

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 05130115 00000005

Folios: 34

Fecha (VNO): 2006-03-21 15:39:02

Trámite : 002 PATENTES D 1 MEMORIA/ 444 REPUESTA

Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor Jefe
División de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Expediente : No. 05 130115

Referencia : Solicitud de registro de la patente de invención denominada "COMPOSICIONES FARMACEUTICAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN UNA COMBINACIÓN DE DROSPIRENONA, ETINILESTRADIOL UN AGENTE SURFACTANTE Y 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 RESPUESTA A REQUERIMIENTO

JORGE E. VERA VARGAS, obrando como apoderado de la sociedad, solicitante, oportunamente doy respuesta al requerimiento No.02834, notificado el día 09 de Marzo de 2006 por su despacho.

II PRESENTACIÓN DE DOCUMENTOS

Estoy anexando los siguientes documentos, los cuales ya había presentado originales con memorial radicado el día el día 10 de marzo de 2006, numero 05070137 00000002.

Calle 70 A No.11-43 Teléfonos: (57-1) 3127928- 3176650 Fax: (57-1) 2126167 - 6062872

E-mail: vera@veraabogadosa.com Página Web: www.veraabogadosa.com

1. Copia del Certificado expedido por el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial de la república de Argentina, relacionada con la prioridad reivindicada, debidamente apostillado
2. Petitório diligenciado.
3. Copia del documento de cesión de derechos patrimoniales de los inventores GUSTAVO ALEJANDRO ANDRADE Y CARLOS DANIEL ZANETTI, a la sociedad GADOR S.A, debidamente apostillado.
4. Extracto diligenciado



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

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

≡

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

∅

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GADOR S.A.

Dirección: DARWIN 429

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

Domicilio: BUENOS AIRES ARGENTINA

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número:

⌋

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JORGE E VERA VARGAS

Dirección: Calle 70 A No. 11 -43

Teléfono: 317 66 50

Fax: 212 61 67

E-Mail: vera@veraabogadosa.com

Domicilio: Bogotá D.C. Colombia

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número:

17.150.455

TP. 12122

⊆

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: CARLOS DANIEL ZANETTI Y GUSTAVO
ALEJANDRO ANDRADE

Dirección: Darwin 429 Capital Federal

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

Domicilio: BUENOS AIRES - ARGENTINA

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número:

⊆

Título (54): COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE
COMPRENEN UNA COMBINACIÓN...(Ver anexo N°. 1)

⌘

Clasificación Internacional (51):

∠

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

ARGENTINA

(32) Fecha

28/12/2004

(31) N° de Solicitud

P04 01 04828

▽

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses



12 meses



18 meses



Otro



Comprobante de Pago N°:

