

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05130115 00000004 Folios: 27
Fecha (MM): 2006-03-08 17:11:33
Trámite : 002 PATENTES 1 REGISTRO/ 329 COMPLETA
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

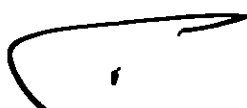
Señor Jefe
División de Signos Distintivos
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Expediente : No. 05 130115
Referencia : Solicitud del registro de la Patente de Invención denominada "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN UNA COMBINACIÓN DE DROSPIRENONA, ETINILESTRADIOL Y UN AGENTE SURFACTANTE ADECUADO QUE PRESENTA UNA HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN ASEGURADA PARA LA DROGA NO MICRONIZADA, PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN Y USO DE ESTA COMPOSICIÓN PARA PREPARAR UN MEDICAMENTO"

Solicitante : **GADOR S.A.**

I COMPLEMENTO DE DOCUMENTOS

1. **JORGE E. VERA VARGAS**, estoy anexando los siguientes originales debidamente apostillados.
 - a) Documento de cesión de derechos patrimoniales de los Inventores **GUSTAVO ALEJANDRO ANDRADE Y CARLOS DANIEL ZANETTI**, a la sociedad **GADOR S.A.**
 - b) Certificado expedido por el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial de la república de Argentina, relacionada con la prioridad reivindicada.


JORGE E. VERA VARGAS
CC. No.17.150.455
T.P. 12.122

ASSIGNMENT

The undersigned Sr. Gustavo Alejandro Andrade and Dr. Carlos Daniel Zanetti with domicile at Darwin 429 Capital Federal hereby declares that have assigned and transferred to GADOR S.A., a corporation of Argentina, or to whom GADOR S.A. may in the future designate, in consideration of the payment by GADOR S.A. of valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, all rights and entitlements corresponding to the undersigned as first and true inventor/co-inventor, for the filing in Argentina or in any other country of the world, of the invention which is found and disclosed in 28/12/2004 Patent Application Number P040104928 titled "Solid pharmaceutical compositions containing a combination of Drospirenone, Ethinyl Estradiol and a suitable Surfactant Agent which shows an homogeneous content and a dissolution speed guaranteed for non-micronized drug, the procedure for the preparation of said composition and the use of this composition for the preparation of a medicament."




Signed in Buenos Aires at 24 February of 2005.

CESION DE DERECHOS.

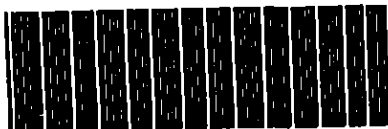
Los abajo firmantes Sr. Gustavo Alejandro Andrade y Dr. Carlos Daniel Zanetti con domicilio en Darwin 429 Capital Federal declaran por la presente que han cedido y transferido a GADOR S.A., una sociedad constituida de acuerdo a las leyes de la República Argentina, o a quien GADOR S.A. designe en el futuro, y en consideración del pago efectuado por GADOR S.A. por dicho concepto, lo que se reconoce haber percibido por la presente, todos los títulos y derechos que le corresponden como primeros y verdaderos inventores/co-inventores, para la presentación en la República Argentina o en cualquier otro país del mundo, de la invención que se encuentra y se describe en Solicitud de Patente Número P040104928, de 28/12/2004 titulado "Composiciones Farmacéuticas sólidas que comprenden una combinación de Drospirenona, Etinilestradiol y un Agente Surfactante adecuado que presenta una homogeneidad de contenido y velocidad de disolución asegurada para la droga no micronizada, procedimiento para preparar dicha composición y uso de esta composición para preparar un medicamento"




Firmado en Buenos Aires a los 24 de Febrero de 2005.

CECBA - LEY 484 CECBA
LEGALIZACION

060202046292



02/02/2005

\$20.00

11:24:00

Firma(s) certificada(s) en sello
F004533129 con anexo(s)
F000 338978 Ba. Aa. 24/02/2005

LUIS A. BERUTI
Escribano
Mat. 1634



LUIS A. F
Escrit
Maz

La(s) fotocopia(s)
que antecede(n) ha(n)
sido certificada(s) en
sello N° 1000055779

LUIS A. BERUTI
Escribano
Maz. 1834

Am. H. Beruti



30

ERUTI
MO
1534

F 001533129

1 Buenos Aires, 24 de Febrero de 2005 . En mi carácter de Escribano
2 Titular del Registro Notarial N° 63, de Capital Federal.
3 CERTIFICO: Que la/s FIRMAS que obra/n en el
4 documento que adjunto a esta foja, cuyo requerimiento de certificación de su/s
5 firma/s que se formaliza simultáneamente por ACTA número -179- del
6 LIBRO número DIECISIETE , es/son puesta/s en mi presencia por la/s persona/s
7 cuyo/s nombre/s y documento/s de identidad se menciona/n a continuación y de
8 cuyo conocimiento doy fe. Declaran actuar por sí. -El documento cu
9 yas firmas se certifican de Gustavo Alejandro ANDRADE.-
10 DNI 21.710.117y de Carlos Daniel ZANETTI.-DNI 7.823.360,-
11 consiste en Cesión de Derechos.-Lleva Anexo N° T000338478 -

LUIS A. BERUTI
Escribano
Mat. 1534

[Handwritten signature]



F 001533129

La(s) fotocopia(s)
que antecede(n) ha(n)
sido certificada(s) en
sello N° Y000055779

LUIS A. BERUTI
Escribano
Mat. 1634

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

COLEGIO DE
ESCRIBANOS
de la Ciudad de
BUENOS AIRES



L 006873264

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, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **LUIS AGUSTIN BERUTI** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **060202046292/A**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

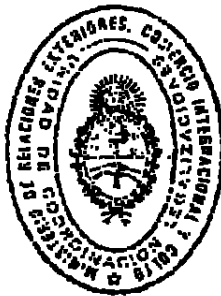
Buenos Aires, Jueves 2 de Febrero de 2006



ESC. MARIA EVELINA MASSA
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

4

Dirección General de Asuntos Consulares
Unidad de Coordinación Legalizaciones



HABILITADO

La Unidad de Coordinación Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores Comercio Internacional y Culto, certifica que la firma que aparece en este documento y dice: ROBERTO DANIEL PEREZ guarda similitud con la que obra en sus registros.

