1	19-04-2000
			IL 94416 A	13-07-1997
			JP 2848919 B2	20-01-1999
			JP 3095121 A	19-04-1991
			LU 91065 A9	30-03-2004
			PT 94038 A ,B	08-01-1991
			ZA 9003754 A	27-02-1991
US 5656622	A	12-08-1997	DE 4326240 A1	09-02-1995
			AT 175418 T	15-01-1999
			AU 674609 B2	02-01-1997
			AU 7461094 A	28-02-1995
			CA 2168657 A1	09-02-1995
			CN 1128031 A ,C	31-07-1996
			CZ 9600267 A3	17-07-1996
			DE 69415812 D1	18-03-1999
			DE 69415812 T2	16-09-1999
			WO 9504070 A1	09-02-1995
			EP 0712412 A1	22-05-1996
			FI 960465 A	01-02-1996
			HU 73238 A2	29-07-1996
			IL 110530 A	16-08-1998
			JP 9500891 T	28-01-1997
			NO 960425 A	02-04-1996
			NZ 271091 A	27-08-1996
			PL 312792 A1	13-05-1996
			RU 2147306 C1	10-04-2000
			SK 13596 A3	05-03-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB2005/000665

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5656622	A	US 5587496 A	24-12-1996
		ZA 9405754 A	15-03-1995
WO 0152857	A 26-07-2001	AU 2541301 A	31-07-2001
		BG 106915 A	30-04-2003
		BR 0107683 A	12-11-2002
		CA 2394165 A1	26-07-2001
		CN 1395488 A	05-02-2003
		CZ 20022411 A3	12-02-2003
		EE 200200401 A	15-10-2003
		EP 1257280 A1	20-11-2002
		HR 20020666 A2	31-12-2004
		HU 0204291 A2	28-04-2003
		WO 0152857 A1	26-07-2001
		JP 2003520239 T	02-07-2003
		MX PA02006613 A	15-10-2003
		NO 20022966 A	18-09-2002
		NZ 520630 A	24-09-2004
		PL 356987 A1	12-07-2004
		SK 10322002 A3	04-03-2003
EP 1380301	A 14-01-2004	EP 1214076 A1	19-06-2002
		EP 1380301 A1	14-01-2004
		SI 1214076 T1	30-06-2004
		AT 254464 T	15-12-2003
		AU 780330 B2	17-03-2005
		AU 6589500 A	26-03-2001
		BG 106533 A	31-10-2002
		BR 0014159 A	07-05-2002
		CA 2382426 A1	08-03-2001
		CN 1407895 A	02-04-2003
		CZ 20020615 A3	14-08-2002
		DE 60006692 D1	24-12-2003
		DE 60006692 T2	23-09-2004
		DK 1214076 T3	23-02-2004
		EE 200200110 A	16-06-2003
		ES 2211580 T3	16-07-2004
		HK 1047247 A1	23-07-2004
		HU 0202500 A2	28-10-2002
		WO 0115701 A1	08-03-2001
		JP 2003508441 T	04-03-2003
		MX PA02002043 A	20-08-2003
		NO 20020801 A	26-04-2002
		NZ 517845 A	24-12-2004
		PL 354406 A1	12-01-2004
		PT 1214076 T	30-04-2004
		SK 2572002 A3	06-11-2002
		ZA 200201668 A	24-06-2004
EP 1260225	A 27-11-2002	EP 1260225 A1	27-11-2002
		CA 2447175 A1	28-11-2002
		CA 2447178 A1	28-11-2002
		EP 1390039 A1	25-02-2004
		EP 1390040 A1	25-02-2004
		WO 02094275 A1	28-11-2002
		WO 02094276 A1	28-11-2002
		US 2004198671 A1	07-10-2004
		US 2004186086 A1	23-09-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB2005/000665

9/3

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004041289 A	21-05-2004	WO 2004041288 A1	21-05-2004
		US 2004087563 A1	06-05-2004
		AU 2002368326 A1	07-06-2004
		AU 2003278434 A1	07-06-2004
		WO 2004041289 A1	21-05-2004
WO 2004022065 A	18-03-2004	AU 2003263663 A1	29-03-2004
		CA 2497838 A1	18-03-2004
		WO 2004022065 A1	18-03-2004

**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 ☐

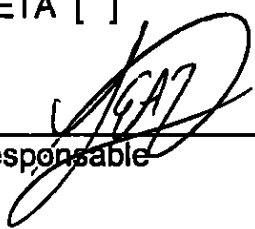
INCOMPLETA ☐

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

OLARTERAISBECK

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-100796-00000-0000
Fec 2006-10-05 17:09:39 Dep 2020 NUECREACIONE
Tg 11 PATENTEMII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Follos. 96

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: Mullerstrasse 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

Dirección: Arcostrasse 7, 10587 Berlin, Alemania; Strasse 163 Nr. 4 13127 Berlin,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000665

Fecha

Marzo 10, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/087194

Fecha

Septiembre 22, 2005

6

Título (54): COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN DROSPIRENONA DISPERSADA
A NIVEL MOLECULAR

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/00; 9/107, 9/48, 9/16, 9/20, 9/14, 9/70,
31/565.

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

US

(32) Fecha

Marzo 10, 2004

Marzo 10, 2004

(31) Número de Solicitud

04075713.0

60/551.355

9

Comprobante de pago No. 06 - 76.471

Fecha Octubre 4, 2006

19
101

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende drospirenona dispersa a nivel molecular en por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de un líquido o un semisólido, en la que por lo menos uno de los vehículos aceptables para uso farmacéutico se selecciona entre el grupo que consiste en glicerol, propilenglicol, monoetiléter de etilendiglicol, polioles, ésteres de ácido cítrico, monoglicéridos, diglicéridos, aceites vegetales, grasas vegetales, triglicéridos parcialmente sintéticos, triglicéridos sintéticos, mezclas de ésteres de ácido graso con glicerol, alcoholes grasos, éteres de alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, ceras, parafina y mezclas de los mismos.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende, además, por lo menos un emulgente.

4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico se selecciona entre el grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, aceite de ricino, monocaprilato de glicerol, glicéridos caprílico/cáprico, polioxietileno-35-tri-ricinoleato de glicerol, polioxietileno-40-hidroxiestearato de glicerol, polietilenglicol 400, dietilenglicol monoetil éter, citrato de

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

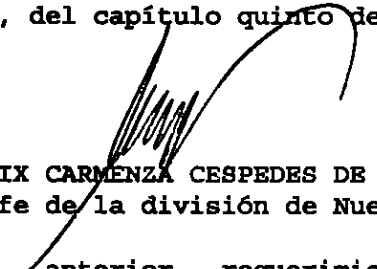
REFERENCIA	Radicación No.	6 100796
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/000665
	Fecha inicio fase nacional	10/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13897

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 01 DIC. 2006 aalvarado