Fecha

ANEXO No. 1

**COMPOSICIONES FARMACEUTICAS 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"**

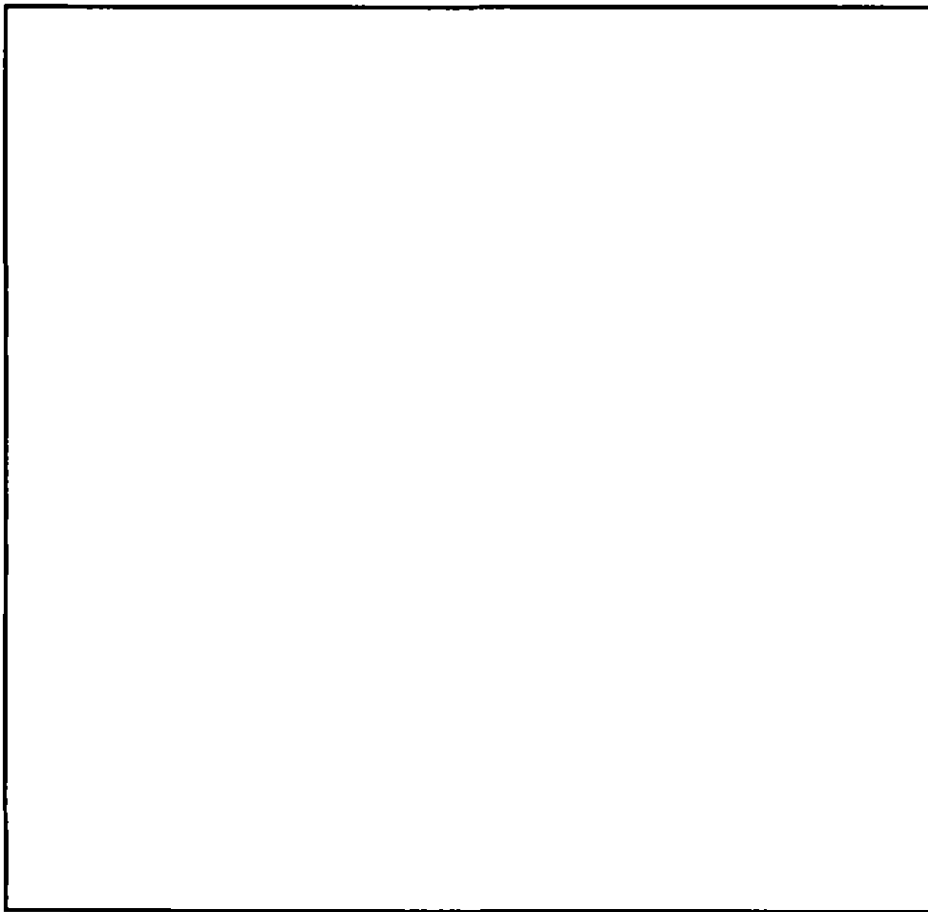
69 79



ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de accaso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12 y 6x6 cm.

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12)

NOMBRE: JORGE E VERA VARGAS

FIRMA:

C.C.: 17.150.450

TP. 12122

3

ASSIGNMENT

The undersigned Sr Gustavo Alejandro Andrade and Dr Carlos Daniel Zanetti with demicile 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

CECBA - LEY 484 CGBA
LEGALIZACION

060202046292



02/02/2005

628 00

11:24:03

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 Republica 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, Etnilestradiol 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"

Yo, el NOTARIO VEINTIOCHO DEL CIRCULO
DE BUENOS AIRES, Hago constar que esta
transacción consta en su contenido con un
documento que cuyo original he tenido a la vista
el 13 de marzo de 2006

13/MAR 2006
Alfonso Montoya Marn
NOTARIO VEINTIOCHO

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

Firma(s) certificada(s) en sello
F001533126 con anexo(s)
F000 338478 Bs.As. 24/02/2005

LUIS A BERUTI
Escribano
Mat. 1634

LUIS A. BERUTI
Escribano
Mat. 1634

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

LUIS A. BERUTI
Escribano
Mat. 1634



NOTARIO VEINTIOCHO DEL CIRCULO
NOTARIAL D.C. Hugo Cesar Martinez
Calle 14 con 2079
13 MAR 2006

Alfonso Montoya Martin
NOTARIO VEINTIOCHO



F 001533129

1 Buenos Aires, 24 de Febrero de 2005 En un 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 **Dieci Siete**, 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 soy fe. Declaran actuar por sí.-El documento cu
9 yas firmas se certifican de Gustavo Alejandro ANDRADE.-
10 DNI 21.710.177 de Carlos Daniel ZANETTI.-DNI 7.823.360,-
11 consiste en Cesión de Derechos.-Lleva Anexo N° F000338478.-

LUIS A. BERUTI
Escribano
Mat. 1634

Jefe NOTARIO VEINTIOCHO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, D.C. Hago constar que esta
fotocopia es fiel en su contenido con un
documento cuyo original he tenido a la vista
(4-7-2006)

13 MAR 2006
Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO



F 001533129

La(s) fotocopia(s)
que antecede(n) ha(n)
sido certificada(s) en
folio N° 000055779

LUIS A. BERUTI
Escribano
Mat. 1634

Como NOTARIO VEINTIOCHO DEL CIRCULO
DE MONTEA, D.C. Hecho constar que esta
fotocopia cumple en su contenido con lo
establecido por el artículo 10 del Reglamento
N° 14.100, del 2006

17 3 MAR 2006

Alfonso Montoya Montoya
NOTARIO VEINTIOCHO

20
27
20
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 Republica 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 2008



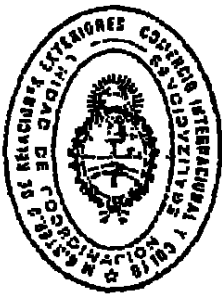
ESC. MARIA EVELINA MASER
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