N° de Orden. 18250
Arancel: 6123
Imperte: 83P
Fecha: - 3 FEB 2006

Dr. ROBERTO DANIEL PEREZ
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores
Comercio Internacional y Culto

Firma

LA PRESENTE CERTIFICACIÓN TIENE
COMO ÚNICO EFECTO AUTENTICAR
LA FIRMA Y EL CARÁCTER DEL DOCUMENTO
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

LUIS A.
Escribano
Mat. 1634

La(s) fotocopia(s)
que antecede(n) ha(n)
sido certificada(s) en
folio N° V000055779

Roberto Daniel Perez

LUIS A. BERUTI
Escribano
Mat. 1634



SECRETARÍA DE LEGISLACIÓN
N.º 148



110

CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES

V 000055779

1 En mi carácter de Escribano Titular del Registro Notarial
2 número 63, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital
3 de la República Argentina, CERTIFICO que la reproducción
4 anexa, extendida en 3 fojas, que sello y firmo, es COPIA
5 FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe. - Buenos
6 Aires, 6 de Febrero de 2006. -

LUIS A. BERUTI
Escribano
Mat. 1634

BERUTI
Mat. 1634

060206051137



06/02/2006

020.00

14:53:24



V 000055779

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50



41 117
L 006877783

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, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **LUIS AGUSTIN BERUTI**

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

060206051137/4

La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 8 de Febrero de 2006

ESC. ANGELICA G. E. VITALE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADORA



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS _____ ARGENTINA _____

El presente documento público

2. Ha sido firmado por Despacha P. B. Vitale

3. Quien actúa en calidad de Especializador

4. Lleva el sello/timbre de Boletín ple

Buenos Aires Ciudad de Bs. As.

5. En _____ BUENOS AIRES _____ 6. El día 7 FEB 2008

7. Por _____ UNIDAD DE COORDINACIÓN LEGALIZACIONES _____

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO

INTERIOR, CULTO

Uso en el extranjero:

Timbre: \$39.8562

Dn. ROBERTO DANIEL PEREZ

Unidad de Coordinación Legalizaciones

Ministerio de Relaciones Exteriores

Comercio Internacional y Culto

10. Firma

LA PRESENTE LEGALIZACIÓN TIENE
CARÁCTER DE FICHA AUTÉNTICA.
LA FIRMA Y EL CARÁCTER DEL OTORGANTE,
SIN EL Sello, NO CONVALIDA EL DOCUMENTO



REPÚBLICA ARGENTINA
PODER EJECUTIVO NACIONAL
MINISTERIO de ECONOMÍA y PRODUCCIÓN
SECRETARÍA de INDUSTRIA, COMERCIO y de la PEQUEÑA y MEDIANA EMPRESA
INSTITUTO NACIONAL de la PROPIEDAD INDUSTRIAL

CERTIFICADO DE
DEPÓSITO

COPIA OFICIAL CONVENIO DE PARIS - LISBOA 1958 -

ACTA N° P 20040104928

LA ADMINISTRACION NACIONAL DE PATENTES, CERTIFICA QUE CON FECHA 28 DE DICIEMBRE DE 2004 SE PRESENTÓ A NOMBRE DE GADOR S.A.; CON DOMICILIO LEGAL EN DARWIN 429, CIUDAD AUTONOMA DE BS.AS., REPUBLICA ARGENTINA (AR).

UNA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION RELATIVA A: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN UNA COMBINACION DE DROSPIRENONA, ETINILESTRADIOL Y UN AGENTE SURFACTANTE ADECUADO QUE PRESENTA UNA HOMogeneIDAD DE CONTENIDO Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN ASEGURADA PARA LA DROGA NO MICRONIZADA, PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN Y USO DE ESTA COMPOSICION PARA PREPARAR UN MEDICAMENTO

CUYA DESCRIPCION Y DIBUJOS ADJUNTOS SON COPIA FIEL DE LA DOCUMENTACIÓN DEPOSITADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL.

SE CERTIFICA QUE LO ANEXADO A CONTINUACIÓN EN 21 FOJAS ES COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE PATENTES DE LA REPÚBLICA ARGENTINA DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PRECEDENTEMENTE IDENTIFICADA.

A PEDIDO DEL SOLICITANTE, EXPIDO LA PRESENTE CONSTANCIA DE DEPOSITO EN BUENOS AIRES, REPUBLICA ARGENTINA, A LOS 9 DIAS DEL MES DE ENERO DE 2006.

DR. EDUARDO ARIAS
COMISARIO
MINISTERIO NACIONAL DE PATENTES



INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
ARGENTINA

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por Eduardo ABIAS

3. Quien actúa en calidad de Carriera

4. Lleva el sello/timbre de Administración

Nacional de Patentes

5. En BUENOS AIRES 6. El día 30 FNE 2006

7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO

INTERIOR Y CULTO

Caravel Timbre: 15678

39



[Signature]
AMIA - MINISTERIO DE
- de Coordinación Legalizaciones
10/11/2006



MEMORIA DESCRIPTIVA Y

REIVINDICACIONES

De la

Patente de Invención



“Composiciones Farmacéuticas sólidas que comprenden una combinación de Drospirenona, Etinilestradiol y un Agente Surfactante adecuado que presenta una homogeneidad de contenido y velocidad de disolución asegurada para la droga no micronizada, procedimiento para preparar dicha composición y uso de esta composición para preparar un medicamento”

Por el plazo de 20 (VEINTE) años

Solicitante: GADOR S.A.

Domicilio real y legal:
Darwin 429, 1414CUI- Ciudad de Buenos Aires

Buenos Aires

Argentina

7



Memoria Descriptiva



5 "Composiciones Farmacéuticas sólidas que comprenden una combinación de Drospirenona, Etinilestradiol y un Agente Surfactante adecuado que presenta una homogeneidad de contenido y velocidad de disolución asegurada para la droga no micronizada, procedimiento para preparar dicha composición y uso de esta composición para preparar un medicamento".

10 La presente invención se relaciona con la obtención de una formulación y la formulación en sí misma, asegurando una velocidad de disolución y homogenización de la droga no micronizada logrando una estabilidad físico-química inesperada. También con la composición farmacéutica
15 obtenida por ese proceso y el uso de la composición farmacéutica para preparar un medicamento.

Arte Previo

20 Los anticonceptivos orales que contienen una combinación de un componente gestágeno y un componente estrógeno han sido utilizados desde hace mucho tiempo. La función más importante la aporta el componente gestágeno, cuya dosis mínima necesaria debería ser tal que permita inhibir la ovulación en forma eficiente. A su vez el componente
25 estrógeno actúa para aumentar el efecto inhibitorio de la ovulación del gestágeno y para asegurar la estabilidad del ciclo.

El componente gestágeno sería la drospirenona, que es químicamente conocida como 6β , 7β , 15β , 16β -dimetilen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21,17-carbolactona y revelada en la patente DE 2652761 con una actividad como
30 diurético. La drospirenona es solo apenas soluble en medios acuosos a diferentes valores de pH. La solubilidad en agua de un compuesto es extremadamente relevante con respecto a su utilidad en la industria farmacéutica donde existe una fuerte relación entre la solubilidad en agua y la biodisponibilidad. Se puede mejorar la eficiencia terapéutica de la
35 drospirenona aumentando su solubilidad global en agua, proporcionando así rutas de administración alternativas a aquellas que proceden por medio del tracto gastrointestinal, donde su absorción es lenta y luego es rápidamente eliminada de la circulación sanguínea por el hígado.

La actividad como gestágeno y su utilidad como anticonceptivo, se describe
40 en la patente DE 3022337 para niveles de dosificación de 0.5-50 mg por día. El mecanismo de acción del compuesto es similar al que presenta la hormona natural del cuerpo lúteo, progesterona, y que no origina presión sanguínea aumentada.

La patente EP 398460 describe niveles de dosificación para drospirenona
45 de 0.5-50 mg y etinilestradiol 0.02-0.04 mg por día.

