



No. 07-022740- -00006-0000

Fecha: 2008-10-27 16:28:48 Dep. 2020 NULCREACION
Tra 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act 329 CTOINFORMACION Folios: 66

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 07-022-740

TÍTULO SOLICITADO: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE
DROSPIRENONA Y ETINILESTRADIOL.

PUBLICACIÓN: Gaceta 587 de 18 de enero de 2008, N° de
publicación 1456.

PRIORIDAD: EP 04103837.3 de 09/08/2004

SOLICITANTE: LABORATORIOS LICONSA S.A.

APODERADO: GERMAN CASTILLO GRAU

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de la firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del C.S.J, obrando en nombre y representación de **LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.**, sociedad comercial constituida y vigente de acuerdo con las leyes de la República de Colombia, con domicilio y sede principal en Cali, de manera respetuosa, y con el propósito de coadyuvar en la decisión que sobre la solicitud de patente de la referencia deberá adoptarse, por este escrito me permito remitir información fundamentada que demuestra que la solicitud en mención no cumple con los requisitos exigidos por la Decisión 486 de 2000, y que por ello debería el Despacho abstenerse de concederle el privilegio de patente solicitado.

Además de la defensa del orden jurídico vigente en materia de propiedad industrial, el presente escrito se fundamenta en la necesidad de evitar que la

concesión de la solicitud vulnere la libre competencia, y restrinja el mercado farmacéutico en perjuicio de los consumidores colombianos.

I. FUNDAMENTOS

La solicitud en curso, que reivindica una composición farmacéutica que comprende Drospirenona y Etinilestradiol en forma amorfa, adsorbidos sobre un soporte sólido terapéuticamente inerte junto a otros excipientes, en forma de comprimidos para administración oral útiles para inducir un efecto anovulatorio y que se caracteriza por tener una biodisponibilidad mejorada, carece al menos de nivel inventivo, - requisito fundamental para otorgársele el privilegio de patente de invención-, tal y como lo demuestran los siguientes argumentos:

1. En primer lugar, es importante señalar que, frente al hecho de una mejorada biodisponibilidad de la composición farmacéutica que posee Etinilestradiol y Drospirenona en forma amorfa, es necesario hacer notar que es ampliamente conocido en la literatura científica el hecho de usar sustancias amorfas dentro de las formulaciones, en tanto dichas formas presentan una velocidad de disolución más rápida que las formas cristalinas, por lo que, en general, son mejor absorbidas. Es bien sabido que un sólido amorfo carece de fuertes uniones entre sus moléculas, que en consecuencia se distribuyen espacialmente en el sólido de forma aleatoria, lo que conduce a requerir menos energía que en el sólido cristalino para que se produzca su separación, la cual tiene lugar durante el proceso de disolución.¹

Adicionalmente, es conocido que la tasa de disolución rápida de un sólido amorfo es deseable en el caso de las sustancias que deben ser previamente disueltas para administración parenteral, y que también es útil en presencia de compuestos pobremente solubles administrados por vía oral, puesto que existe con frecuencia una correlación entre la tasa de disolución y la biodisponibilidad.

¹ Doménech, J; Martínez, J; Plá Delfina, J. M. "Biofarmacia y Farmacocinética". Volumen II: Biofarmacia. Editorial Síntesis, S.A. Madrid, España., 1997. 13: 280-285

Es así como en muchos casos las formas amorfas son usadas y deseables, sin que su elección revista Nivel Inventivo. Un excelente ejemplo de lo expuesto es la NOVOBIOCINA (Mullins and Macek, 1960)². En efecto, la Novobiocina existe en forma cristalina y en forma amorfa; la forma cristalina es pobremente absorbida y no proporciona niveles terapéuticamente activos en sangre; en contraste, la forma amorfa es fácilmente absorbida y es terapéuticamente activa. Además, estudios demuestran que la forma amorfa es 70 veces más soluble que la forma cristalina en HCl 0.1N a 25°C cuando son usadas partículas menores a 10µm.

Si tenemos en cuenta las diferencias o las ventajas que pueden tener las formas amorfas frente a las cristalinas o viceversa, sería obvio para una persona involucrada en el proceso de formulación, llevar a cabo pruebas o ensayos que permitan ver si la escogencia de una u otra forma de dicha sustancia afectan la calidad y/o la biodisponibilidad del fármaco a partir de la forma de dosificación, por tanto, en la industria farmacéutica es un procedimiento de rutina la determinación y caracterización de las formas cristalinas o amorfa de un activo y ver su comportamiento durante la etapa de formulación y fabricación, procurando como se mencionó anteriormente, obtener aquella que tenga mejores características de calidad y biodisponibilidad.