Como NOTARIO VEINTIOCHO DEL CIRCULO DE BOGOTA, he visto constar que esta fotocopia coincide en su contenido con un documento cuyo original he tenido a la vista (Act. 1412-1-198074)

13 MAR 2006

Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

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
Importe \$3p.
Fecha - 3 FEB 2006

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

Firma

LA PRESENTE
COMO ÚNICO EFECTO AUTENTIFICAR
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
sello N°V000055779

LUIS A. BERUTI

LUIS A. BERUTI
Escribano
Mat. 1634

NOTARIO VEINTIOCHO DEL CIRCULO
20007A D.C. Hugo Cordero. Su sede
está ubicada en su domicilio en la
calle 7A del sector 10 de la zona 10 de la ciudad de Guatemala.

3 MAR 2006
Alfonso Montoya Mont
NOTARIO VEINTIOCHO



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES
LEY 404



72

CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES

V 000055779

BERUTI
Jano
1634

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

Como NOTARIO VEINTIOCHO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, C. Hago constar que esta
fotocopia coincide en su contenido con un
documento original, cuyo original he visto a la vista
(V. F. N. 000779)

13 MAR 2006

Afonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

LEGALIZACION

060206051137



00/02/2006

020 00

14 00:24



V 000055779

NOTARIO VENTUROSO DEL PRINCIPAL
DE MONTEVIDEO, D.C. Not. [illegible]
Montero, D.C. [illegible]
[illegible] [illegible]
[illegible] [illegible]
13 MAR 2006
Alfonso Montero Marm
NOTARIO VENTUROSO

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



L 006877783

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires Capital Federal de la Republica Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano LUIS AGUSTIN BERUTI - -

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

060206051137/4.

La presente legalización no juzga sobre

Contenido y forma del documento

Buenos Aires, Lunes 6 de Febrero de 2006

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

NOTARIO VINTIOSMO DEL CIRCULO
AUGOTA. Tengo constar que ésta
- tiene en su poder con un
documento, cuyo original he leído a la vista
107781

13 MAR, 2006

Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1 PAIS _____ ARGENTINA _____

El presente documento publico

2 Ha sido firmado por República P. B. Vitale

3 Quien actua en calidad de Legalizador

4 Lleva el sello/timbre de Buenos Aires

Ciudad de Bs As

5 En _____ BUENOS AIRES _____ 6 El día _____ 7 FEB 2006

7 Por _____ UNIDAD DE COORDINACION LEGAL ZACCHES _____

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES COMFPCO

COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO _____

5 de febrero de 2006

Timbre 39-18562

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

Firma

NOTARIO VENTROCHO
13 MAR 2006
Alfonso Montoya Montoya
NOTARIO VENTROCHO

LA REPRESENTACION TIENE
LA FIRMA Y EL CARIÓTYPE DEL OTORGANTE,
SIN COTIZACIÓN, CONFIANDO DEL DOCUMENTO



74

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, CUIDAD 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 DESCRIPCIÓN 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 EXPRIME LA PRESENTE CONSTANCIA DE DEPOSITO EN BUENOS AIRES, REPUBLICA ARGENTINA, A LOS 9 DIAS DEL MES DE ENERO DE 2005.

Como NOTARIO Público en su contario de la vida
documentos que original ha tenido a la vista
13 MAR 2006

Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

DR. EDUARDO ARIAS
COMISARIO
NACIONAL DE PATENTES



INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
ARGENTINA



Handwritten mark or signature at the bottom right corner.

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS ARGENTINA

El presente documento publico

2 Ha sido firmada por Eduardo MBIAS

3 Quien actua en calidad de Coronela

4 Lleva el sello/timbre de Administracion

Nacional de Patentes

5 En BUENOS AIRES 6 El dia 30 FNE 2006

7 Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES COMERCIO

INTERNACIONAL Y CULTO



1015678
39

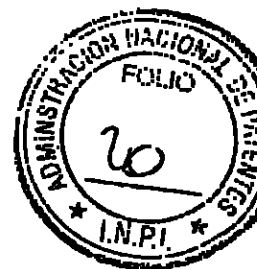
[Signature]
MARIA Y MONTELLA
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Calle Corrientes 1155, 1º Piso
1015678

NOTARIO VENTIOCHO
13 MAR 2006
Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VENTIOCHO

75

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%, luego granular en seco con Molino Fitz Mill con malla adecuada, la mezcla molida obtenida en el paso anterior se le incorpora el resto de los

Notario
13 MAR 2006
Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

2

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 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 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 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 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 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 (%)
Drospirenona.....	3.75
Etinilestradiol.....	0.0025
Tween 80.....	0.0375
Povidona K-25.....	3.00
Lactosa NF.....	62.15
Almidón.....	26.70
Estearato de Magnesio.....	
Croscarmelosa de Sodio.....	