8



Así, el etinilestradiol es un compuesto estrogénico posible. La degradación de los estrógenos, tales como el etinilestradiol, en formulaciones convencionales es uno de los asuntos más críticos respecto de la vida de almacenamiento de dicho producto medicinal.

- 5 Los productos farmacéuticos que comprenden hormonas sexuales naturales o derivados por vía sintética consisten comúnmente en dosificaciones bajas de estos ingredientes activos. Dadas las pequeñas cantidades de ingrediente activo requerido por dosificación única es problemático fabricar formulaciones de unidades de dosificación con
- 10 cantidades confiablemente consistentes de agente activo que no fluctúen dentro de un lote o entre lotes. Así, pueden no satisfacerse los requerimientos de uniformidad de contenido indicados. Más aun, la degradación de estas cantidades de ingredientes activos es otro factor contribuyente para las fuertes fluctuaciones de ingredientes activos en las
- 15 formulaciones con bajas dosificaciones.

Se describen algunas formulaciones farmacéuticas en el estado de la técnica de la combinación de drospirenona y etinilestradiol, en WO 0115701 (SCHERING) publicada 08/03/2001, que dependen del tamaño de

20 partícula de la drospirenona, se define un área superficial mayor a 10.000 cm²/g o lo que el solicitante denomina "forma micronizada". Estas formulaciones aseguran una buena disponibilidad logrando una rápida disolución.

Otra forma de proveer la combinación de drospirenona y etinilestradiol es por medio de un complejo de inclusión, por ejemplo una ciclodextrina, aumentando la solubilidad en agua de la drospirenona. Esto se describe en

25 EP 1216712 (SCHERING) publicada 26/06/2002.

Sin embargo, se ha encontrado que no es suficiente. En general, estas formulaciones con baja dosis que comprenden agentes activos inestables

30 son problemáticos en términos de su preparación, almacenamiento y uso, y existe la necesidad de tales formulaciones.

Esta degradación significativa de los agentes activos es la mayor responsable de las dificultades en el arte previo para proveer una formulación farmacéutica aceptable como un producto comercial.

35 Sorprendentemente, se ha encontrado que puede mejorarse la estabilidad de los **ACTIVOS** en *forma no micronizada*, especialmente la drospirenona cuya superficie específica es inferior a 10.000 cm²/g por medio de la selección de un agente surfactante, especialmente no iónico que forme

40 parte de la composición, asegurando la velocidad de disolución y la homogeneización de los principios activos. Además resulta importante lograr una composición estabilizada para solucionar así el problema de agregación de los principios activos. La energía libre de las partículas puede ser controlada por la inclusión de dichos agentes surfactantes en la

45 composición farmacéutica modificando la tensión interfasial por adsorción en la interfase sólido/líquido (medio de disolución) y favoreciendo una

9



rápida humectación de la partícula sólida a través de la disminución del ángulo de contacto. La estabilización de la composición por medio de surfactantes esta relacionada con la naturaleza antipática o anfifílica de los grupos moleculares que forman parte de la estructura y que por lo tanto, le confieren simultáneamente ambas propiedades: hidrofílicas y lipofílicas. La combinación del surfactante y los activos proveen un mejoramiento sinérgico de la estabilización de la composición de la presente invención.

10 Objeto de la Invención

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende una combinación de dos principios activos, a saber drospirenona y etinilestradiol, un agente surfactante y excipientes farmacéuticamente aceptables con la condición de que la drospirenona presente la siguiente distribución que aproximadamente el 95% de ellos presenten un tamaño de partícula inferior a 100 μm , aproximadamente el 26% presente un tamaño de partícula inferior a 20 μm y aproximadamente el 15 % presente un tamaño de partícula inferior a 10 μm .

La incorporación de un agente surfactante provee un perfil de estabilidad sorpresivamente mejorado que asegura obtener composiciones farmacéuticas orales, como cápsulas y/o comprimidos dentro de parámetros experimentales que aseguren una composición efectiva, reproducible y estable en el tiempo. Así la presencia de agentes surfactantes aumenta la solubilidad y la estabilidad en la composición de la presente solicitud, especialmente cuando es preparada por el método que aquí se describe, proveyendo una composición sólida que aumenta la solubilidad sin pérdida significativa de su actividad biológica comparado con la combinación de los activos solos.

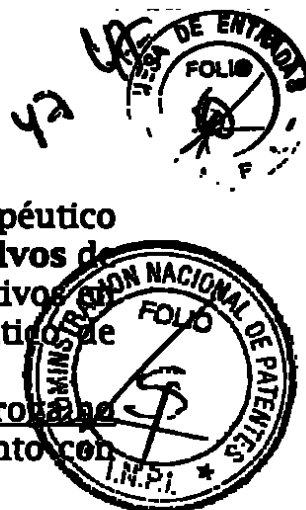
Otro objeto, es el procedimiento para preparar dicha composición, además del uso de la nueva composición farmacéutica para preparar un medicamento indicado para evitar la concepción, y para inhibir la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

35 Ventajas de la Composición

La utilización de un tensioactivo no-iónico para mejorar la humectación de una droga hidrofóbica y por consiguiente el ángulo de contacto de la droga en cuestión y el medio de disolución de naturaleza hidrofílica, permite una mejora sustancial en el perfil de disolución de la combinación.

En la presente invención se logra asegurar una distribución homogénea de los activos con excipientes adecuados y disminuir la probabilidad de obtener una mezcla no apropiada por medio de la utilización directa de un método convencional de mezcla de polvos en seco, es decir activos mas

16



excipientes convencionales. Así, se logra un beneficio terapéutico eliminad las fluctuaciones de concentración de los principios activos de la combinación, la reducción potencial de la cantidad total de los activos en la composición necesaria para proveer el citado beneficio terapéutico de esas fluctuaciones.

A modo de ejemplo del grado de disolución de la combinación de drospirenona micronizada con el agente surfactante de la presente invención junto con otra combinación de activos sin dicho agente surfactante.

Tabla I: Comparación de combinaciones de los activos

Tiempo (minutos)	Muestra no micronizada con a. surfactante	Muestra no micronizada sin a. surfactante
0	0	0
10	80	63
20	95	83
30	98	90
45	99	95
60	100	98

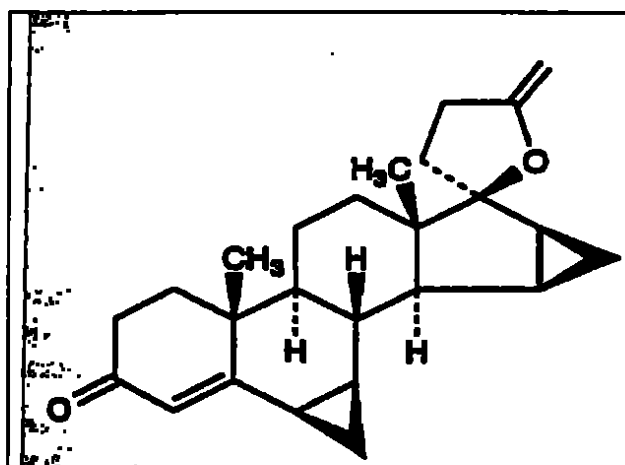
La compresión directa por vía húmeda con el agente surfactante seleccionado en la presente solicitud mejora la cinética de disolución en comparación con un comprimido granulado por vía húmeda sin agente surfactante.

