

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

SOLICITUD

Organizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCION

00-65489

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA SER
USADA COMO ANTICONCEPTIVO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGI K³¹/565

71. SOLICITANTE SHERING KONTINGESELUSCHAFT

DOMICILIO D-13342 BERLIN-ALEMANIA

74. APODERADO MARGARITA CASTELLANOS D.

22. BOGOTÁ, D. C., 31 Agosto 2000

(FORMA P-10)



DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ALEMANIA

Departamento o Estado

Ciudad

BERLIN

Dirección

D-13342 BERLIN

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Dirección

CARRERA 9 No. 93-09, BOGOTA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

(VER ANEXO No. 1)

Dirección y Domicilio

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

" UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA SER USADA COMO
ANTICONCEPTIVO "

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

(33) País

EP

(32) Fecha

31/08/99

(31) No. Solicitud

99202826.6

SE REIVINDICA EXPRESAMENTE LA PRIORIDAD DERIVADA DE ESTA SOLICITUD, DE CONFORMIDAD CON EL ART. 4°
DEL CONVENIO DE PARÍS, VIGENTE EN LA LEY 178 DEL 28 DE DICIEMBRE DE 1994.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Una composición farmacéutica comprende, como un primer agente activo, 6b, 7b; 15b, 16b-dimetilen-3-oxo-17a-pregn-4-en-21, 17-carbolactona (drospirenona) en una cantidad correspondiente a una dosis diaria, a ser administrada con la composición, de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg, y, como un segundo agente activo, 17a-etinilestradiol (etinilestradiol) en una cantidad correspondiente a una dosis diaria de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg, conjuntamente con uno o más soportes o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización específica, la composición consiste de un número de unidades de dosificación diaria colocadas en una unidad de empaque, empaquetadas separadamente y separables individualmente, y proporcionadas para la administración oral durante un período de al menos 21 días consecutivos, comprendiendo dichas unidades de dosificación diaria la combinación de drospirenona y etinilestradiol.

La composición puede comprender además 7 ó menos unidades de dosificación diaria que no contienen agente activo o que contienen sólo etinilestradiol.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C.	☐
Recibo de la tasa respectiva	☒
Si reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	☐
Traducción oficial	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para resumen o para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

Margarita Camello
FIRMA DEL APODERADO

31 AGO. 2000

CC.39 '779.654 Usaquen

T.P.A No. 70819 del Consejo
Superior de la Judicatura

ANEXO No. 1

INVENTORES :

1. WOLFGANG HEIL

**Münchener Strasse 26/27
D-10825 Berlin
ALEMANIA**

2. Jürgen HILMANN

**Ugandastrasse 9
D-13351 Berlin
ALEMANIA**

3. Ralph LIPP

**Holzungenweg 63
D-14169 Berlin
ALEMANIA**

4. Renate HEITHECKER

**Wolzogenstrasse 15
D-14163 Berlin
ALEMANIA**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00065489 00000000 Folios: 51
 Fecha (AMD): 2000-08-31 15:25:43
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
 NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 51,689
 FECHA : AGOSTO 17 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
TERESA ESPINOSA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	1585363	1,635,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE LA

PATENTE DE INVENCION

SOBRE

**“ UNA COMPOSICIÓN FARMACÈUTICA PARA SER USADA
COMO ANTICONCEPTIVO ”**

PRIORIDAD EUROPEA No. 99202826.6

DE: 31/ Agosto/ 1999

SOLICITADA POR : SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO : D-13342 Berlin - ALEMANIA

APODERADA: DRA.: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

RESUMEN

Una composición farmacéutica comprende, como un primer agente activo, 6b, 7b; 15b, 16b-dimetilen-3-oxo-17a-pregn-4-en-21, 17-carbolactona (drospirenona) en una cantidad correspondiente a una dosis diaria, a ser administrada con la composición, de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg, y, como un segundo agente activo, 17a-etinilestradiol (etinilestradiol) en una cantidad correspondiente a una dosis diaria de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg, conjuntamente con uno o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA SER USADA COMO ANTICONCEPTIVO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que
5 comprende drospirenona y etinilestradiol, a un método para proveer la disolución
de drospirenona, a métodos para inhibir la ovulación por la administración de
drospirenona y al uso de drospirenona y etinilestradiol para inhibir la ovulación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Anticonceptivos orales que contienen una combinación de un componente
10 gestágeno y un componente estrógeno han sido usados desde la década del 60.
Las primeras preparaciones anticonceptivas consistían de 21 tabletas que
contenían la combinación de agentes activos y de 7 tabletas que no contenían
agentes activos, siendo la cantidad de cada agente activo igual en cada
comprimido (las así llamadas preparaciones de una fase). Subsecuentemente,
15 fueron desarrolladas preparaciones que consistían de tabletas que contenían
diferentes cantidades y relaciones de los agentes activos durante el ciclo de
administración (las así llamadas preparaciones de fase múltiple).

La confiabilidad del anticonceptivo es provista principalmente por el
componente gestágeno. La dosis diaria debe ser al menos la dosis mínima
20 necesaria del gestágeno en cuestión para inhibir la ovulación eficientemente. El
componente estrógeno actúa para aumentar el efecto inhibitorio de la ovulación
del gestágeno y para asegurar la estabilidad del ciclo. Desde la introducción de
los anticonceptivos orales, la dosis diaria del gestágeno ha sido reducida por el
desarrollo de gestágenos nuevos y más eficientes que aquellos presentes en las
25 preparaciones anticonceptivas anteriores. También ha sido posible reducir la dosis
diaria del estrógeno.

La 6b, 7b; 15b, 16b-dimetilen-3-oxo-17a-pregn-4-en-21, 17-carbolactona (drospirenona) es conocida de DE 26 52 761 en la cual es revelado su uso como compuesto diurético.

En la DE 30 22 337 se describe la actividad del compuesto como
5 gestágeno y su utilidad consecuente como agente anticonceptivo en niveles de dosificación de 0,5-50 mg de drospirenona por día. También se observa que el mecanismo de acción del compuesto es muy similar al de la hormona natural del cuerpo lúteo, progesterona, y que no origina presión sanguínea aumentada, por lo cual puede ser administrado a mujeres que tienen, o que presentan el riesgo de
10 desarrollar, presión sanguínea aumentada. Además se describe que drospirenona puede ser administrada conjuntamente con etinilestradiol en una cantidad de 0,03-0,05 mg por día.

La DE 30 51 166 revela el uso de la drospirenona para el tratamiento de irregularidades ginecológicas y como anticonceptivo en un nivel de dosificación de
15 0,5-50 mg por día.

La EP 398 460 revela el uso de drospirenona para el tratamiento de trastornos inducidos por andrógenos, trastornos inducidos por aldosterona e irregularidades hormonales, como así también como anticonceptivo, en niveles de dosificación de 0,5-50 mg, preferentemente 1-10 mg por día. Etinilestradiol puede
20 ser coadministrado en un nivel de 0,02-0,04 mg por día.

La US 5.756.490 revela preparaciones de una combinación farmacéutica que comprende 23 ó 24 unidades de dosificación que contienen una combinación de un gestágeno y un estrógeno, y 4-10 unidades de dosificación que contienen solamente estrógeno. La drospirenona es mencionada como un compuesto
25 gestagénico posible, pero no preferido, y el etinilestradiol es mencionado como un compuesto estrogénico posible, pero no preferido.

RESUMEN DE LA INVENCION

En el transcurso de la investigación que llevó a la presente invención, se encontró sorprendentemente que se requiere un nivel de dosificación mínimo de drospirenona, hasta ahora no revelado, para una actividad anticonceptiva confiable. Similarmente, se ha identificado una dosificación máxima preferida con la cual pueden evitarse sustancialmente efectos colaterales desagradables, en particular una diuresis excesiva.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, como un primer agente activo, 6b, 7b; 15b, 16b-dimetilen-3-oxo-17a-pregn-4-en-21, 17-carbolactona (drospirenona) en una cantidad correspondiente a una dosis diaria, a ser administrada con la composición, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg, y, como un segundo agente activo, 17a-etinilestradiol (etinilestradiol) en una cantidad correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg, conjuntamente con uno o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Además de las sustancias activas de por sí, se contempla poder emplear en la presente composición un éster o una prodroga de drospirenona, por ejemplo una oxiiminopregnan- carbolactona según lo revelado en WO 98/24801. Similarmente, se contempla poder incluir en la composición ésteres o éteres de etinilestradiol.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para inhibir ovulación en un mamífero, en particular un humano, que comprende administrar, a dicho mamífero, drospirenona en una cantidad en la gama de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg por día, conjuntamente con etinilestradiol en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg por día, siendo dichas

cantidades efectivas para inhibir la ovulación en dicho mamífero.