NOTARIO DEL CÍRCULO
ALFONSO MONTAYA MARRIN
13 MAR 2006
NOTARIO VEINTIOCHO

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

18. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 17 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.
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.
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.
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.
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.
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.
28. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 22 caracterizada porque además contiene uno o más agentes diluyentes,

Como Notario Público de la Ciudad de Bogotá, D.C. Hago constar que esta fotocopia coincide en su contenido con el documento original, cuyo original he leído a la vista (Art. 863 del C.C.P.)

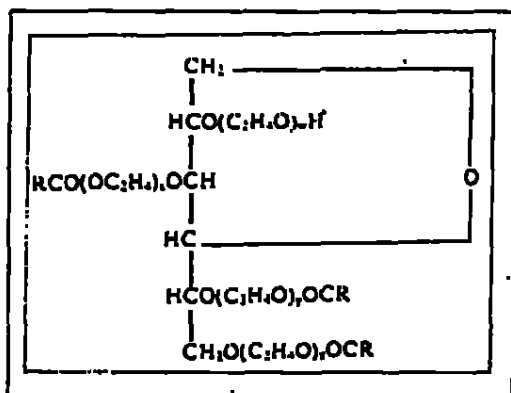
13 MAR 2006

Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO



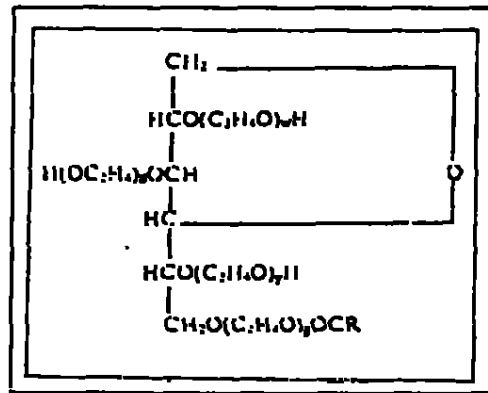
12

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.
- 10 12. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 3 caracterizada porque la cantidad de drospirenona es de 2000 a 4000 µg.
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

Come NOTARIO VEINTIOCHO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, D.C. hago constar que este
fotocopia es una copia en su contenido con un
documento igual, cuyo original he tenido a la vista
(Ley 74 de 1958, Art. 905/77)

13 MAR 2006

Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

13

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. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA 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 en comprimido.

Como NOTARIO VEINTIOCHO DEL CIRCULO
CF- BOGOTÁ, D.C., hego constar que éste
documento es una copia fiel del original
del cual se otorga, cuyo original se tiene a la vista
del Notario.

13 MAR 2006

Alfonso Montoya Marr
NOTARIO VEINTIOCHO



29

14

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.

Como NOTARIO VEINTIOCHO DEL CÍRCULO
DE BOGOTÁ, C. C. Hecho constar que este
documento es una copia fiel del contenido del original
del cual se extrae el presente, cuyo original he tenido a la vista
y he verificado.
13 MAR 2006
Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

15

81 = ~~104~~

5

25

45

6154
Como NOTARIO VENTUCHO DEL CIRCUITO
EX SOGOTA, me ha conatado que está
... copia que está en su contenido con un
documento... cuyo original me traido a la vista
(Ver 74.000.000707)
13 MAR 2006

13 MAR 2011
Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

✓

82 02

5 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 10 mg/comprimido.



15 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.

20 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.

25 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:

30 Como NOTARIO VEINTIOCHO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C. Hago constar que esta fotocopia coincide en su contenido con el documento original, cuyo original me trajo a la vista (Art. 71 de la Ley 80/79)

35 **13 MAR 2006**

Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

40

AK

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, Drospirenona, 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 drospirenona 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
30 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 una prensa rotativa a un peso teórico de 80 mg.