Descripción detallada de la invención

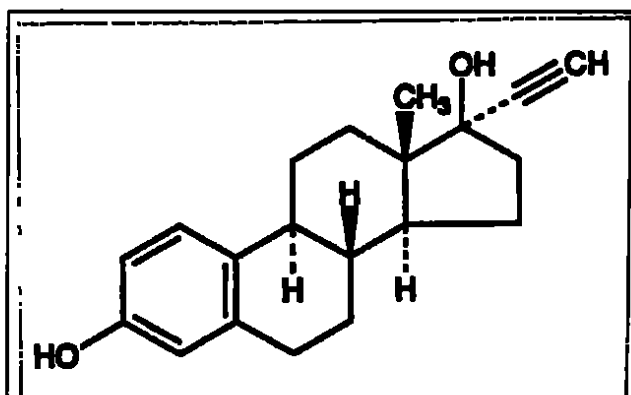
Los principios activos de la combinación son drospirenona y etinilestradiol.

La *drospirenona* es (6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 15S, 16S, 17S)-1, 3', 4', 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 15a, 16-hexadecahidro-10, 13-dimetilespiro-[17H-diciclopropa-6, 7:15, 16] ciclopenta[a]fenantreno-17, 2'(2H)-diona, compuesto progestacional sintético que presenta actividad antimineralocorticoide y antiandrogénica. Su estructura química es la siguiente:

11



5 El **etinilestradiol** es 19-nor-17 α -pregna-1, 3, 5 (10)-trien-20-in-3,17-diol, compuesto esteroideo sintético con gran potencia estrogénica en forma oral. Su estructura química es la siguiente:



10

15 Las características preferidas en la presente solicitud son aquellas composiciones donde uno de los principios activos, especialmente la drospirenona se encuentra en forma no micronizada. Se entiende por forma "no micronizada" aquellos activos que presenten la siguiente distribución: aproximadamente el 95 % de ellos presenten un tamaño de partícula inferior a 100 μm , aproximadamente el 26 % presente un tamaño de partícula inferior a 20 μm y aproximadamente el 15 % presente un tamaño de partícula de 10 μm . También se entiende por forma "no micronizada" principios activos presenten una área superficial menor a 10.000 cm^2/g . La disolución de la drospirenona sigue el siguiente perfil aproximadamente el 80% se disuelve dentro de un periodo de 10 minutos y aproximadamente el 95% se disuelve en un periodo de 20 minutos, donde
25 la disolución esta determinada por un método de paletas USP II usando

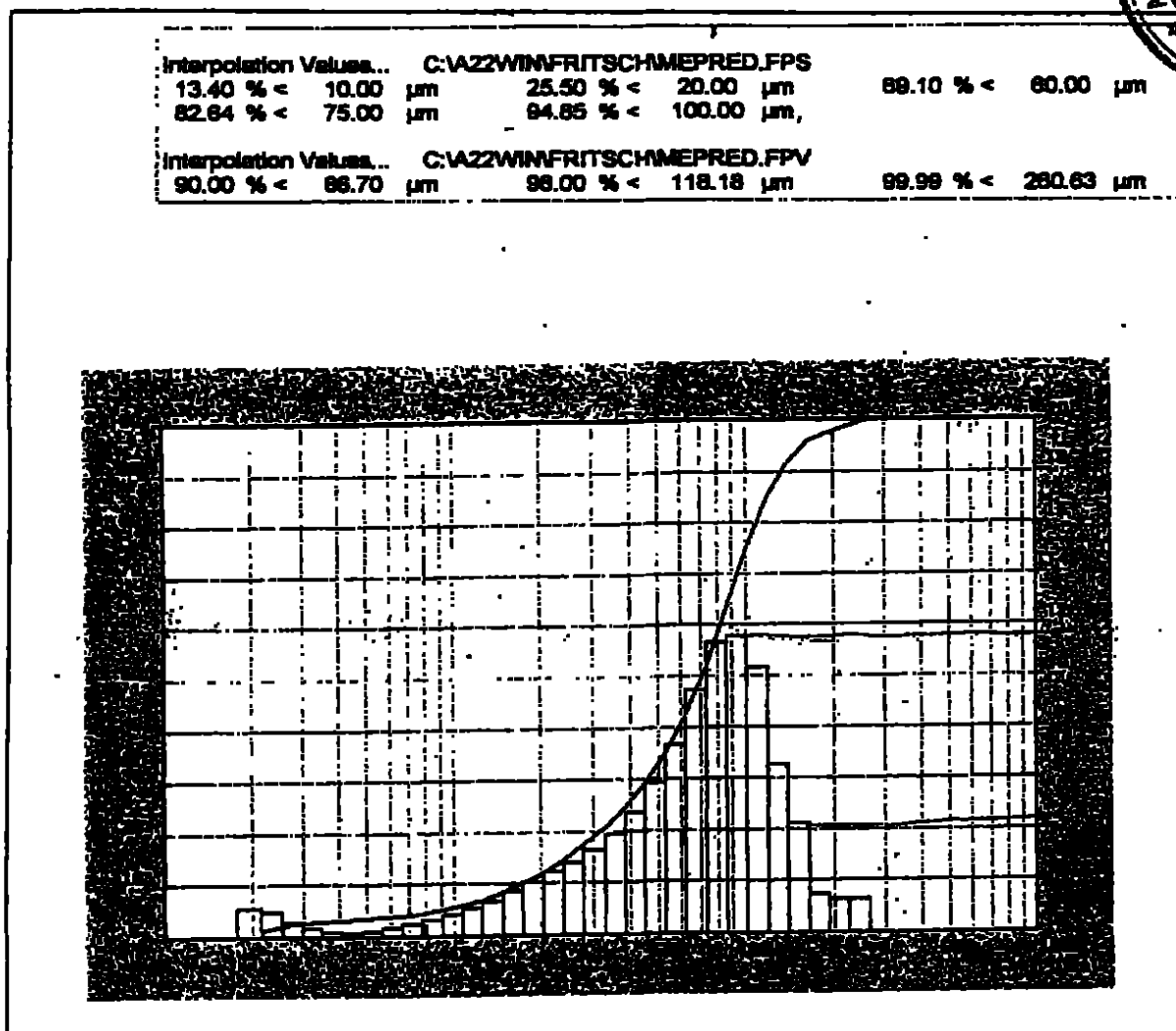
PZ



laurilsulfato de sodio al 0.5% como medio de disolución y una velocidad de agitación de 75 rpm.