En aún otro aspecto, la invención se refiere al uso de drospirenona combinada con etinilestradiol para preparar una preparación farmacéutica para la inhibición de la ovulación en un mamífero, en particular un humano, comprendiendo la composición una cantidad de drospirenona correspondiente a una dosis diaria, a ser administrada con la composición, de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg, y comprendiendo una cantidad de etinilestradiol correspondiente a una dosis diaria, a ser administrada con la composición, de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención es descrita además con referencia a los dibujos en los cuales

la Figura 1 es un gráfico que muestra la velocidad de disolución *in vitro* de drospirenona de núcleos de tabletas, siendo V1-V7 partidas que contienen drospirenona micronizada, y siendo V8 una partida que contiene drospirenona macrocristalina;

15

la Figura 2 es un gráfico que muestra la velocidad de disolución *in vitro* de drospirenona de núcleos de tabletas, representando diferentes líneas diferentes partidas de ensayo;

la Figura 3 es un gráfico que muestra la velocidad de disolución *in vitro* de drospirenona de comprimidos recubiertos con película, representando líneas diferentes partidas de ensayo diferentes;

20

la Figura 4 es un gráfico que muestra la velocidad de disolución *in vitro* de etinilestradiol de núcleos de tabletas, representando diferentes líneas partidas de ensayo diferentes; y

25

la Figura 5 es un gráfico que muestra la velocidad de disolución *in vitro* de etinilestradiol de tabletas recubiertas con película, representando líneas diferentes

partidas de ensayo diferentes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La drospirenona, que puede ser preparada sustancialmente según lo descrito en, por ejemplo, US 4.129.564 o WO 98/06738, es una sustancia poco soluble en agua y búfferes acuosos a varios valores de pH. Además, la drospirenona es reordenada a un isómero inactivo bajo condiciones ácidas y es hidrolizada bajo condiciones alcalinas. Por lo tanto, para asegurar una buena biodisponibilidad, es ventajoso proveerla en una forma que promueve una rápida disolución de la misma.

Se ha encontrado sorpresivamente que cuando la drospirenona es provista en una composición farmacéutica en forma micronizada (de modo que las partículas de la sustancia activa tienen un área superficial mayor que 10.000 cm²/g, y bajo el microscopio se determina la siguiente distribución del tamaño de las partículas: no más de 2 partículas en una partida dada con un diámetro mayor de 30 µm, y preferentemente ≤ 20 partículas con un diámetro de ≥ 10 µm y ≤ 30 µm), se produce una disolución rápida del compuesto activo de la composición *in vitro* ("disolución rápida" es definida como la disolución de al menos 70 % durante aproximadamente 30 minutos, en particular al menos 80 % durante aproximadamente 20 minutos, de la drospirenona de una preparación de tabletas que contienen 3 mg de drospirenona colocadas en 900 ml de agua a 37°C, siendo la disolución determinada por el Método de las Paletas de la USP XXIII [USP XXIII Paddle Method], usando un aparato para ensayo de disolución USP 2 [USP dissolution test apparatus 2] a 50 rpm). En vez de proveer la drospirenona en forma micronizada, es posible disolverla en un solvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo, y pulverizarla sobre la superficie de partículas de un soporte inerte, seguido por la incorporación en la composición de las partículas

que contienen drospirenona en su superficie.

Sin desear estar limitados a cualquier teoría en particular, parece que la
velocidad de disolución *in vitro* de la drospirenona está relacionada con la
velocidad de disolución *in vivo*, resultando en una absorción rápida de
 5 drospirenona *in vivo* en ocasión de la administración oral del compuesto. Esto es
una ventaja, debido a que la isomerización del compuesto en el ambiente gástrico
y/o la hidrólisis en el intestino son reducidas sustancialmente, llevando a una alta
biodisponibilidad del compuesto. (*)

Con respecto al etinilestradiol, que también es una sustancia poco soluble,
 10 si bien menos sensible a la degradación que la drospirenona bajo las condiciones
 que prevalecen en el tracto gastrointestinal, también es ventajoso proveerlo en
 forma micronizada o pulverizado de una solución, por ejemplo en etanol, sobre la (*)
superficie de partículas de un soporte inerte. Esto tiene la ventaja adicional de
facilitar una distribución más homogénea del etinilestradiol en la composición, la
 15 que de otro modo podría ser difícil de obtener debido a la incorporación del
etinilestradiol en cantidades extremadamente pequeñas. Si el etinilestradiol es
provisto en forma micronizada, tiene preferentemente la siguiente distribución del
tamaño de partículas determinada bajo el microscopio: 100 % de las partículas
tienen un diámetro $\leq 15,0 \mu\text{m}$, 99 % de las partículas tienen un diámetro $\leq 12,5$
 20 μm , 95 % de las partículas tienen un diámetro $\leq 10,0 \mu\text{m}$ y 50 % de las partículas
tienen un diámetro de $3,0 \mu\text{m}$. Además, ninguna partícula es mayor que $20 \mu\text{m}$, y
 ≤ 10 partículas tienen un diámetro $\geq 15 \mu\text{m}$ y $\leq 20 \mu\text{m}$.

Para obtener una velocidad de disolución más rápida, es preferido incluir
soportes o excipientes que actúan para promover la disolución de ambas
 25 sustancias activas. Ejemplos de tales soportes y excipientes incluyen sustancias (*)
que son fácilmente solubles en agua, tales como derivados de celulosa,

Veloc. de soluc. $\Rightarrow$ Biodisp.

carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón gelificado, gelatina o polivinilpirrolidona. En particular, parece que la polivinilpirrolidona puede ser particularmente útil para promover la disolución.

La composición de la invención comprende preferentemente drospirenona
5 en una cantidad correspondiente a una dosis diaria de desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 3,5 mg, en particular aproximadamente 3 mg. La cantidad de etinilestradiol corresponde preferentemente a una dosis diaria de desde aproximadamente 0,015 mg a aproximadamente 0,04 mg, en particular desde aproximadamente 0,015 mg a aproximadamente 0,03 mg. Más en
10 particular, la presente composición comprende una cantidad de drospirenona correspondiente a una dosis diaria de desde aproximadamente 3,0 a aproximadamente 3,5 mg y de etinilestradiol en una cantidad correspondiente a desde aproximadamente 0,015 a aproximadamente 0,03 mg.

Se encontró que, además de su capacidad para inhibir la ovulación, la
15 composición de la invención posee propiedades anti-androgénicas pronunciadas, por lo cual puede ser usada en la prevención o el tratamiento de trastornos inducidos por andrógenos, en particular acné. Tal uso puede ser independiente del o concomitante con el uso como un anticonceptivo revelado previamente. Además, debido a que la drospirenona es un antagonista de la aldosterona, tiene
20 propiedades diuréticas y es adecuada, por lo tanto, para contrarrestar las propiedades de retención de agua del etinilestradiol.

En una realización particular, la invención se refiere a una preparación farmacéutica que consiste de un número de unidades de dosificación diaria colocadas en una unidad de empaque, empaquetadas separadamente y
25 separables individualmente, y que son provistas para la administración oral durante un período de al menos 21 días consecutivos, en donde cada una de

dichas unidades de dosificación diaria comprende una combinación de drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg.

5 En una realización, la preparación comprende además 7 ó menos de dichas unidades de dosificación diaria que no contienen agente activo. Alternativamente, es posible incluir en el régimen de dosificación un período de 7 días o menor durante el cual no se ingieren unidades de dosificación. Por razones de mayor facilidad, sin embargo, puede ser preferible incluir en la preparación un número
10 apropiado de placebos, en cuyo caso el número total de unidades de dosificación diaria en la preparación es al menos 28. La inclusión de los placebos, o los días sin toma de píldora, provocarán luego el sangrado por discontinuación.