Como NOTARIO VEINTIOCHO, certifico que el presente documento es una copia fiel del original que se encuentra en su poder y en su contenido con un documento original, cuyo original no tiene a la vista del 74 (señor)

13 MAR 2006

Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

84
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, croscaramelosa 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:

35 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,

40 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 excipientes de uso farmacéutico, es decir, el

Como NOTARIO VEINTIOCHO, C. de Bogotá, D.C. he verificado que esta fotocopia es fiel en su contenido con el documento original he unido a la vista del 2006, sobre

13 MAR 2006
Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

19

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.

- 15 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.

- 20 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.

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

- 30 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.

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

- 40 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 utilizarse incluyen conservadores, estabilizadores, antioxidantes, humectantes, agentes

BS



COPIA DEL DOCUMENTO DEL CÍRCULO:
DE ALFONSO MONTAÑA MARRÍN, NOTARIO VENTIOCHO, cuyo original se encuentra en el archivo del Círculo.
(Art. 74.º del Reglamento)

13 MAR 2006
Alfonso Montaña Marrín
NOTARIO VENTIOCHO

20

Tabla II: Características Físicas de los Polisorbatos utilizados

Nombre Comercial	Formula	Tensión Superficial a 20°C (mN/m)	HLB	Viscosidad (mPa.s)	Gravedad Especifica a 25°C	Peso Molecular
Tween 20	$C_{38}H_{114}O_{28}$	-	16.7	400	1.1	1128
Tween 40	$C_{82}H_{122}O_{28}$	41.5	15.6	500	1.08	1284
Tween 60	$C_{84}H_{128}O_{28}$	42.5	14.9	600	1.1	1312
Tween 80	$C_{84}H_{128}O_{28}$	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 especifica 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 especifica 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, comprimidos, y que posea buenas características de desintegración cuando

Como Notario Público de la ciudad de Bogotá, D.C., he verificado que el presente documento es una copia fiel del original que se me presentó a la vista.

13 MAR 2006

Alfonso Montoya Marm
NOTARIO VEINTIOCHO

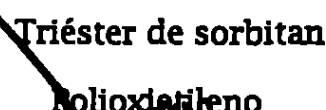
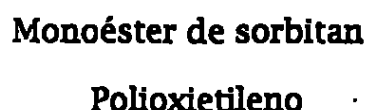
24

87 ~~108~~

0 mg.
g.
e sin
efectos
fueron
os de.

REGISTRACION NACIONAL
FOLIO
2/

10



Jefe NOTARIO VENTIOCHO DEL CANTON
 DE BOGOTA, D.C. Hago constar que esta
 fotocopia coincide en su contenido con un
 documento original no usado e la vista
 (No. 74. B. 0000770)
 13 MAR 2006
 Alfonso Montoya Marr
 NOTARIO VENTIOCHO