- 5 Para determinar el tamaño de partícula de la drospirenona se ha realizado el correspondiente análisis de tamaño de partícula que presento los siguientes resultados:



- 10 Las condiciones del respectivo análisis son las siguientes:

Rango de medición: 1.83 μm - 263.81 μm ,

Resolución: 31 Canales (100 mm)

Absorción: 15.00 %

- 15 Duración de la medición: 20 escaneos

Bomba: 95 rpm

Mezclador: 80 rpm

Ultrasonido: 95

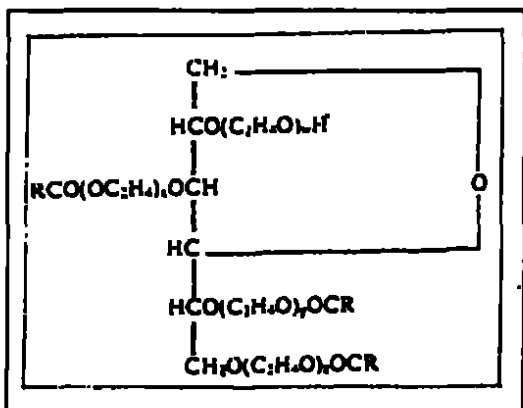
13



Otras características preferidas son aquellas composiciones donde la cantidad de **drospirenona** se encuentra en el rango de 500 a 5000 μg , preferentemente el rango de 2000 a 4000 μg y **especialmente** 3000 μg y la cantidad de **etnilestradiol** se encuentra en el rango de 20 μg a 50 μg .
 5 Preferentemente, en el rango de 20 a 40 μg , y mas **especialmente** 30 μg .

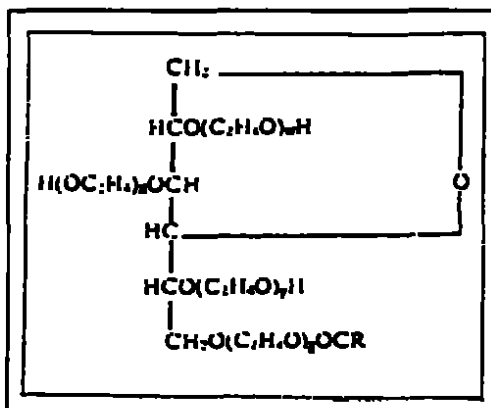
El término "agente surfactante" se refiere a uno o mas compuestos que son capaces de disminuir la tensión superficial entre dos fases o superficies y/o mejorar su disolución. Pueden ser no iónicos o iónicos. Se prefieren
 10 dentro de los surfactantes no iónicos, los esteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitan (polisorbitan) o sus combinaciones. Algunos de los polisorbitan preferidos son polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 y polisorbato 80. El polisorbato mas preferido es el polisorbato 80.

Los polisorbitan utilizados en la presente composición tienen la siguiente
 15 formula general:



Monoéster de sorbitan

Polioxietileno



Triéster de sorbitan

Polioxietileno

30 Donde $w+x+y+z$ es igual a 20.

35

40

14

Tabla II: Características Físicas de los Polisorbatos utilizados

Nombre Comercial	Formula	Tensión Superficial a 20°C (mN/m)	HLB	Viscosidad (mPa s)	Gravedad Específica a 25°C	Peso Molecular
Tween 20	$C_{38}H_{114}O_{26}$	-	16.7	400	1.1	1128
Tween 40	$C_{62}H_{122}O_{28}$	41.5	15.6	500	1.08	1284
Tween 60	$C_{64}H_{126}O_{28}$	42.5	14.9	600	1.1	1312
Tween 80	$C_{64}H_{126}O_{28}$	42.5	15.0	425	1.08	1310

- 5 Se prefiere los polisorbatos que tiene las siguientes propiedades: HLB o punto de niebla (°C) menor a 20, preferentemente entre 14.9 a 15.6, la viscosidad a 25°C o punto de fluidez (mPa s) esta entre 400 a 650, preferentemente 425 a 600, solubilidad en agua y etanol, tensión superficial entre 40 a 45 mN/m, preferentemente 41.5 a 42.5 medido en
- 10 solución acuosa a temperatura ambiente y a concentración de 0.1% y gravedad específica a 25 °C entre 1.05 a 1.5, preferentemente entre 1.08 a 1.1. Preferentemente el agente surfactante Tween 80® tiene las siguientes propiedades HLB o punto de niebla (°C) 15.0, viscosidad a 25°C 425 mPa s, tensión superficial de 42.5 mN/m y gravedad específica 1.08.
- 15 También se prefiere Tween 60® que tiene las características físicas enumeradas en la Tabla II. Otro polisorbato preferido es el Tween 20®, donde las características físicas estas detalladas en la Tabla II.

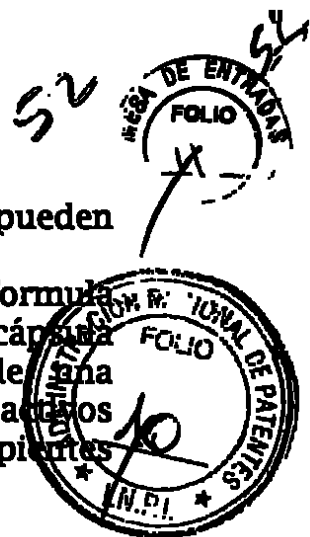
20 La relación en peso (P/P) de los activos y el agente surfactante se encuentra entre 75:1 hasta 150:1. Se prefiere una relación entre 90:1 hasta 120:1.

25 La composición farmacéutica de la presente invención es para administración oral. Se ha encontrado una buena absorción del activo en los fluidos gastrointestinales, por esto se prefiere una composición con revestimiento gastrosoluble.

En la presente invención se asocia la rápida solubilización de los activos en el tracto gastrointestinal con los agentes surfactantes definidos en la presente solicitud.

30 Es también preferible que la composición farmacéutica como tal tenga una buena tasa de flujo para asistir en el procesamiento de formas de unidades de dosificación para administración oral, por ejemplo, en comprimidos, y que posea buenas características de desintegración y de disolución cuando

15



se la procese en comprimidos para administración oral, las cuales pueden tener distintas fuerzas de dosificación.

Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención se formula en una forma de dosificación oral, tal como un comprimido y/o cápsula rígida. De acuerdo con otro aspecto, la invención comprende una composición farmacéutica oral que contiene la combinación de los activos antes mencionada, un agente surfactante no-iónico y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 La composición de la presente invención puede contener excipientes de uso farmacéutico entre los que podemos mencionar agentes diluyentes, disgregantes, lubricantes, aglutinantes y agentes de revestimiento.

Otro aspecto de la invención se relaciona con una composición para administración oral que comprende los Activos y el agente surfactante, junto con uno o más diluyentes, con uno o más disgregantes, con uno o más lubricantes, con uno o más aglutinantes y con uno o mas agentes de recubrimiento.

Los "agentes diluyentes" adecuados incluyen lactosa monohidratada, almidón, almidones modificados, derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina), o mezclas de estos, por ejemplo Cellactose 80. Dentro de los tipos de lactosa monohidratada se eligen Lactosa NF para compresión directa o spray dried.

Los "agentes disgregantes" incluyen croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sodico de almidón.