La preparación puede ser una composición de una fase, es decir, una preparación en la cual las cantidades de cada agente activo permanecen
15 constantes durante todo el período de al menos 21 días, o las cantidades de uno o ambos agentes activos pueden variar durante el período de al menos 21 días para generar una preparación de fase múltiple, por ejemplo, una preparación de 2 ó 3 fases, sustancialmente como revelado en, por ejemplo, EP 148 724. En el caso de una preparación de fase múltiple, puede ser posible incluir, en vez de
20 etinilestradiol, un estrógeno natural, tal como estradiol, por ejemplo en una cantidad de desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 4 mg por día.

En realizaciones adecuadas de la presente preparación, el número de unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol puede ser 21, 22, 23 ó 24, y el número de unidades de
25 dosificación diaria que no contienen agente activo puede ser, luego, 7, 6, 5 ó 4, según el caso. En otra realización de la presente preparación, el número de

unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol es 28, ó un múltiplo de 28, tal como 2-4, en particular 2 ó 3, veces 28.

En una realización alternativa, la invención se refiere a una preparación anticonceptiva que consiste de un número de unidades de dosificación diaria colocadas en una unidad de empaque, empaquetadas separadamente y separables individualmente, y provistas para la administración oral durante un período de al menos 28 días consecutivos, en donde al menos 21 de dichas unidades de dosificación diaria comprenden una combinación de drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg, y en donde 7 ó menos de dichas unidades de dosificación diaria contienen sólo etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg.

Al incluirse un número apropiado de unidades de dosificación que comprenden sólo etinilestradiol, pueden obtenerse una alta confiabilidad anticonceptiva, un bajo desarrollo folicular y un control satisfactorio del ciclo con poco o ningún sangrado intermenstrual.

También en este caso, la preparación puede ser una en la cual las cantidades de cada agente activo permanecen constantes durante el período total de al menos 21 días (es decir, una preparación de 2 fases), o las cantidades de uno o ambos agentes activos pueden ser variadas durante el período de al menos 21 días para generar una preparación de fase múltiple, por ejemplo, una preparación de 3 ó 4 fases, sustancialmente según lo revelado en, por ejemplo, EP 148 724. En el caso de una preparación de fase múltiple, puede ser posible incluir, en vez de etinilestradiol, un estrógeno natural tal como estradiol, por

-10-

ejemplo en una cantidad de desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 4 mg por día.

En realizaciones adecuadas de la presente preparación, el número de unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol puede ser 21, 22, 23 ó 24, y el número de unidades de dosificación diaria que contienen solamente etinilestradiol puede ser, luego, 7, 6, 5 ó 4, según el caso.

En una realización del presente método para inhibir la ovulación, el método comprende administrar, a cada mamífero, en cada día de al menos 21 días consecutivos, una unidad de dosificación diaria que comprende una combinación de drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg, seguido por administrar, en cada día de 7 ó menos días consecutivos, una unidad de dosificación diaria que no contiene agente activo o, alternativamente, administrar ninguna unidad de dosificación durante 7 días ó menos.

En realizaciones adecuadas de este método, las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol pueden ser administradas durante 21, 22, 23 ó 24 días consecutivos, y las unidades de dosificación diaria que no contienen agente activo pueden ser administradas, luego, durante 7, 6, 5 ó 4 días consecutivos, según lo apropiado. Además, las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol pueden ser administradas durante 28 días consecutivos. En una variante de esta realización, las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol son administradas durante 2-4, preferentemente 2 ó 3, veces 28 días consecutivos, seguido por la administración

de las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol durante 21, 22, 23 ó 24 días consecutivos, y subsecuentemente por la administración de las unidades de dosificación diaria que no contienen agente activo, o la administración de ninguna unidad de dosificación diaria, durante 7, 6, 5 ó 4 días consecutivos.

Alternativamente, el presente método comprende administrar, en cada día de al menos 21 días consecutivos, una unidad de dosificación diaria que comprende una combinación de drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg, seguido por administrar, en cada día de 7 ó menos días consecutivos, una unidad de dosificación diaria que contiene sólo etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg.

En este método alternativo, las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol pueden ser administradas adecuadamente durante 21, 22, 23 ó 24 días consecutivos, y luego las unidades de dosificación diaria que comprenden sólo etinilestradiol pueden ser administradas durante 7, 6, 5 ó 4 días consecutivos, según lo apropiado. En una realización adicional del método, las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol son administradas durante 2-4, preferentemente 2 ó 3, veces 28 días consecutivos, seguido por la administración de las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol durante 21 días consecutivos y la administración subsecuente de las unidades de dosificación diaria que comprenden sólo etinilestradiol durante 7 días consecutivos.

Para el uso de acuerdo con la invención, la preparación farmacéutica

puede estar adecuadamente en la forma de un número de unidades de dosificación diaria colocadas en un empaque, empaquetadas separadamente y separables individualmente, y que son provistas para la administración oral durante un período de al menos 21 días consecutivos, comprendiendo cada una de dichas unidades de dosificación diaria una combinación de drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg.

Según lo indicado precedentemente, la preparación puede comprender además 7 ó menos unidades de dosificación diaria que no contienen ingrediente activo (o puede contener 7 ó menos "lugares" vacíos, por ejemplo en la forma de blisters vacíos en un empaque de blister, marcando los días en los cuales no se administran unidades de dosificación diaria).

Alternativamente, la preparación farmacéutica puede estar en la forma de un número de unidades de dosificación diaria colocadas en una unidad de empaque, empaquetadas separadamente y separables individualmente, y que son provistas para la administración oral durante un período de al menos 28 días consecutivos, en donde al menos 21 de dichas unidades de dosificación diaria comprenden cada una una combinación de drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg, comprendiendo dicho empaque además 7 ó menos unidades de dosificación diaria que comprenden sólo etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg.

La composición de la invención puede ser formulada de cualquier modo conocido por el arte farmacéutico. En particular, según lo arriba indicado, la

composición puede ser formulada por un método que comprende proveer, en dicha forma de dosificación unitaria, drospirenona y, si deseado, etinilestradiol, en forma micronizada, o en forma pulverizada de una solución sobre partículas de un soporte inerte mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

5 que promueve la disolución de la drospirenona y del etinilestradiol, de modo de promover una rápida disolución de la drospirenona y, preferentemente, del etinilestradiol administrados oralmente. Ejemplos de excipientes adecuados incluyen rellenos, por ejemplo azúcares tales como lactosa, glucosa o sacarosa, alcoholes de azúcares tales como manitol, sorbitol o xilitol, almidón tal como

10 almidón de trigo, maíz o papa, almidón modificado o glicolato de almidón sódico, lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, sílice coloidal o ácido esteárico, y ligantes tales como polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa o gelatina, para preparar formas de dosificación orales tales como

15 tabletas, píldoras o cápsulas.

Las tabletas pueden ser recubiertas convenientemente con un agente adecuado para formar película, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o etilcelulosa, al cual puede agregarse opcionalmente un excipiente adecuado, por ejemplo, un ablandador tal como glicerol, propilenglicol,

20 ftalato de dietilo o triacetato de glicerol, un relleno tal como sacarosa, sorbitol, xilitol, glucosa o lactosa, un colorante tal como hidróxido de titanio, etcétera.

La presente composición también puede ser formulada en forma líquida, por ejemplo como una solución, suspensión o emulsión, conjuntamente con diluyentes o excipientes convencionales de un modo conocido de por sí en el arte

25 farmacéutico.

Una unidad de empaque que comprende las unidades de dosificación diaria

arriba descritas puede ser preparada de un modo análogo al de preparar otros anticonceptivos orales. La unidad de empaque puede ser, por ejemplo, un empaque blister convencional o cualquier otra forma conocida para este propósito, por ejemplo un empaque que comprende el número apropiado de unidades de dosificación (en este caso al menos 21, o para aplicaciones particulares, 28 o múltiplos de 28) en un empaque blister sellado con un refuerzo de cartulina, cartón, folia o plástico y encerrado en una cubierta adecuada. Cada contenedor de blister puede estar numerado convenientemente o marcado de otro modo, por ejemplo comenzando con la primera de las al menos 21 unidades de dosificación que contienen la combinación de drospirenona y etinilestradiol, seguido opcionalmente por 7 ó menos blisters vacíos o por las 7 ó menos unidades de dosificación que no contienen agente activo o que sólo contienen etinilestradiol (si bien la numeración también puede iniciarse con la primera de las 7 ó menos unidades de dosificación que sólo contienen etinilestradiol).