2. De otro lado, es necesario resaltar que, como cualquier persona medianamente versada en la materia sabe, en el estado de la técnica se describen excipientes cuyas características fisicoquímicas permiten que se comporten como materiales adsorbentes o de soporte dentro de las formulaciones sólidas especialmente³. Dichos excipientes adsorbentes son sustancias capaces de incorporar fluidos y retener ciertos principios activos volátiles, manteniendo un aspecto apreciablemente seco y conteniendo dichos fluidos de manera estable, además, resultan útiles cuando se requiere formular para comprimir fármacos de naturaleza líquida o de consistencia pastosa (como las vitaminas liposolubles, los aceites esenciales y determinados extractos vegetales fluidos). Dentro de los excipientes utilizados como

² Referencias citadas en "Solid State Chemistry of Drugs". Stephen R. Byrn. Academic Press, New York. 1982. pp 10-11

³ Vila Jato.J.L., Tecnología Farmacéutica, Volumen II Parte I, Capítulo 2, página 94.

adsorbentes están el almidón, la lactosa, la celulosa microcristalina, la bentonita, el caolín, el óxido de silicio coloidal (Aerosil), el fosfato de calcio y el carbonato de magnesio.

Habiendo señalado esto, puede apreciarse ahora claramente que lo reivindicado por la solicitud colombiana en trámite, en especial lo que se refiere al proceso para la formulación de los respectivos principios activos y los excipientes que intervienen en la misma, resultan ser la simple aplicación directa de esta técnica descrita, reconocida y utilizada con anterioridad en el estado del arte, puesto que lo que sustenta la solicitud en cuestión es precisamente la utilización de excipientes adsorbentes (denominados como "soportes sólidos" dentro de la solicitud) que retienen una solución inicial de Drospirenona y Etinilestradiol en solventes con características volátiles que posteriormente son retirados. Esto puede apreciarse mejor, si se tiene en cuenta que dentro de los denominados "soportes sólidos" que reivindica la solicitud colombiana en trámite se mencionan la lactosa y varios tipos de almidón, dos de los materiales usualmente utilizados como excipientes adsorbentes.

En otras palabras, una simple aplicación de las estrategias tecnológicas y de los materiales dispuestos para dichas estrategias ya descritos en el estado de la técnica (excipientes adsorbentes) no sustenta de ninguna manera el nivel inventivo requerido para otorgársele el privilegio de patente de invención a la solicitud colombiana en trámite.

En relación con lo expuesto anteriormente, existen documentos que exponen claramente el uso de estos excipientes como material de soporte de fármacos, (tal como lo sugiere la solicitud colombiana en trámite en este caso para la formulación de fármacos como Etinilestradiol y Drospirenona), veamos:

❖ La publicación internacional WO 01/19344 publicada el 22 de Marzo de 2001 y titulada "PROCEDIMIENTOS DE PREPARACION DE POLVOS NASALES POR ATOMIZACION UTILIZANDO EXCIPIENTES INSOLUBLES Y ABSORBENTES COMO PROMOTORES DE ABSORCIÓN NASAL" revela:

La invención consiste en incorporar el fármaco en solución al excipiente, aprovechando la capacidad de los excipientes para captar líquidos. Esto implica que la dosis del fármaco a administrar se debe disolver en un volumen de líquido que pueda ser absorbido por la máxima cantidad de polvo administrable por vía nasal. El excipiente hidratado / hinchado con la solución del fármaco se dispersa en el medio de atomización. Este medio de atomización debe cumplir dos condiciones: debe ser inmiscible con el solvente donde se disuelve el fármaco que se encuentra en el interior de las partículas de excipiente y, además, el medio de atomización no debe ser capaz de disolver al fármaco. De esta manera se evita que el fármaco salga del excipiente que lo contiene. Tras la atomización se produce la evaporación del medio de atomización (medio externo al excipiente) y del solvente del fármaco (internalizado por el excipiente), consiguiendo así una unión íntima entre fármaco y excipiente sin que se formen partículas de fármaco puro con un tamaño de partícula demasiado pequeño para su administración por vía nasal.

(...)