25 La composición de la presente invención puede contener Ludipress para usarse directamente en compresión directa. Esta formado por 93.4% de alfa-lactosa monohidrato como diluyente, 3% de polivinilpirrolidona como aglutinante-ligante y 3.4% de crospovidona como disgregante. Tiene una excelente fluidez porque el material consiste en partículas esféricas hechas de un gran número de pequeños cristales, que permite obtener un excelente perfil de presión y de dureza. A pesar de brindarle al comprimido un alto valor de dureza, Ludipress posee un disgregante muy eficaz que provoca la rápida liberación del principio activo.

Los "agentes lubricantes" adecuados incluyen estearato de Magnesio, ácido esteárico, estearato de Calcio, polietilenglicoles y estearil fumarato de sodio. Preferentemente, estearato de magnesio.

Los agentes "aglutinantes-ligantes" pueden ser naturales, por ejemplo gelatina y goma arábica o sintéticos, la polivinilpirrolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa. Preferentemente Polivinilpirrolidona (Povidona) cuya Marca® corresponde a Kollidon25®, 30® y 90®.

Los agentes de recubrimiento preferidos son derivados de la hidroxipropilmetilcelulosa.

45 Los excipientes convencionales adicionales que pueden agregarse incluyen conservadores, estabilizadores, antioxidantes, deslizantes, antiadherentes,



y colorantes. Se prefiere como deslizante un derivado de silicio, en especial anhídrido silícico coloidal.

Se describen otros diluyentes, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, agentes de revestimiento y excipientes adicionales que pueden usarse en
5 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2da. Edition, American Pharmaceutical Association; The Theory & Practice of Industrial Pharmacy, 2da. Edition, Lachman Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 2da. Edition, Lieberman, Hebert A, et al, 1989; Modern
10 Pharmaceutics, Banker, Gilbert y Rhodes, Christopher T, 1979; y Remington's Pharmaceutical sciences, 15ª edition, 1975.

La relación de los activos drospirenona y etinilestradiol junto con el agente surfactante preferida responde a lo siguiente: drospirenona 3000 µg, etinilestradiol 30 µg y 30 µg del agente surfactante, teniendo presente que
15 completan dicho composición, Povidona, almidón de maíz, lactosa anhidra, estearato de magnesio vegetal, croscarmelosa de sodio, entre los mas preferidos.

Las composiciones anteriores se completan a un peso final con excipientes de uso farmacéutico y se dosifica en cápsulas rígidas o se obtienen comprimidos que luego se revisten para obtener un producto final
20 estéticamente agradable.

El termino "aproximadamente" comprende valores en un rango 5 % inferiores al valor original o superiores al mismo.
25

La composición farmacéutica de la invención puede prepararse usando técnicas comunes y procesos de fabricación conocidos generalmente en la técnica, por ejemplo mezclando los componentes en seco.
30

Otro objeto de la invención es el procedimiento para la obtención de la mezcla física entre los Activos y el agente surfactante que comprende las siguientes etapas:

A) pasar por tamiz # 60 la drospirenona y etinilestradiol. Se coloca en un recipiente adecuado el agua y el agente surfactante, dejar de mezclar e
35 incorporar los activos antes tamizados. Dejar con agitación durante 4 horas,

B) se incorpora el agente aglutinante-ligante y se mezcla durante 15 minutos,

C) pasar por molino Fitz Mill equipado con malla adecuada (granulación húmeda) la mezcla humectada de polvos. Secar los gránulos obtenidos hasta una humedad de 2.0 a 4.0 % y granular en seco con Molino Fitz Mill con malla adecuada. A la mezcla molida obtenida en el paso anterior se le
40 incorporan el resto de los excipientes de uso farmacéutico (es decir, el

17



resto del disgregante y la totalidad del agente lubricante), se mezcla y se dosifica en cápsulas o comprimidos.

Técnica de fabricación

- Componentes utilizados en el Paso I: agua purificada, Tween 80, Drosiprenona, y Etinilestradiol. Componente utilizado en el Paso II: Povidona K25. Componentes utilizados en el Paso III: Lactosa monohidratada NF, almidón de maíz, una parte de croscaramelosa de sodio. Componente utilizado en el Paso IV: Agua purificada. Componente utilizado en el Paso V: Croscaramelosa de sodio restante. Componente utilizado en el Paso VI: estearato de magnesio. Componentes utilizados en el Paso VII: Opadry Y S-1 7003 blanco, óxido de hierro amarillo y agua purificada. Componentes utilizados en el Paso VIII: Opaglos AG-7350 y alcohol etílico 96 USP 24.



Procedimiento de preparación detallado

- 15 Paso I: en un recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada, colocar el agua purificada y con agitación constante incorporar el agente surfactante. Dejar de mezclar por 5 minutos e incorporar previamente tamizados por malla 60 la drosiprenona y el etinilestradiol. Dejar con agitación durante 4 horas.
- 20 Paso II: Incorporar a la suspensión que contiene los activos y el aglutinante-ligante, luego mezclar durante 15 minutos.

Paso III: Pasar por el molino Fitz Mill equipado con malla adecuada, los insumos del paso III (ver punto de técnica de fabricación). Incorporar al mezclador-amasador. Mezclar durante 15 minutos.

- 25 Paso IV: Incorporar lentamente sobre la mezcla de polvos la suspensión obtenida en el ítem 2. Enjuagar con la cantidad de agua del paso IV, el recipiente que tenía los principios activos, e incorporar a la mezcla de polvos. Seguir amasando e incorporar mas agua purificada de ser necesario, hasta llegar a un punto apto para granulación. Pasar el granulado húmedo a través de malla 5 o similar por el molino oscilante. Secar el granulado en estufa a 40°C, hasta una humedad de 2.0-4.0%. Una vez seco pasar por molino oscilante equipado con malla 20 o similar.

Paso V: Incorporar los polvos molidos al mezclador doble cono, junto con el disgregante, mezclar durante 5 minutos.

- 35 Paso VI: Tamizar por malla 30 el lubricante e incorporarlo al mezclador. Mezclar por 5 minutos. Comprimir la mezcla resultante en comprimidora rotativa a un peso teórico de 80 mg.

18



Paso VII: Pasar a través de un molino coloidal, operando con el máximo cierre y recirculando durante 10 minutos: 0.2 L de agua purificada junto con el óxido de hierro amarillo. Enjuagar el molino operando en las mismas condiciones que el paso anterior con una fracción de 0.050 L de agua purificada. Cargar en el tanque de preparación los productos de los pasos anteriores junto con el resto del agua purificada. Incorporar al tanque de preparación bajo constante agitación el Opadry Y S-1 7003. Continuar agitando durante 45 minutos. Cargar los núcleos en una paila apropiada para recubrimientos acuosos, precalentarlos adecuadamente y revestirlos con la suspensión preparada anteriormente hasta un incremento de 1 mg/comprimido.

Paso VIII: Preparar, en un recipiente de capacidad adecuada, una suspensión con las materias primas: alcohol 96 y Opaglos AG-7350. Lustrar los comprimidos recubiertos obtenidos en el paso anterior aplicando la suspensión.

Otro aspecto de la presente invención es la composición farmacéutica obtenida por el procedimiento antes revelado.