También se contempla que la presente composición puede estar en la forma de una formulación parenteral tal como un implante subcutáneo o una formulación transdermal. Para preparar implantes, los agentes activos pueden ser formulados convenientemente conjuntamente con uno o más polímeros, los que son erosionados o degradados gradualmente durante el uso, por ejemplo polímeros de silicona, etilenvinilacetato, polietileno o polipropileno.

En cuanto a formulaciones transdermales, éstas pueden ser preparadas en la forma de matrices o membranas o como formulaciones fluidas o viscosas en aceite o hidrogeles. Para parches transdermales, debe incluirse un adhesivo compatible con la piel, tal como poliacrilato, un adhesivo de silicona o poliisobutileno, como así también una folia hecha de, por ejemplo, polietileno, polipropileno, etilenvinilacetato, polivinilcloruro, polivinilidencloruro, o poliéster, y

una folia removible de protección hecha de, por ejemplo, poliéster o papel recubiertos con silicona o un fluoropolímero. Para la preparación de soluciones o geles transdermales, pueden usarse agua o solventes orgánicos o mezclas de los mismos. Los geles transdermales pueden contener además uno o más agentes de gelificación o espesantes adecuados, tales como silicona, tragacanto, almidón o derivados de almidón, celulosa o derivados de celulosa o ácidos poliacrílicos o derivados de los mismos. Las formulaciones transdermales también pueden contener adecuadamente una o más sustancias que aumentan la absorción a través de la piel, tales como sales biliares o derivados de las mismas y/o fosfolípidos. Formulaciones transdermales adecuadas pueden ser preparadas, por ejemplo, de un modo análogo al descrito en WO 94/04157 para 3-cetodesogestrel. Alternativamente, formulaciones transdermales pueden ser preparadas de acuerdo con un método revelado en, por ejemplo, BW Barry, "Dermatological Formulations, Percutaneous Absorption", Marcel Dekker Inc., New York – Basel, 1983, o YW Chien, "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker Inc., New York – Basel, 1987.

La presente invención es descrita con mayor detalle en los ejemplos siguientes que de ningún modo tienen la intención de limitar el alcance de la invención reivindicada.

PARTE EXPERIMENTAL

Ejemplo 1

Preparación de tabletas que contienen drospirenona y etinilestradiol

Se prepararon núcleos de tabletas de la siguiente composición

drospirenona micronizada	3,00 mg
etinilestradiol micronizado	0,03 mg
lactosa monohidrato	48,17 mg

almidón de maíz	14,40 mg
almidón modificado	9,60 mg
polivinilpirrolidona 25.000	4,00 mg
estearato de magnesio	0,80 mg

cargando un granulador de lecho fluido con 31,68 kg de almidón de maíz, 21,12 kg de almidón modificado, 6,60 kg de drospirenona micronizada, 0,066 kg de etinilestradiol micronizado y 105,974 kg de lactosa monohidrato y poniendo el lecho fluido en marcha. Sobre el lecho fluido se pulverizó continuamente una
5 solución acuosa de 8,80 kg de polivinilpirrolidona 25.000 en 46,20 kg de agua purificada, secando por el calentamiento de la corriente de aire del lecho fluido. Hacia el final del proceso, 1,76 kg de estearato de magnesio fueron aspirados al granulador y mezclados con los gránulos, manteniendo el lecho fluido en marcha. El granulado resultante fue comprimido a núcleos de tabletas por compresión,
10 usando una compresora rotatoria para tabletas.

2,22464 kg de hidroxipropilmetilcelulosa y 0,44528 kg de macrogol 6000 se disolvieron en 14,67 kg de agua purificada. 0,44528 kg de talco, 1,22430 kg de dióxido de titanio y 0,06050 kg de pigmento de óxido férrico fueron suspendidos con agitación en 10,26 kg de agua purificada y homogeneizados. La solución y la
15 suspensión se reunieron y se usaron para recubrir los núcleos de las tabletas por aplicación continua de la suspensión de recubrimiento en un aparato de recubrimiento.

Ejemplo 2

Disolución de drospirenona de tabletas

20 La velocidad de disolución de la drospirenona de las tabletas preparadas en el Ejemplo 1 fue determinada por el método de paletas USP XXIII (USP XXIII Paddle Method) usando un aparato para ensayo de disolución USP 2 (USP

Dissolution Test Apparatus 2), que incluye 6 recipientes de vidrio cubiertos y 6 paletas. Las tabletas fueron colocadas en 900 ml de agua a una temperatura de 37°C ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) y agitadas a 50 rpm.

Los resultados pueden observarse en las Figuras 1, 2 y 4. En la Figura 1 se observa que la partida con la numeración V8 que contiene drospirenona macrocristalina (pero que de otro modo contiene tabletas idénticas a las preparadas en el Ejemplo 1) exhibió una velocidad de disolución extremadamente baja de drospirenona, mientras que todas las partidas que contienen drospirenona micronizada exhibieron una velocidad de disolución mayor del 70 % dentro de 30 minutos.

La Figura 2 y la Figura 4 muestran los resultados de la disolución de drospirenona de núcleos de tabletas y tabletas recubiertas con película, respectivamente. En ambos casos, más del 70 % del agente activo es disuelto dentro de 30 minutos. Por lo tanto, el recubrimiento con película no influyó significativamente en la velocidad de disolución.

Ejemplo 3

Velocidad de disolución de etinilestradiol de tabletas in vitro

Se determinó la velocidad de disolución de etinilestradiol de tabletas preparadas según lo descrito en el Ejemplo 1, usando el método de paletas USP descrito en el Ejemplo 2 para drospirenona. Los resultados representados en las Figuras 3 y 5 muestran las velocidades de disolución de núcleos de tabletas y tabletas recubiertas con película, respectivamente. En ambos casos, más del 70 % del agente activo fue disuelto dentro de 30 minutos. Por lo tanto, el recubrimiento con película no influyó significativamente sobre la velocidad de disolución.

Ejemplo 4

Biodisponibilidad de drospirenona y etinilestradiol de tabletas que contienen 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etinilestradiol

42 mujeres saludables de entre 18 y 35 años de edad fueron incluidas en un estudio cruzado de etiqueta abierta después de haber obtenido su
5 consentimiento por escrito. El propósito del estudio era investigar la biodisponibilidad relativa de drospirenona y etinilestradiol de una formulación de tabletas que contiene 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etinilestradiol, en comparación con una suspensión oral que contiene 6 mg de drospirenona y 0,06 mg de etinilestradiol por frasco ampolla.

10 Se determinó la biodisponibilidad, usando como parámetros las concentraciones en suero de cada agente activo. En comparación con la suspensión oral, la biodisponibilidad relativa de drospirenona y etinilestradiol de las tabletas es 107% y 117%, respectivamente. Por lo tanto, se concluyó que ambos, drospirenona y etinilestradiol, son liberados completamente de las tabletas
15 *in vivo.*

Se determinó en dos estudios que la biodisponibilidad absoluta de drospirenona era 76 % $\pm$ 13 % después de la administración de 2 mg de drospirenona a 8 mujeres jóvenes saludables, y 85 % $\pm$ 24 % después de la administración oral de una suspensión microcristalina que contiene 3,13 mg de
20 drospirenona a 6 mujeres postmenopáusicas.

La biodisponibilidad oral de etinilestradiol fue determinada en varios estudios, y en la literatura se informaron valores promedios de 36 % a 59 %, indicando un efecto durante el primer pasaje.