El empleo de las microesferas de almidón degradable (DSM) en ovejas permite mejorar la absorción de gentamicina hasta alcanzar una biodisponibilidad del 9,7 %, llegando al 57,3 % al administrar conjuntamente lisofosfatidilcolina

(...)

En la literatura científica también se ha descrito el empleo de celulosa microcristalina para la administración de octeótrida acetato. (Harris, A.G. y col. *Metabolism* 41 (Suppl. 2): 72-75, 1992). Sin embargo, no se describe la

(...)

1º Aprovechando la capacidad absorbente del excipiente, en una primera etapa se incorpora el fármaco en forma de solución (normalmente acuosa) en el excipiente, de manera que éste lo absorbe dentro de sí y garantiza la unión íntima necesaria para que se produzca el efecto promotor de la absorción nasal. Es importante que no se sobrepase el volumen de solución que es capaz de absorber el excipiente.

(...)

105

3º En una tercera etapa se atomiza esta dispersión de excipiente, que contiene el fármaco en solución en su interior, originándose partículas secas de excipiente conteniendo fármaco en su interior.

(...)

1.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, caracterizado por la utilización de excipientes insolubles en agua y absorbentes, que comprende cuatro etapas esenciales.

2.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, según la reivindicación 1 caracterizado porque una solución del fármaco se adiciona sobre el excipiente insoluble y absorbente sin sobrepasar la capacidad de absorción de este excipiente, donde posteriormente el polvo hidratado y cargado con el fármaco se homogeneiza y se dispersa en un medio inmiscible con el solvente de la solución del fármaco, y en el que el fármaco debe ser insoluble o, al menos, menos soluble que en el solvente de la solución del fármaco, para evitar que el fármaco contenido en el excipiente escape al medio de dispersión.

3.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, de acuerdo con la reivindicación 2 en la que el solvente del fármaco es agua y el medio de dispersión es diclorometano o cualquier otro disolvente orgánico.

(...)

Este documento permite ver el uso de excipientes para la retención de soluciones de fármacos y la utilización de solventes volátiles dentro de dicho proceso; en pocas palabras resume una técnica que se puede utilizar con flexibilidad para formular diversos tipos de sistemas de entrega y diversos tipos en fármaco.

En el caso de la anterioridad se expone la formulación de cianocobalamina para administración nasal, lo que deja en evidencia que el proceso de la solicitud colombiana en trámite, donde una solución de Drospirenona y Etinilestradiol se aplica sobre excipientes adsorbentes, no es más que una simple estrategia tecnológica adaptable a otros casos dentro del mismo estado de la técnica.

❖ La publicación internacional WO 99/48499 publicada el 30 de septiembre de 1999 y titulada "PAROXETINE COMPOSITIONS", revela composiciones

ventajosamente formuladas de paroxetina adsorbida sobre un portador o soporte sólido usado para llenar una cápsula o para la formación de tabletas y su empleo en el tratamiento de la depresión.

Más adelante en sus páginas 1 y 2 revela:

The present invention provides a composition comprising paroxetine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof adsorbed on or absorbed by a pharmaceutically acceptable solid carrier, and the use of the composition as a therapeutic agent or for the manufacture of a medicament.

(...)

The composition of this invention is simply obtained by combining a solution of paroxetine with a suitable adsorbent or absorbent material and evaporating the solvent, for example by spray drying. The solvent is suitably toluene, ethanol, acetone, propan-2-ol, or ethyl acetate, or any other suitable solvent or mixture of solvents, in a paroxetine concentration of between 1 and 20%, more preferably between 1 and 4%.

(...)

Typically the material selected as carrier for the paroxetine is an excipient suitable for tablet formation or as a fill material for gelatine capsules, such as cyclodextrin (beta and/or gamma), porous silicates, starch, lactose or calcium phosphate, silica, sorbitol, maltodextrin, microcrystalline or powdered cellulose, sodium or calcium carboxymethylcellulose, calcium carbonate, kaolin, magnesium aluminium silicate. Additionally, soluble excipients such as magnesium stearate may form part of the solution phase.

(...)

1. Paroxetine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof adsorbed on or absorbed by a solid carrier.

6. A process for the preparation of a composition of matter according to claim 1, 2 or 5, which process comprises combining a solution of paroxetine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof with the adsorbent or absorbent solid carrier material and evaporating the solvent.

(...)

Este documento nos permite ver formulaciones mejoradas de un fármaco, en este caso paroxetina, mediante la combinación de una solución de paroxetina

con un material o soporte sólido adsorbente como lactosa o almidón y la evaporación del solvente (como etanol).