Además la composición farmacéutica de la presente invención es usada para inhibir la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

Otro objeto de la presente invención comprende el uso de la composición farmacéutica antes revelada para evitar la concepción.

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no pretenden limitar las diferentes variantes de las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para ser usada en la presente invención tal como se las define en la presente documentación. Los ejemplos definidos de modo alguno son limitantes de su alcance total:

Ejemplos

Ejemplo 1: Una composición acorde con el presente invento puede incluir los siguientes componentes y sus respectivas cantidades: Formula por comprimido recubierto.



Componentes del núcleo	Peso (%)
Drospirenona.....	3.75
Etinilestradiol.....	0.0375
Tween 80.....	0.0375
Povidona K-25.....	3.00
Lactosa monohidrato NF.....	62.45
Almidón de Maíz.....	26.76
Estearato de Magnesio.....	1.00
Croscarmelosa de Sodio.....	3.00

Cubierta	
Opadry Y S-1 7003 blanco.....	13.00
Oxido de hierro amarillo.....	0.20
Agua purificada.....	86.80
Lustrado	
Opaglos AG-7350.....	38.46
Alcohol etílico 96 USP 24.....	61.54

Ejemplo 2: Una composición acorde con el presente invento puede incluir los siguientes componentes y sus respectivas cantidades: Formula por comprimido recubierto.

Componentes del núcleo	Peso (%)
Drospirenona.....	3.75
Etinilestradiol.....	0.0375
Tween 60.....	0.055
Povidona K-25.....	3.00
Lactosa monohidrato NF.....	62.43
Almidón de Maíz.....	26.73
Estearato de Magnesio.....	1.00
Croscarmelosa de Sodio.....	3.00

Cubierta	
Opadry Y S-1 7003 blanco.....	13.00
Oxido de hierro amarillo.....	0.20
Agua purificada.....	86.80
Lustrado	
Opaglos AG-7350.....	38.46
Alcohol etílico 96 USP 24.....	61.54



Ejemplo 3: Una composición acorde con el presente invento puede incluir los siguientes componentes y sus respectivas cantidades: Formula por comprimido recubierto.



5	<u>Componentes del núcleo</u>	Peso (%)
	Drospirenona.....	3.75
	Etinilestradiol.....	0.0375
	Tween 20.....	0.025
10	Povidona K-25.....	3.00
	Lactosa monohidrato NF.....	62.43
	Almidón de Maíz.....	26.73
	Estearato de Magnesio.....	1.00
	Croscaramelosa de Sodio.....	3.00
15	<u>Cubierta</u>	
	Opadry Y S-1 7003 blanco.....	13.00
	Oxido de hierro amarillo.....	0.20
	Agua purificada.....	86.80
	<u>Lustrado</u>	
20	Opaglos AG-7350.....	38.46
	Alcohol etílico 96 USP 24.....	61.54

Ejemplo 4: Una composición acorde con el presente invento puede incluir los siguientes componentes y sus respectivas cantidades: Formula por cápsula.

	<u>Componentes del núcleo</u>	Peso (%)
	Drospirenona.....	3.75
30	Etinilestradiol.....	0.0375
	Tween 80.....	0.0375
	Povidona K-25.....	3.00
	Lactosa monohidrato NF.....	62.45
	Almidón de Maíz.....	26.76
35	Estearato de Magnesio.....	1.00
	Croscaramelosa de Sodio.....	3.00

Es indudable que al ser el presente invento llevado a la practica, podrán ser introducidas modificaciones en lo que a ciertos detalles de construcción y forma se refiere, sin que ello implique apartarse de los principios fundamentales que se substantian claramente en las cláusulas reivindicatorias que siguen a continuación.

REIVINDICACIONES

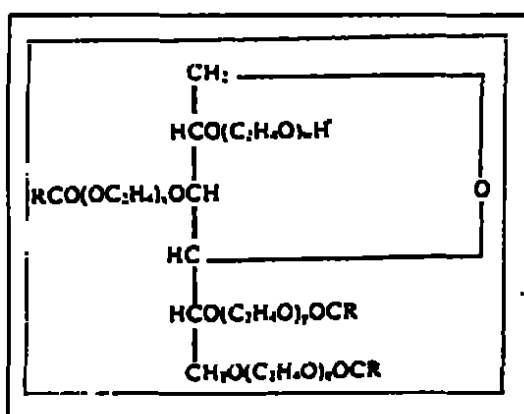
Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención, y como puede ser llevada a la práctica, se declara reivindicar, como de exclusivo derecho y propiedad:

1. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA **caracterizada** porque comprende una combinación de dos principios activos, a saber drospirenona y etinilestradiol, un agente surfactante y excipientes farmacéuticamente aceptables con la condición de que la drospirenona presente la siguiente distribución: aproximadamente el 95% de ellos presenten un tamaño de partícula inferior a 100 μm , aproximadamente el 26 % presente un tamaño de partícula inferior a 20 μm y aproximadamente el 15 % presente un tamaño de partícula inferior a 10.00 μm .
2. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA **caracterizada** porque comprende una combinación de dos principios activos, a saber drospirenona y etinilestradiol, un agente surfactante y excipientes farmacéuticamente aceptables con la condición de que la drospirenona presente una área superficial menor a 10.000 cm^2/g .
3. COMPOSICION FARMACEUTICA de acuerdo con la cláusula 1 o 2 **caracterizada** porque la cantidad de drospirenona se encuentra en el rango de 500 a 5000 μg y la cantidad de etinilestradiol se encuentra en el rango de 20 μmg a 50 μg .
4. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1 o 2 **caracterizada** porque comprende el agente surfactante es no iónico.
5. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1 o 2 **caracterizada** porque la drospirenona no se encuentra micronizada.
6. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2 o 5 **caracterizada** porque aproximadamente el 80% de la drospirenona se disuelve dentro de un periodo de 10 minutos y aproximadamente el 95% se disuelve en un periodo de 20 minutos, donde la disolución esta determinada por un método de paletas USP II usando laurilsulfato de sodio al 0.5% como medio de disolución y una velocidad de agitación de 75 rpm.
7. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2 o 3 **caracterizada** porque es para administración oral.
8. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2 o 3 **caracterizada** porque es una cápsula rígida y/o un comprimido.