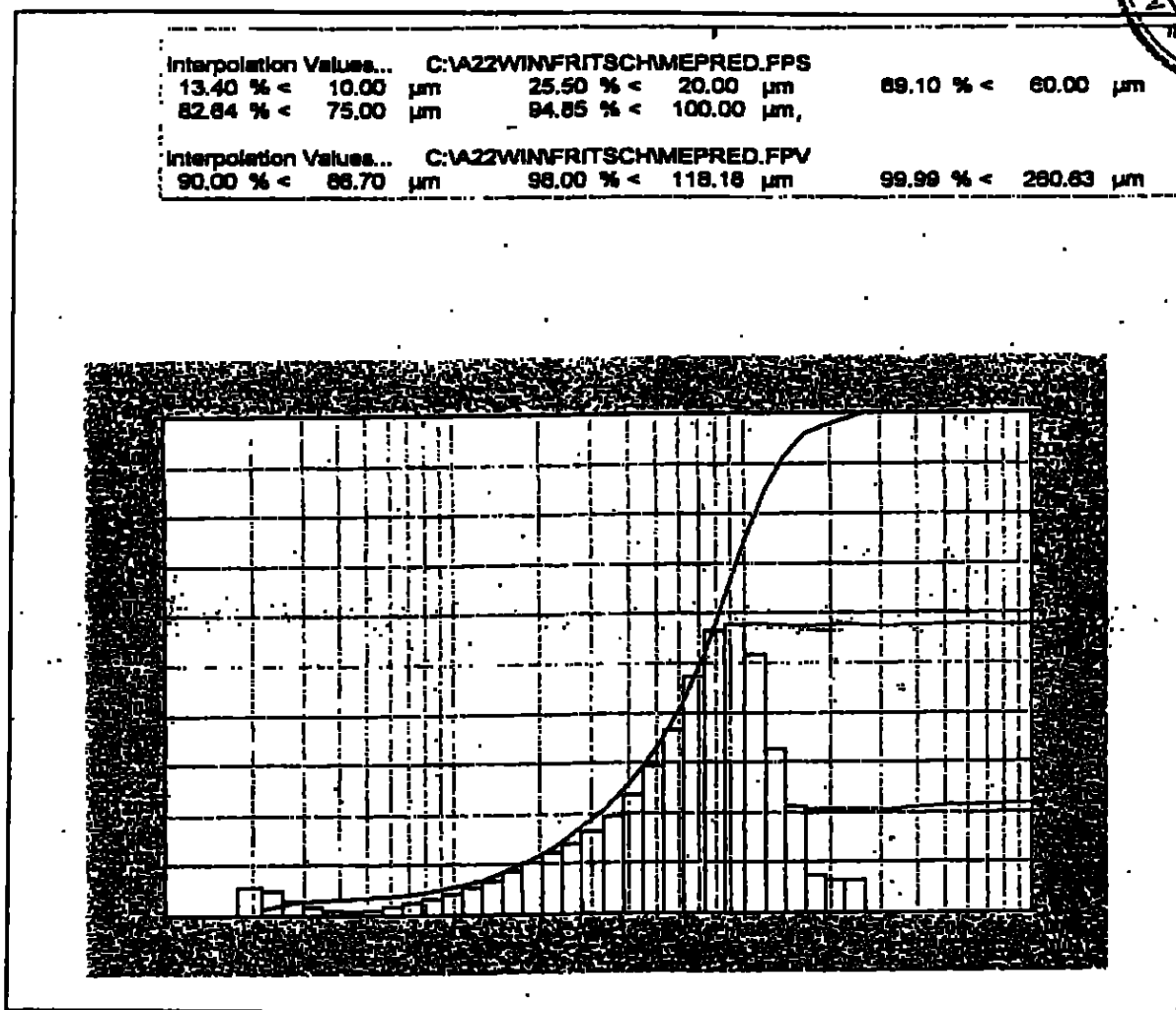
35

40



88
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

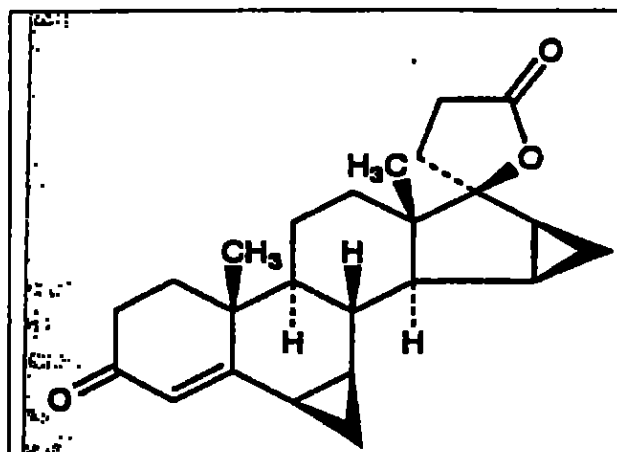
Ultrasonido: 95

Como NOTARIO VEINTIOCHO DEL CÍRCULO
DE BOGOTÁ, D.C. Mayo certificar que este
fotocopia coincide en su contenido con un
documento original no leído a la vista
(Art. 74. D. 1074)

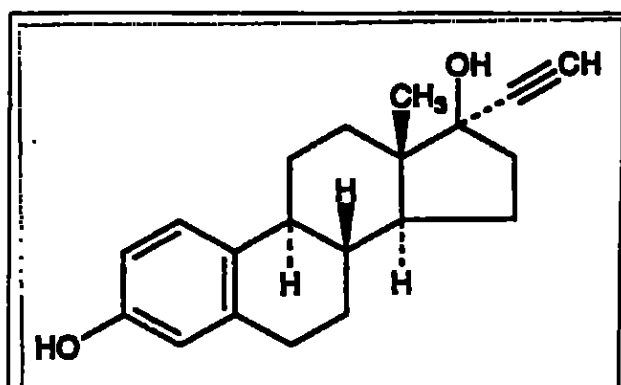
3 MAR 2006

Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

23



5 El *etnilestradiol* 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

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 la disolución esta determinada por un método de Patentes USP II usando