Ejemplo 5

25 *Eficacia anticonceptiva de formulaciones que contienen drospirenona y etinilestradiol*

Un ensayo de etiqueta abierta, aleatorizado, con 52 mujeres voluntarias de 20-35 años de edad, cuyo consentimiento por escrito había sido obtenido, incluyó 1 ciclo de pretratamiento, 3 ciclos de tratamiento con 2 tabletas diferentes que contenían 2 mg y 3 mg de drospirenona, respectivamente, pero que por lo demás correspondían a las tabletas preparadas en el Ejemplo 1, y una fase de seguimiento. El tratamiento fue precedido por una fase de lavado de 1 mes.

En tiempos definidos se investigaron parámetros centrales y periféricos seleccionados: LH (hormona luteinizante), FSH (hormona estimulante folicular), 17b-estradiol, progesterona, ensayo cervical, "spinnbarkeit" (N. del T.: ensayo para determinar el tiempo de ovulación por la espesura de la mucosa cervical), ensayo "fern" (N. del T.: ensayo de cristalizabilidad de la mucosa cervical). La función ovárica fue controlada por ultrasonido. Además se examinaron SHBG (globulina ligante de la hormona sexual), CBG (globulina de corticosteroides), prolactina, testosterona total, androstendiona, DHEA-S (dihidroepiandrosterona sulfato) y parámetros metabólicos seleccionados (glucosa, triglicéridos, colesterol, HDL (lipoproteína de alta densidad), LDL (lipoproteína de baja densidad) en suero). Se documentó la presión sanguínea, velocidad cardíaca, peso corporal y control del ciclo.

Los resultados de los estudios demostraron que ambos, LH y FSH, fueron suprimidas nítidamente con ambas preparaciones de ensayo. Por lo tanto, la secreción de estradiol y progesterona se redujo grandemente durante los 3 ciclos de tratamiento, con excepción de 3 voluntarias que recibieron la preparación de 2 mg de drospirenona. Este resultado fue confirmado en principio por los exámenes complementarios de ultrasonido. En varios casos se produjo maduración folicular con ambas preparaciones de ensayo. Si bien con la preparación que contiene 2 mg de drospirenona se diagnosticaron 3 ovulaciones (1 ovulación fue descrita

como "equivocada" y la otra como un "error en la toma de tabletas"), estadísticamente no se demostraron diferencias ($p > 0,05$) entre las dos preparaciones de ensayo con respecto a las hormonas LH, FSH, estradiol y progesterona, y el parámetro "ovulación" durante los ciclos de tratamiento. En cuanto a las hormonas, la función cervical fue grandemente limitada y la "spinnbarkeit" y la cristalizabilidad de la mucosa cervical fueron grandemente reducidas con ambas preparaciones de ensayo. La prolactina aumentó mínimamente y SHBG y CBG aumentaron nítidamente con ambas preparaciones. Los niveles de triglicéridos y HDL aumentaron con ambas preparaciones de ensayo, mientras que los niveles de LDL disminuyeron. El colesterol total generalmente no se modificó en ambos grupos de ensayo. La tolerancia a glucosa oral quedó virtualmente sin modificación o disminuyó ligeramente. Testosterona, androstendiona y DHEA-S disminuyeron mínimamente.

La tolerancia subjetiva y objetiva fue buena con ambos tratamientos. Esto también fue el caso para el control del ciclo, con excepción del primer ciclo con 2 mg de drospirenona. La presión sanguínea, la velocidad cardíaca y el peso corporal permanecieron constantes en la mayoría de los casos o mostraron una ligera tendencia a la disminución.

Después de un tratamiento de 3 meses se llegó a la conclusión siguiente:

Las dos preparaciones de ensayo eran igualmente buenas con respecto a la tolerancia subjetiva y objetiva.

Con ninguna preparación se observaron efectos metabólicos negativos. El HDL fue influenciado en forma positiva en el sentido de un aumento.

Los resultados confirmaron los resultados de estudios anteriores que la preparación de 2 mg de drospirenona estaba en la región umbral de la inhibición de la ovulación, mientras que la preparación de 3 mg de drospirenona tenía un

-21-

efecto de inhibición de ovulación demostrable en todos los casos examinados.

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito y determinado la naturaleza y el alcance de la presente invención y la manera que la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara que lo que se reivindica como invención y de propiedad exclusiva, es:

- 5 1. Una composición farmacéutica, caracterizada por comprender, como un primer agente activo, 6b, 7b; 15b, 16b-dimetilen-3-oxo-17a-pregn-4-en-21, 17-carbolactona (drospirenona) en una cantidad correspondiente a una dosis diaria, a ser administrada con la composición, de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg, y, como un segundo agente activo, 17a-etinilestradiol
10 (etinilestradiol) en una cantidad correspondiente a una dosis diaria de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg, conjuntamente con uno o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la drospirenona está en forma micronizada o pulverizada de una solución
15 sobre partículas de un soporte inerte.
3. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada por comprender drospirenona en una cantidad correspondiente a una dosis diaria de desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 3,5 mg, en particular aproximadamente 3 mg.
- 20 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el etinilestradiol está en forma micronizada o pulverizada de una solución sobre partículas de un soporte inerte.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 4, caracterizada por comprender etinilestradiol en una cantidad correspondiente a una dosis diaria
25 de desde aproximadamente 0,015 mg a aproximadamente 0,04 mg, en particular desde aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 0,03 mg.

6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por comprender una cantidad de drospirenona correspondiente a una dosis diaria de desde aproximadamente 3,0 a aproximadamente 3,5 mg y etinilestradiol en una cantidad correspondiente de
5 desde aproximadamente 0,015 a aproximadamente 0,03 mg, en particular por comprender una cantidad de drospirenona correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 3,0 mg y etinilestradiol en una cantidad correspondiente a una dosis diaria de 0,03 mg.

7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones
10 precedentes, caracterizada porque el soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable es seleccionado para promover una disolución rápida del primero y del segundo agente.

8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque al menos 70 % de la primera y segunda
15 sustancia activa son liberadas dentro de 30 minutos desde la administración de la misma.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque al menos 80 % del primero y segundo agente activo son liberados dentro de 20 minutos de la administración de la misma.

20 10. Una preparación farmacéutica, caracterizada por consistir de un número de unidades de dosificación diaria colocadas en una unidad de empaque, empaquetadas separadamente y separables individualmente, y provistas para la administración oral durante un período de 21 días consecutivos, comprendiendo dichas unidades de dosificación diaria una combinación de drospirenona en una
25 cantidad de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 a

aproximadamente 0,05 mg.

11. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada por comprender adicionalmente 7 ó menos unidades de dosificación diaria que no contienen agente activo, provistas para la administración oral subsecuente al período de al menos 21 días consecutivos, siendo el número total de unidades de dosificación diaria al menos 28.

12. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 10 ó 11, caracterizada porque el número de unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol es 21, 22, 23 ó 24, y porque el número de unidades de dosificación diaria que no contienen agente activo es 7, 6, 5 ó 4.

13. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque el número de unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol es 28, ó un múltiplo de 28 tal como 2-4, en particular 2 ó 3, veces 28.

14. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada por comprender adicionalmente un número de unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol de 21, 22, 23 ó 24, y un número de unidades de dosificación diaria que no contienen agente activo de 7, 6, 5 ó 4.

15. Una preparación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-14, caracterizada porque las al menos 21 unidades de dosificación diaria comprenden drospirenona y etinilestradiol en forma micronizada o pulverizada de una solución sobre partículas de un soporte inerte.

16. Una preparación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-15, caracterizada porque las al menos 21 unidades de dosificación diaria

comprenden drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 3,5 mg, en particular aproximadamente 3 mg, y etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,015 mg a aproximadamente 0,04 mg, en particular de desde aproximadamente 0,015 mg a aproximadamente 0,03 mg.

17. Una preparación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-16, caracterizada porque las al menos 21 unidades de dosificación diaria comprenden drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 3,0 a aproximadamente 3,5 mg y etinilestradiol en una cantidad correspondiente a desde aproximadamente 0,015 a aproximadamente 0,03 mg.

18. Una preparación farmacéutica caracterizada por consistir de un número de unidades de dosificación diaria colocadas en una unidad de empaque, empaquetadas separadamente y separables individualmente, y provistas para la administración oral durante un período de al menos 28 días consecutivos, en donde al menos 21 de dichas unidades de dosificación diaria comprenden una combinación de drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg, y en donde 7 ó menos de dichas unidades de dosificación diaria contienen sólo etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg.

19. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizada porque el número de unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol es 21, 22, 23 ó 24, y porque el número de unidades de dosificación diaria que comprenden sólo etinilestradiol es 7, 6, 5 ó 4.

20. Una preparación de acuerdo con las reivindicaciones 18 ó 19,

caracterizada porque las al menos 21 unidades de dosificación diaria comprenden drospirenona y etinilestradiol en forma micronizada o pulverizada de una solución sobre partículas de un soporte inerte.

21. Una preparación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-
5 20, caracterizada porque las al menos 21 unidades de dosificación diaria comprenden drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 3,5 mg, en particular aproximadamente 3 mg, y etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,015 mg a aproximadamente 0,04 mg, en particular desde aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 0,03 mg.

10 22. Una preparación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-21, caracterizada porque las al menos 21 unidades de dosificación diaria comprenden drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 3,0 a aproximadamente 3,5 mg y etinilestradiol en una cantidad correspondiente a desde aproximadamente 0,015 a aproximadamente 0,03 mg.

15 23. Un método para inhibir ovulación en un mamífero, en particular en un humano, caracterizado por comprender administrar, a dicho mamífero, drospirenona en una cantidad en la gama de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg por día, conjuntamente con etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg por día, siendo
20 dichas cantidades efectivas para inhibir ovulación en dicho mamífero.

24. Un método de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque dicha cantidad de drospirenona está en la gama de desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 3,5 mg, en particular aproximadamente 3 mg de drospirenona por día.

25 25. Un método de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque la cantidad de etinilestradiol es de desde aproximadamente 0,015 mg a

aproximadamente 0,04 mg, en particular desde aproximadamente 0,015 a aproximadamente 0,03 mg por día.

26. Un método para prevenir o tratar trastornos inducidos por andrógenos en un mamífero hembra, en particular una mujer humana, caracterizado por comprender administrar, a dicho mamífero, una cantidad de drospirenona en la gama de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg por día, conjuntamente con una cantidad de etinilestradiol de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg por día, siendo dichas cantidades efectivas para prevenir o tratar trastornos inducidos por andrógenos en dicho mamífero.

10 27. Un método de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado porque el trastorno inducido por andrógeno es acné.

28. Un método para inhibir ovulación en un mamífero, en particular un humano, caracterizado por comprender administrar, a dicho mamífero, en cada día de al menos 21 días consecutivos, una unidad de dosificación diaria que comprende una combinación de drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg, seguido por administrar, en cada día de 7 ó menos días consecutivos, una unidad de dosificación diaria que no contiene agente activo, o administrar alternativamente ninguna unidad de dosificación diaria durante 7 ó menos días consecutivos.

29. Un método de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizado porque las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol son administradas durante 21, 22, 23 ó 24 días consecutivos, y porque ninguna unidad de dosificación diaria o unidades de dosificación diaria que no contienen agente activo son administradas durante 7, 6, 5 ó 4 días consecutivos.

30. Un método de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizado porque las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol son administradas durante 28 días consecutivos.

31. Un método de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizado porque
5 las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol son administradas durante 2-4, preferentemente 2 ó 3, veces 28 días consecutivos, seguido por la administración de las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol durante 21 días consecutivos y, subsecuentemente, por la
10 administración de las unidades de dosificación diaria que no contienen agente activo o, alternativamente, de ninguna unidad de dosificación diaria, durante 7 días consecutivos.

32. Un método para inhibir ovulación en un mamífero, en particular un humano, caracterizado por comprender administrar, a dicho mamífero, en cada
15 día de al menos 21 días consecutivos, una unidad de dosificación diaria que comprende una combinación de drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg, seguido por administrar, en cada día de 7 ó menos días consecutivos, una unidad de
20 dosificación diaria que contiene sólo etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg.

33. Un método de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado porque las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol son administradas durante 21, 22, 23 ó 24 días
25 consecutivos, y porque las unidades de dosificación diaria que sólo comprenden etinilestradiol son administradas durante 7, 6, 5 ó 4 días consecutivos.

34. Un método de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado porque las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol son administradas durante 2-4, preferentemente 2 ó 3, veces 28 días consecutivos, seguido por la administración de las unidades de dosificación diaria que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol durante 21 días consecutivos y, subsecuentemente, la administración de las unidades de dosificación diaria que comprenden sólo etinilestradiol durante 7 días consecutivos.

35. Un método para promover una disolución rápida de drospirenona de una forma de dosificación unitaria para administración oral, estando el método caracterizado por comprender proveer drospirenona, en dicha forma de dosificación unitaria, en forma micronizada, o pulverizada desde una solución sobre las partículas de un soporte inerte mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que promueven la disolución de la drospirenona.

36. Uso de drospirenona combinada con etinilestradiol, caracterizado porque dicho uso es para preparar una preparación farmacéutica para la inhibición de la ovulación en un mamífero, en particular un humano, comprendiendo la composición una cantidad de drospirenona correspondiente a una dosis diaria, provista por la administración de la composición, de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg, y comprendiendo la composición una cantidad de etinilestradiol correspondiente a una dosis diaria, provista por la administración de la composición, de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg.

37. Uso de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque la drospirenona está en forma micronizada, o pulverizada de una solución sobre partículas de un soporte inerte.

38. Uso de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque la

cantidad de drospirenona corresponde a una dosis diaria de desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 3,5 mg, en particular aproximadamente 3,0 mg.

39. Uso de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque la
5 cantidad de etinilestradiol corresponde a una dosis diaria de desde aproximadamente 0,015 mg a aproximadamente 0,04 mg, en particular de desde aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 0,03 mg.

40. Uso de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque el
etinilestradiol está en forma micronizada, o pulverizada de una solución sobre
10 partículas de un soporte inerte.

41. Uso de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque la
preparación farmacéutica preparada es para la prevención o el tratamiento de
trastornos inducidos por andrógenos en un mamífero hembra, en particular una
mujer humana.

15 42. Uso de acuerdo con la reivindicación 41, caracterizado porque el
trastorno inducido por andrógenos es acné.

43. Uso de una combinación de drospirenona y etinilestradiol, caracterizado
porque dicho uso es para preparar una preparación farmacéutica para la inhibición
de ovulación en un mamífero, en particular un humano, estando la preparación en
20 la forma de un número de unidades de dosificación diaria colocadas en un
empaquete, empaquetadas separadamente y separables individualmente, y
provistas para la administración oral durante un período de al menos 21 días
consecutivos, comprendiendo cada una de dichas unidades de dosificación diaria
una combinación de drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 2
25 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de desde
aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg.

44. Uso de acuerdo con la reivindicación 43, caracterizado porque la preparación comprende además 7 ó menos unidades de dosificación diaria que no contienen agente activo, siendo el número total de unidades de dosificación diaria al menos 28.

- 5 45. Uso de una combinación de drospirenona y etinilestradiol, caracterizado porque dicho uso es para preparar una preparación farmacéutica para la inhibición de ovulación en un mamífero, en particular un humano, estando la preparación en la forma de un número de unidades de dosificación diaria colocadas en un empaque, empaquetadas separadamente y separables individualmente, y
- 10 provistas para la administración oral durante un período de al menos 28 días consecutivos, en donde al menos 21 de dichas unidades de dosificación diaria comprenden cada una una combinación de drospirenona en una cantidad de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg,
- 15 comprendiendo dicha unidad de empaque además 7 ó menos unidades de dosificación diaria que comprenden sólo etinilestradiol en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg.