Si comparamos lo anterior con lo revelado en la solicitud colombiana en trámite tenemos que, si bien es cierto la anterioridad no se refiere a fármacos contraceptivos como Drospirenona y Etinilestradiol, no es menos que, tanto la anterioridad como la solicitud en trámite, pretenden mediante el empleo de soportes sólidos (adsorbentes) y evaporación del solvente que disuelve el fármaco, obtener formulaciones que demuestren características farmacéuticas mejoradas; quedando demostrado nuevamente que la solicitud CO 07-022-740, carece de nivel inventivo.

❖ La publicación internacional WO 01/15701 publicada el 08 de Marzo de 2001 y titulada "PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ETHYNYLESTRADIOL AND DROSPIRENONE FOR USE AS CONTRACEPTIVE" revela:

1. A pharmaceutical composition comprising, as a first active agent, $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene-3-oxo- 17α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone (drospirenone) in an amount corresponding to a daily dosage, on administration of the composition, of from about 2 mg to about 4 mg, and, as a second active agent, 17α -ethinylestradiol (ethinylestradiol) in an amount corresponding to a daily dosage of from about 0.01 mg to about 0.05 mg, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.
2. A composition according to claim 1 wherein the drospirenone is in micronized form or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.
3. A composition according to claim 1 or 2, comprising drospirenone in an amount corresponding to a daily dosage of from about 2.5 mg to about 3.5 mg, in particular about 3 mg.
4. A composition according to claim 1 wherein the ethinylestradiol is in micronized form or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.
5. A composition according to claim 1 or 4, comprising ethinylestradiol in an amount corresponding to a daily dosage of from about 0.015 mg to about 0.04 mg, in particular from about 0.02 mg to about 0.03 mg.

8. A composition according to any of the preceding claims wherein at least 70% of the first and second active substance are released within 30 minutes of administration thereof.

9. A composition according to claim 8, wherein at least 80% of the first and second active agents are released within 20 minutes of administration thereof.

10. A pharmaceutical preparation consisting of a number of separately packaged and individually removable daily dosage units placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 21 consecutive days, wherein said daily dosage units comprises a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg.

(...)

15. A preparation according to any of claims 10-14, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone and ethinylestradiol in micronized form or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.

(...)

18. A pharmaceutical preparation consisting of a number of separately packaged and individually removable daily dosage units placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 28 consecutive days, wherein at least 21 of said daily dosage units comprises a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, and wherein 7 or less of said daily dosage units contain ethinylestradiol alone in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg.

(...)

20. A preparation according to claim 18 or 19, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone and ethinylestradiol in micronized form or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.

(...)

23. A method of inhibiting ovulation in a mammal, in particular a human, comprising administering, to said mammal, drospirenone in an amount in the range of from about 2 mg to about 4 mg of per day, together with ethinylestradiol in an amount of from about 0.01 mg to about 0.05 mg per day, said amounts being effective to inhibit ovulation in said mammal.

(...)

Como se observa, esta anterioridad describe que Drospirenona y Etinilestradiol – ya sea en forma micronizada o “sprayed”- están en solución y son aplicadas sobre las partículas de un portador inerte, también revela rangos de dosis y periodo en días de administración de dichas formulaciones; si bien

es cierto que en la solicitud en trámite no se hace uso de tales principios activos en forma micronizada, no es menos que, tanto Drospirenona como Etinilestadiol se encuentran adsorbidos sobre materiales inertes y tanto los rangos de dosis como el régimen de administración coinciden con lo revelado en la WO 01/15701 mencionada, lo que permite demostrar sin equívocos la ausencia de nivel inventivo de la solicitud colombiana en cuestión.

En conclusión, las anterioridades citadas permiten demostrar que la solicitud colombiana en trámite carece al menos de nivel inventivo, ya que el proceso a través del cual se obtienen las formulaciones se limita a la variación de estrategias tecnológicas ampliamente descritas y utilizadas en la industria farmacéutica (uso de excipientes adsorbentes para la inclusión de una solución de fármacos), así mismo las demás características (como dosis y regímenes de administración de los mismos fármacos) se encuentran reveladas en documentos pertenecientes al estado del arte.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

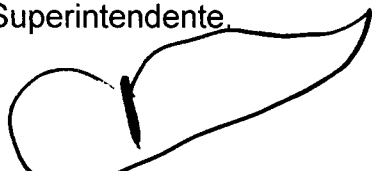
II. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- ❖ La publicación internacional WO 01/19344 publicada el 22 de Marzo de 2001 y titulada "PROCEDIMIENTOS DE PREPARACION DE POLVOS NASALES POR ATOMIZACION UTILIZANDO EXCIPIENTES INSOLUBLES Y ABSORVENTES COMO PROMOTORES DE ABSORCION NASAL" páginas 1, 2, 4, 7, 11, 14 y capítulo reivindicatorio.