NOTARIO VEINTIOCHO
Calle 74, No. 1070
documento 1070 original no enviado a la vista

13 MAR 2006

Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

24

excipientes convencionales. Así, se logra un beneficio terapéutico eliminando 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-dimetilspiro-[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:

Como NOTARIO VEINTIOCHO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. Hago constar que esta fotocopia coincide en su contenido con un documento original que he tenido a la vista (Art. 74 del Código Notarial)

3 MAR 2006
Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

25

91. ~~EX~~
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: hidrofílica y lipofílica. 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 sorprendentemente 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 el que se dice activos mas

COPIA DE LA SOLICITUD DE PATENTE
Cada copia debe ser su contenido con un
documento original no tenido a la vista
13 MAR 2006
Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

24

92
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 P.I. *
10 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
15 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 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.

25 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 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 interfacial por adsorción en la interfase sólido/líquido (medio de dispersión) provocando una

13 MAR 2006

Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

27

Memoria Descriptiva

43

“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”.

2893

NACIONAL DE
FOLIO
2

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 obtenida por ese proceso y el uso de la composición farmacéutica para preparar un medicamento.

Arte Previo

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 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-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona y revelada en la patente DE 2652761 con una actividad como 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 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 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 de 0.5-50 mg y etinilestradiol 0.02-0.04 mg por día.

NOTARIO VEINTIOCHO
-Se ha verificado que esta
copia es una copia fiel de
la original, cuyo original no se
encuentra en el expediente.
(Art. 170)

13 MAR 2006

Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

28

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.

- 5 41. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 3 y 40, caracterizada porque es obtenida por el procedimiento de la cláusula 40.
42. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA de acuerdo con la cláusula 1, 2, 3 y 40, caracterizada porque es usada para inhibir la ovulación y los cambios en la secreción cervical.
- 10 43. USO DE LA COMPOSICIÓN de la cláusula 1 o 2 caracterizado porque es para preparar un medicamento para evitar la concepción.



ADRIAN A. FERNANDEZ
AGENTE PROP. IND.
MAT. 1.096

Buenos Aires, 28 de Diciembre de 2004

Como NOTARIO VEINTIOCHO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, C. Hago constar que este
documento es una copia fiel en su contenido con un
documento original, cuyo original he tenido a la vista
(Art. 24 de la Ley 800/70)

13 MAR 2006

Alfonso Montoya Mann
NOTARIO VEINTIOCHO

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...

Como NOTARIO VEINTIOCHO DEL CIRCULO
DE BOGOTA D.C. hago constar que esta
escritura es una copia fiel del original
que se encuentra en mi poder y cuyo original he cedido a la vista
del interesado.

13 MAR 2006

Alfonso Montoya Marm
NOTARIO VEINTIOCHO

76
95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
PATENTE	☒	MODELO DE UTILIDAD	☐
SOLICITANTE: RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES		DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
GADOR S.A.			
DOMICILIO	DARWIN 439		
APODERADO	JORGE E. VERA VARGAS		
TITULO	COMPOSICIONES SOLIDAS QUE COMPRENDEN UNA COMBINACION DE DESOPIDENONA, ETINILESTRADIOL Y (CONTINUA AL REINFALDO)		
EXPERIENTE N°	05-130115	CLASIFICACION	
FECTA DE SOLICITUD	08 de MARZO de 2006	BOLLO MICROFILM	
CERTIFICADO N°		FECTA DE CONCEPTO	VIGENCIA DESDE
PROCESA		CAMERO DE NOMBRE	HASTA
TRAFASO A			
INVENTOR (ES)	CARLOS DANIEL SANETTI Y GUSTAVO ALEJANDRO ANDRADE		
OTROS			

1
30

46
96

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	
(21) N° de solicitud: 05-130115 (22) Fecha de solicitud: 08 de marzo de 2006 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País SI P04 01 04928 28/12/2004 ARGENTINA	(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) GADOR S.A. (72) Inventor(es) CARLOS DANIEL SANETTI Y GUSTAVO ALEJANDRO ANDRADE (74) Agente: JORGE E. VERA VARGAS
(54) Título: COMPOSICIONES SÓLIDAS QUE COMPRENDEN UNA COMBINACION DE DROSPIRENONA, ETINILESTRADIOL Y UN AGENTE SURFACTANTE ADECUADO QUE PRESENTA UNA HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO Y VELOCIDAD DE DISOLUCION ASEGURADA PARA LA DROGA NO MICRONIZADA, PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN Y USO DE ESTA COMPOSICIÓN PARA PREPARAR UN MEDICAMENTO.	
Reivindicación(es):	

REIVINDICACIONES

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.