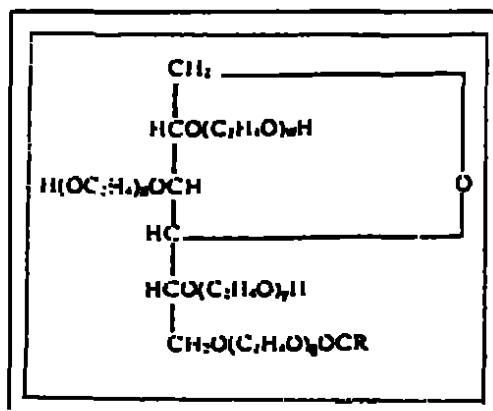


9. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 8 caracterizada porque es una cápsula rígida.
10. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula caracterizada porque es un comprimido.
- 5 11. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula caracterizada porque la composición tiene revestimiento gastrosoluble.
12. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 3 caracterizada porque la cantidad de drospirenona es de 2000 a 4000 µg.
- 10 13. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 12 caracterizada porque la cantidad de drospirenona es de 3000 µg.
14. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 3 caracterizada porque la cantidad de etinilestradiol es de 20 a 40 µg.
- 15 15. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 14 caracterizada porque la cantidad de etinilestradiol es de 30 µg.
16. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con las cláusulas 1 a 4 caracterizada porque agente surfactante no iónico responde a las siguientes formulas estructurales



Monoéster de sorbitan

Polioxietileno



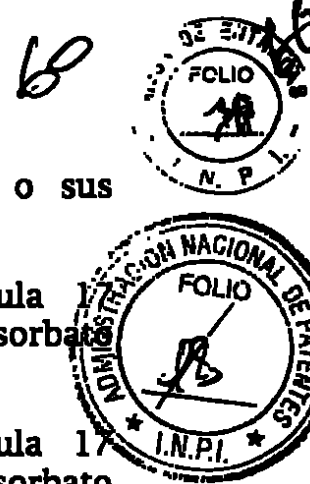
Triéster de sorbitan

Polioxietileno

Donde $w+x+y+z$ es igual a 20.

- 25 17. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 3 o 16 caracterizada porque el agente surfactante se selecciona entre esteres

23



de ácidos grasos de polioxietileno sorbitan (polisorbitan) o sus combinaciones.

- 5 18. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1 caracterizada porque el polisorbitan es polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 y polisorbato 80.
19. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 17 caracterizada porque el agente surfactante no iónico es polisorbato 60.
- 10 20. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 17 caracterizada porque el agente surfactante es polisorbato 20.
21. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 17 caracterizada porque el agente surfactante es polisorbato 80.
- 15 22. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 3 o 16 caracterizada porque el agente surfactante no iónico tiene las siguientes propiedades: HLB o punto de niebla (°C) menor a 20, preferentemente entre 14.9 a 15.6, viscosidad a 25°C o punto de fluidez (mPa · s) esta entre 420 a 650, preferentemente 400 a 600, solubilidad en agua y etanol, tensión superficial entre 40 a 45 mN/m, preferentemente 41.5 a 42.5 medido en solución acuosa a temperatura ambiente y a concentración de 0.1% y gravedad específica a 25 °C entre 1.05 a 1.5, preferentemente entre 1.08 a 1.1.
- 20 23. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 22 caracterizada porque el agente surfactante tiene las siguiente propiedades HLB o punto de niebla (°C) 15.0, viscosidad a 25°C 425 mPa s, tensión superficial de 42.5 mN/m y gravedad específica 1.08.
- 25 24. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 3 o 16 o 17 caracterizada porque el surfactante es TWEEN 80.
25. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 3 o 16 o 17 caracterizada porque el surfactante es TWEEN 60.
- 30 26. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 3 o 16 o 17 caracterizada porque el surfactante es TWEEN 20.
27. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2 o 3 caracterizada porque además contiene al menos un excipiente de uso farmacéutico.
- 35 28. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 22 caracterizada porque además contiene uno o más agentes diluyentes,

27

61

uno o más disgregantes, uno o más lubricantes, uno o más aglutinantes y/o uno o mas agentes de revestimiento.



29. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 28
5 **caracterizada** porque el agente diluyente es Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, almidón de maíz o una combinación de estos.
30. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 28
10 **caracterizada** porque el agente aglutinante-ligante es polivinilpirrolidona o ciertos derivados de celulosa, como metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa.
31. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 28
caracterizada porque el agente disgregante es crospovidona o croscarmelosa sódica o glicolato sódico de almidón.
32. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 28
15 **caracterizada** porque el agente lubricante es estearato de Magnesio.
33. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 28
caracterizada porque el agente de revestimiento es hidroxipropilmetilcelulosa.
34. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 28
20 **caracterizada** porque además contiene óxido de hierro.
35. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 4 o 16
caracterizada porque la relación P/P del ingrediente activo y del surfactante esta entre 75:1 hasta 150:1.
36. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 35
25 **caracterizada** porque la relación del ingrediente activo y del surfactante esta entre 90:1 hasta 120:1.
37. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 4 o 12
caracterizada porque la composición es la siguiente

	Componentes	Peso (%)
30	Drospirenona.....	3.75
	Etinilestradiol.....	0.0025
	Tween 80.....	0.0375
	Povidona K-25.....	3.00
	Lactosa NF.....	62.45
35	Almidón.....	26.76
	Estearato de Magnesio.....	1.00
	Croscarmelosa de Sodio.....	3.00

25

62



38. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 4 o 12 caracterizada porque la composición es la siguiente

	Componentes del núcleo	Peso (%)
5	Drospirenona.....	3.75
	Etinilestradiol.....	0.0375
	Tween 60.....	0.055
	Povidona K-25.....	3.00
	Lactosa monohidrato NF.....	62.43
10	Almidón de Maíz.....	26.73
	Estearato de Magnesio.....	1.00
	Croscarmelosa de Sodio.....	3.00

39. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 4 o 12 caracterizada porque la composición es la siguiente

	Componentes del núcleo	Peso (%)
	Drospirenona.....	3.75
	Etinilestradiol.....	0.0375
	Tween 20.....	0.025
20	Povidona K-25.....	3.00
	Lactosa monohidrato NF.....	62.43
	Almidón de Maíz.....	26.73
	Estearato de Magnesio.....	1.00
25	Croscarmelosa de Sodio.....	3.00

40. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN de la composición de la cláusula 1, 2, 4, 7 o 16 caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

30 A) pasar por tamiz # 60 la drospirenona y etinilestradiol. Se coloca en un recipiente adecuado el agua y el agente surfactante, dejar de mezclar e incorporar los activos antes tamizados. Dejar con agitación durante 4 horas,

B) se incorpora el agente aglutinante-ligante y se mezcla durante 15 minutos,

35 C) pasar por molino Fitz Mill equipado con malla adecuada (granulación húmeda) la mezcla humectada de polvos. Secar los gránulos obtenidos hasta una humedad de 2.0 a 4.0 % y granular en seco con Molino Fitz Mill con malla adecuada. A la mezcla molida obtenida en el paso anterior se le incorporan el resto de los

2.6



excipientes de uso farmacéutico (es decir, el resto del disgregante y la totalidad del agente lubricante), se mezcla y se dosifica en cápsulas o comprimidos.



41. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, **caracterizada** porque es obtenida por el procedimiento de la cláusula 40.

42. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, **caracterizada** porque es usada para inhibir la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

43. USO DE LA COMPOSICIÓN de la cláusula 1 o 2 **caracterizado** porque es para preparar un medicamento para evitar la concepción.

ADRIAN E. FERNANDEZ
AGENTE PROP. IND.
MAT. 1.086

Buenos Aires, 28 de Diciembre de 2004

42

LA PRESENTE DOCUMENTACION
CONSTA DE. 21...FOJAS ES COPIA
FIEL DE LA QUE OBRA EN LA
ADMINISTRACION NACIONAL DE
PATENTES.
BUENOS AIRES. 09/01/06...-