- ❖ La publicación internacional WO 99/48499 publicada el 30 de septiembre de 1999 y titulada "PAROXETINE COMPOSITIONS", portada y páginas 1, 2, y capítulo reivindicatorio.
- ❖ La publicación internacional WO 01/15701 publicada el 08 de Marzo de 2001 y titulada "PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ETHYNYLESTRADIOL AND DROSPIRENONE FOR USE AS CONTRACEPTIVE".
- ❖ Tecnología Farmacéutica, Volumen II Parte I, Capítulo 2, página 94.

Señor Superintendente.



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C.S.J.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
22 de Marzo de 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 01/19344 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 9/14,
B01D 1/18

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES00/00346

(22) Fecha de presentación internacional:
14 de Septiembre de 2000 (14.09.2000)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 9902043
14 de Septiembre de 1999 (14.09.1999) ES

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **TORRADO DURAN, Santiago** [ES/ES]; Facultad de Farmacia, Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, E-28040 Madrid (ES). **TORRADO DURAN, Juan Jose** [ES/ES]; Facultad de Farmacia, Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, E-28040 Madrid (ES). **GARCIA ARIETA, Alfredo** [ES/ES]; Facultad de Farmacia, Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, E-28040 Madrid (ES).

(81) Estados designados (nacional): AU, CA, JP, US.

(84) Estados designados (regional): patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publicada:

— Con informe de búsqueda internacional.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID** [ES/ES]; Rectorado, Avenida de Séneca, 2, E-28040 Madrid (ES).

(54) Title: METHOD FOR THE PREPARATION OF NASAL POWDERS BY ATOMIZATION USING INSOLUBLE AND ABSORBING EXCIPIENTS AS NASAL ABSORPTION PROMOTERS

(54) Título: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE POLVOS NAALES POR ATOMIZACION UTILIZANDO EXCIPIENTES INSOLUBLES Y ABSORBENTES COMO PROMOTORES DE ABSORCION NASAL

(57) Abstract: The invention relates to an atomization method which involves adding the drug solution to the excipient which should be insoluble in the dispersing medium and in the solvent of the drug solution and capable of absorbing the added drug solution solvent. Said excipient that is hydrated and charged with the drug is dispersed in one of the two following media: 1) a medium in which the drug is insoluble and immiscible with the drug solution solvent to prevent the drug from escaping into the dispersing medium; 2) a medium not matching the above-mentioned characteristics but to which the hydrated excipient charged with the drug is added just before nebulization so that the drug has no time to escape.

(57) Resumen: Procedimiento de atomización que consiste en adicionar el fármaco en solución sobre el excipiente, que debe ser insoluble en el medio de dispersión y en el solvente de la solución de fármaco y capaz de absorber el volumen de la solución de fármaco que se le adicione. Este excipiente hidratado y cargado con fármaco se dispersará en un medio de atomización que puede ser de dos tipos: 1) Medio en el que el fármaco sea insoluble e inmiscible con el solvente de la solución de fármaco, para evitar que el fármaco escape al medio de dispersión; 2) Medio que no cumpla las características anteriores pero al que se adiciona el excipiente hidratado y cargado con fármaco justo antes de la nebulización para que no de tiempo a que el fármaco se escape.

WO 01/19344 A1

18
192

TÍTULO

Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización utilizando excipientes insolubles y absorbentes como promotores de absorción nasal.

5

OBJETO DE LA INVENCION:

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de la fabricación de polvos nasales. De forma más concreta, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de polvos nasales mediante atomización con
10 excipientes promotores de la absorción nasal que son insolubles en el medio de atomización y absorbentes.