37

97

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud: 05-130115	(22) Fecha de solicitud: 08 de marzo de 2006
(31) Clasificación Internacional:	
(71) Solicitante(s): GADOR S.A.	
(72) Inventor(es): CARLOS DANIEL SANETTI Y GUSTAVO ALEJANDRO ANDRADE	
(74) Agente: JORGE E. VERA VARGAS	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
SI	P04 01 04928 28/12/2004 ARGENTINA
(85) Fecha inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solict. PCT Fecha de presentación de la solicitud: No. de solicitud PCT/	(87) Publicación internacional: Fecha: No. Publicación: WO
(34) Título: COMPOSICIONES SÓLIDAS QUE COMPRENDEN UNA COMBINACION DE DROSPIRENONA, ETINILESTRADIOL Y UN AGENTE SURFACTANTE ADECUADO QUE PRESENTA UNA HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO Y VELOCIDAD DE DISOLUCION ASEGURADA PARA LA DROGA NO MICRONIZADA, PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN Y USO DE ESTA COMPOSICIÓN PARA PREPARAR UN MEDICAMENTO.	
(57) Resumen:	

FIGURA CARACTERISTICA:
6 x 6 cm

RESUMEN

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

La composición farmacéutica 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, o con la condición de que dichos principios activos presenten una área superficial menor a 10000 cm²/g o con la condición que la *drospirenona* no se encuentra en forma micronizada. Esta composición es usada para inhibir la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

37

90

.....



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☒

99

99

(21) N° de solicitud: 05 0138115 (22) Fecha de solicitud: 08 de marzo de 2006

(31) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s)

GADOR S.A.

(72) Inventor(es)

CARLOS DANIEL SANETTI Y GUSTAVO ALEJANDRO ANDRADE

(74) Agente: JORGE E. VERA VARGAS

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

(32) Fecha

(33) País

si

PA4 01 04928

28/12/2004

ARGENTINA

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud:

No. de solicitud PCT/

(87) Publicación Internacional:

Fecha:

No. Publicación: WO

(54) Título:

COMPOSICIONES SÓLIDAS QUE COMPRENDEN UNA COMBINACIÓN DE DISOLUBILIDAD, ESTABILIDAD Y UN AGENTE SURFACTANTE ASOCIADO QUE PRESENTA UNA HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN ASSEGURADA PARA LA DROGA NO MICRO-
NIZADA, PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN Y USO DE ESTA COMPOSICIÓN PARA PREPARAR UN MEDICAMENTO.

(57) Resumen:

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica asegurando una velocidad de disolución y homogenización de la droga no micronizada logrando una estabilidad fisicoquímica inesperada. También con la composición farmacéutica obtenida por ese proceso y el uso de la composición farmacéutica para preparar un medicamento.

CONTINUA AL RESPALDO ...

La composición farmacéutica 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 presentan 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 , o con la condición de que dichos principios activos presenten una área superficial menor a 10000 cm^2/g o con la condición que la drospirenona no se encuentra en forma m micronizada. Esta composición es usada para inhibir la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

100

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 100

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
VERA VARGAS JORGE E
Apoderado(a) y/o Representante de
GADOR S.A.

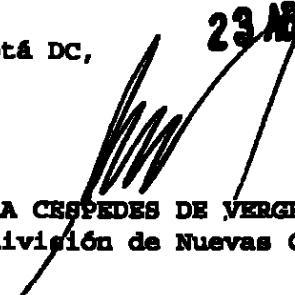
REFERENCIA	Radicación No. 05 130115
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 416
	Oficio No. 2912
	Folios 1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

De acuerdo con lo previsto por el artículo 40 de la Decisión 486/00, la publicación en este caso se hará a partir del día 27 del mes de Junio de 2007.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

23 ABR 2007


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

adpa10