% DISUELTO DE LA CANTIDAD INDICADA EN LA ETIQUETA

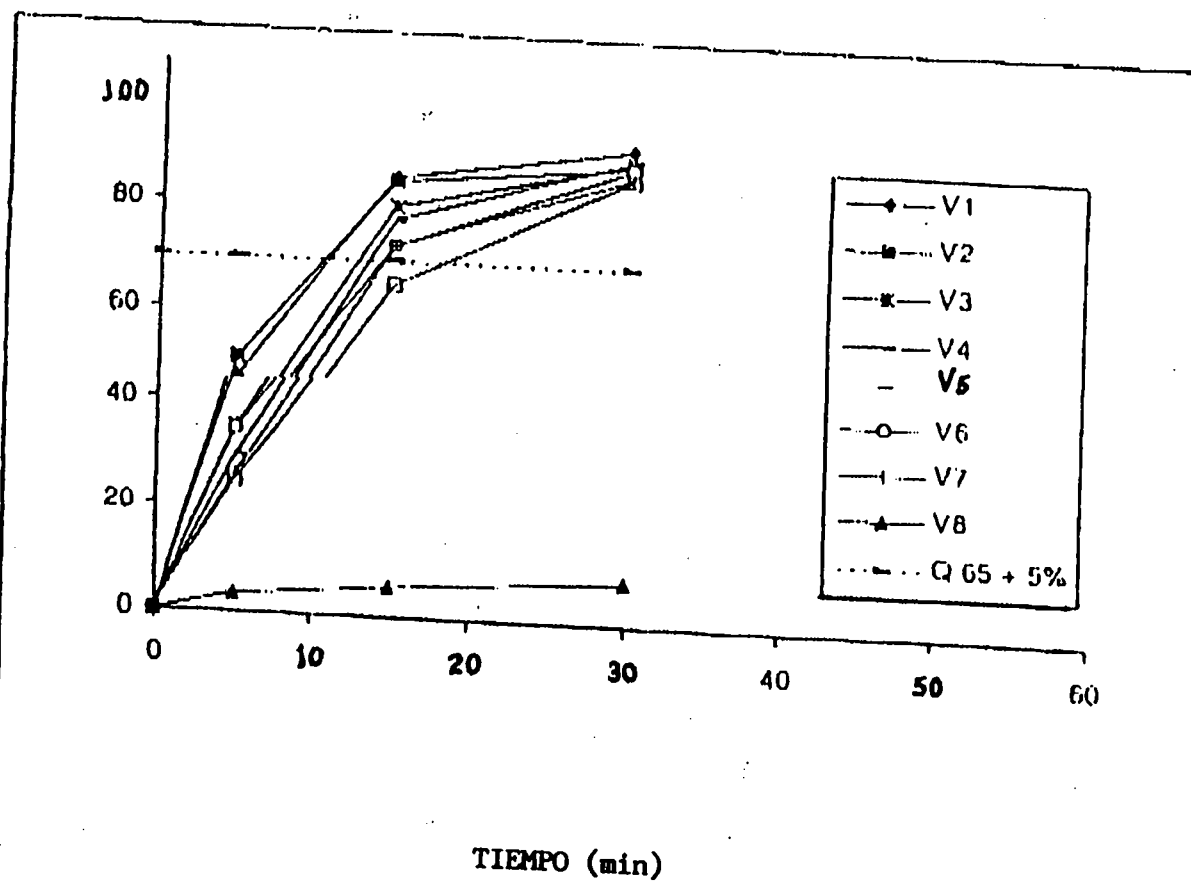


FIG. 1

FIG. 1

Z DISUELTO DE LA CANTIDAD INDICADA EN LA ETIQUETA

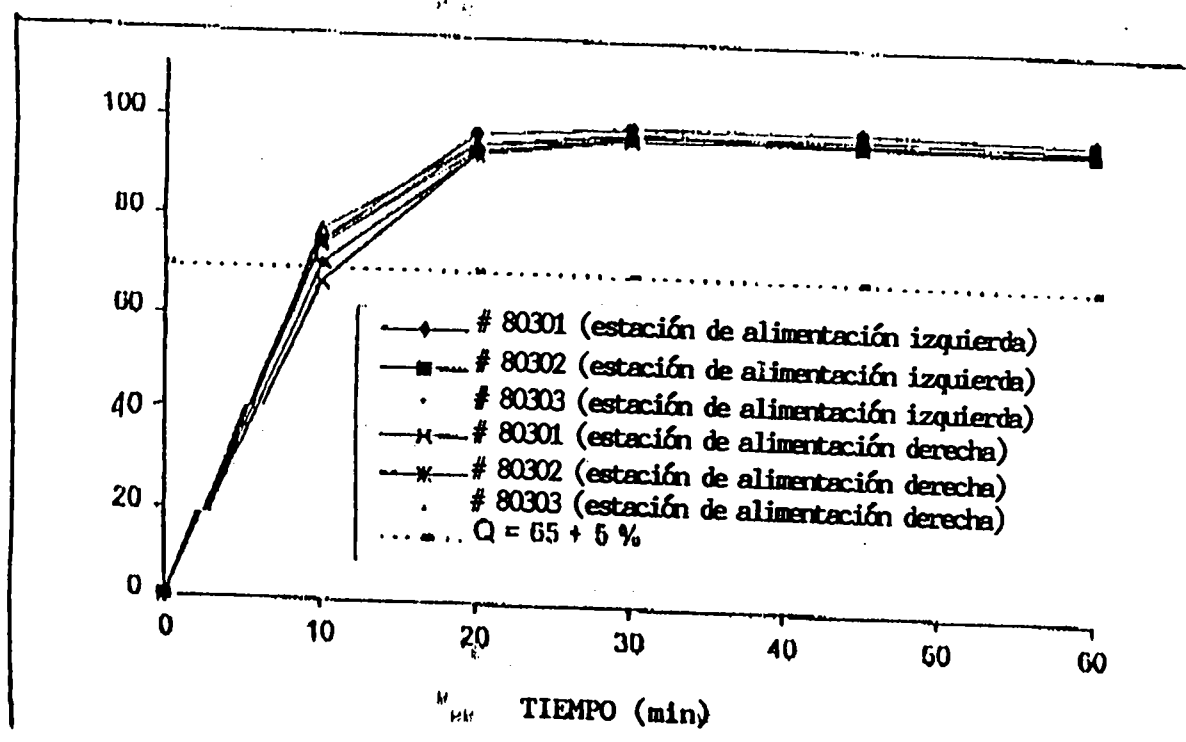


FIG. 2

FIG. 2

% DISUELTO DE LA CANTIDAD INDICADA EN LA ETIQUETA

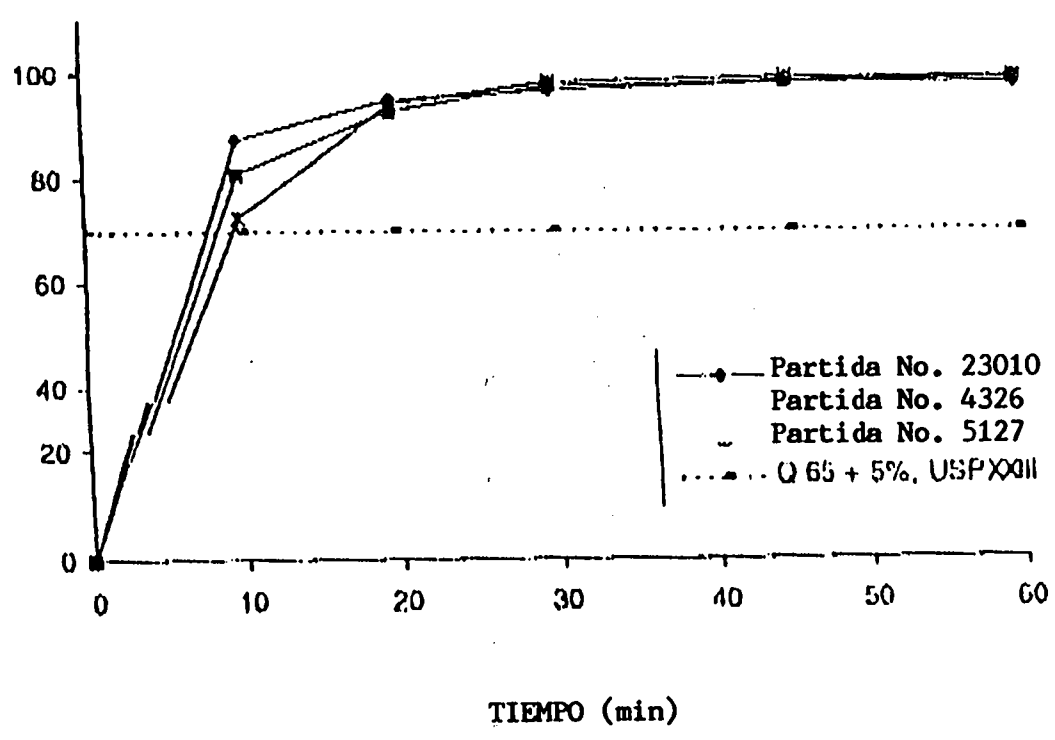


FIG. 3

FIG. 3

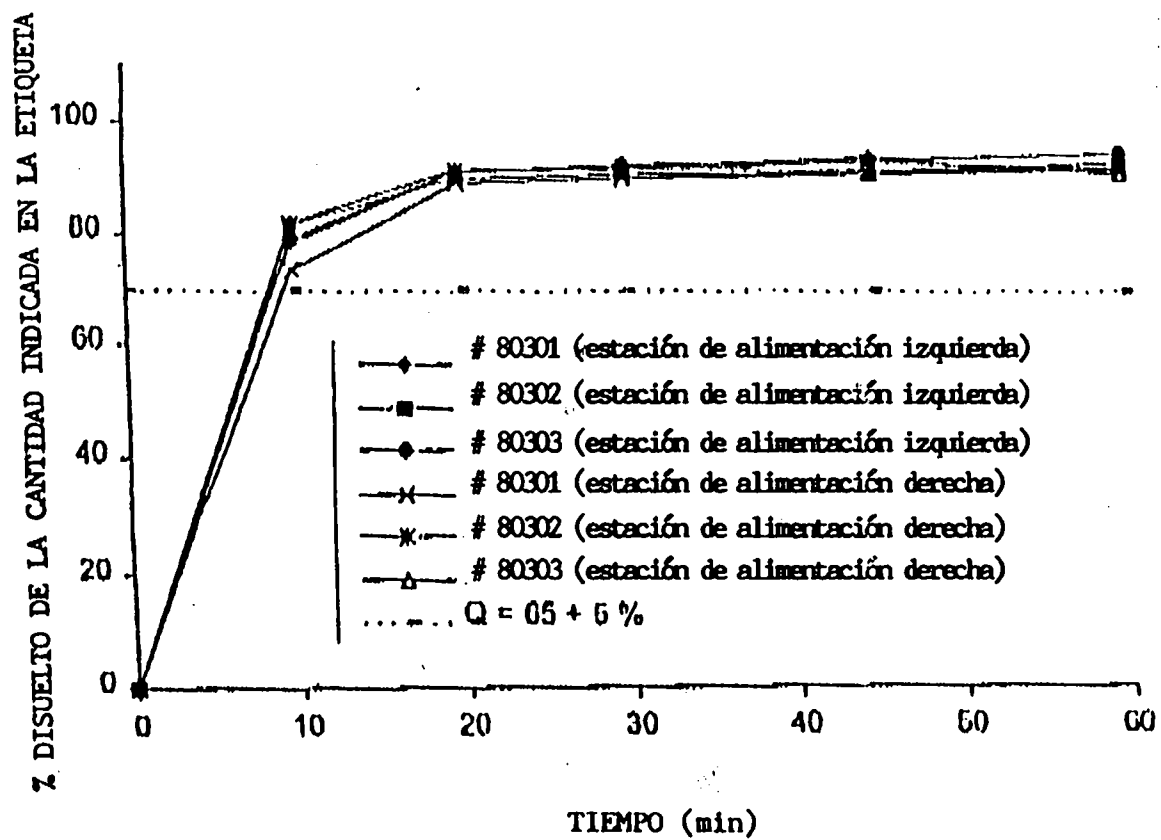


FIG. 4

FIG. 4

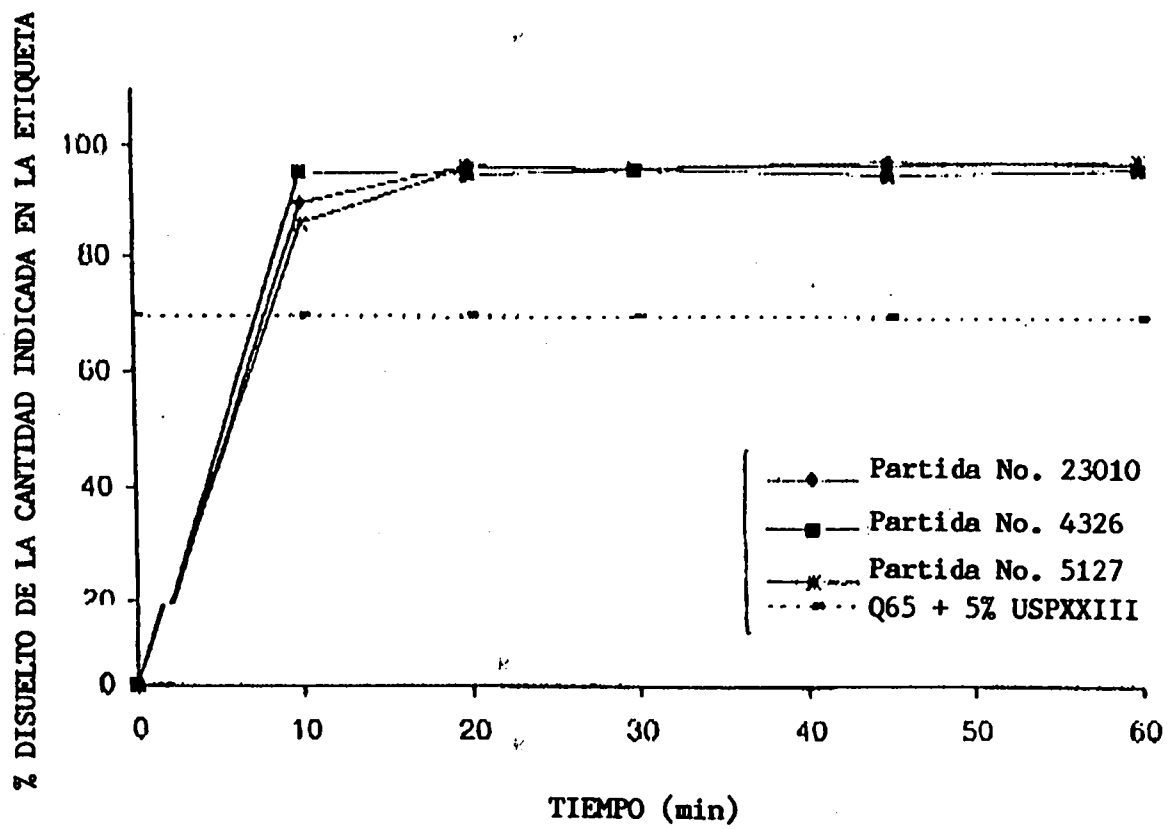


FIG. 5

FIG. 5

Nota:

Los folios 49 y 50, Extracto para
publicación, fueron retirados.
Abril 19/02

Nota

los folios

43-44 Tarjeta archivo propietarios
45-48 " " temática,

fueron retirados para archivar.

Noviembre 17, 2000

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante
 - Nombre e identificación del Inventor
 - Título o nombre de la Invención
 - Descripción
 - Reivindicaciones
 - Resumen
 - Comprobante de Pago
- [1]

[1]

[1]

[5]

[28]

[6]

[4]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
 - Nombre e identificación del inventor o diseñador
 - Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
 - Representación gráfica
 - Comprobante de pago
- []

[]

[]

[]

[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-65489

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [☐] **NO** [☒] **NO APLICABLE** [☐] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [☐] **NO** [☒] **NO APLICABLE** [☐] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [☒] **NO** [☐] **NO APLICABLE** [☐] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [☒] **NO** [☐] **EXTEMPORANEAMENTE** [☐] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [☐] **NO** [☒] **NO APLICABLE** [☐] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [☐] **NO** [☒] **NO APLICABLE** [☐] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [☐] **NO** [☒] **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [☐] **NO** [☒] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [☐] **NO** [☒] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 1° de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1806
00 065.489
A 61 K 31/565

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones.
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Noviembre 17, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-65489

AUTO 3114

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los

21 NOV. 2000.

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C.,

23 NOV 2000

Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022