Dentro de la tecnología farmacéutica, la elaboración de polvos nasales se realiza normalmente mediante la mezcla física simple de los ingredientes de la formulación, habiéndose descrito recientemente que es necesaria la existencia de
15 una fuerza que una las partículas de excipiente y las de fármaco (por ejemplo mezcla en mortero) para que los excipientes promotores de la absorción sean eficaces, o mediante la liofilización de una solución del fármaco junto con los excipientes, que también proporciona una unión íntima entre fármaco y excipiente, pero que supone un proceso lento y costoso. En algunas ocasiones se ha descrito el
20 empleo de la atomización para la elaboración de polvos nasales, sin embargo, la presente invención representa un procedimiento de atomización novedoso que consigue superar los inconvenientes existentes hasta el momento en este procedimiento: morfología y tamaño de partículas inadecuados para la administración nasal y separación del excipiente y el fármaco.

25 La invención consiste en incorporar el fármaco en solución al excipiente, aprovechando la capacidad de los excipientes para captar líquidos. Esto implica que la dosis del fármaco a administrar se debe disolver en un volumen de líquido que pueda ser absorbido por la máxima cantidad de polvo administrable por vía nasal. El excipiente hidratado / hinchado con la solución del fármaco se dispersa en el
30 medio de atomización. Este medio de atomización debe cumplir dos condiciones:

- debe ser inmiscible con el solvente donde se disuelve el fármaco que se encuentra en el interior de las partículas de excipiente y, además, el medio de atomización no debe ser capaz de disolver al fármaco. De esta manera se evita que el fármaco salga del excipiente que lo contiene. Tras la atomización se produce la evaporación del medio de atomización (medio externo al excipiente) y del solvente del fármaco (internalizado por el excipiente), consiguiendo así una unión íntima entre fármaco y excipiente sin que se formen partículas de fármaco puro con un tamaño de partícula demasiado pequeño para su administración por vía nasal.

ESTADO DE LA TÉCNICA

- 10 La administración de fármacos por vía nasal se ha venido empleando tradicionalmente con el objetivo de alcanzar efectos locales en la mucosa nasal (descongestivos, antialérgicos, etc.) aunque la posibilidad de que los fármacos se absorban y se obtener así efectos sistémicos es bien conocido desde la antigüedad (cocaína, nicotina, etc.).

- 15 La forma farmacéutica de administración nasal más habitual es la solución nasal, seguida de geles y polvos nasales. La administración nasal proporciona una absorción rápida evitando la degradación de los fármacos en el tracto digestivo y la metabolización en el hígado en el denominado efecto de primer paso hepático. Sin embargo, cuando los fármacos presentan un elevado peso molecular la absorción por difusión pasiva es muy baja, necesitándose el empleo de promotores de la absorción.

- 20 Se han descrito un gran número de promotores de la absorción nasal, sin embargo, la mayoría se emplean en formas líquidas (soluciones nasales). Nuestra invención se centra en los polvos nasales elaborados con excipientes insolubles en agua y absorbentes. Estos polvos al depositarse en la cavidad nasal captan la humedad del mucus nasal, deshidratando ligeramente la mucosa nasal, lo que provoca alteraciones en las células de la membrana nasal que, a su vez, originan la apertura de las uniones intercelulares, permitiendo así el paso de fármacos por vía paracelular (entre las células) hasta la extensa red de capilares que riega la mucosa nasal.

TS
194

de las formulaciones en la cavidad nasal. La idea de emplear microesferas como sistemas de administración nasal se menciona por primera vez en 1986 (Illum, L. Microspheres as a potencial controlled release nasal drug delivery system. En "Delivery system for peptide drugs". Davis, S.S., Illum, L. Y Tomlinson, E., eds, 5 Plenum Press, New York, pags. 205-210, 1986), pero en definitiva no es distinto de administrar polvos, solamente presentan la ventaja de una mejor fluidez y mayor control del tamaño de partícula. Se pensaba que las microesferas, como los geles y los polvos, hacían posible un aumento de absorción mediante el incremento del tiempo de contacto entre la forma farmacéutica y la mucosa nasal, gracias a su 10 capacidad para adherirse a la mucosa, absorber mucus y formar una capa viscosa; además, podrían proteger a los fármacos que contienen y liberarlos lentamente, constituyendo formas de liberación sostenida (Illum, *S.T.P. Pharma*, 3: 594-598, 1987).

El empleo de las microesferas de almidón degradable (DSM) en ovejas 15 permite mejorar la absorción de gentamicina hasta alcanzar una biodisponibilidad del 9,7 %, llegando al 57,3 % al administrar conjuntamente lisofosfatidilcolina (LPC) (Illum y col., *Int. J. Pharm.*, 46: 261-265, 1988). Con esta última formulación el perfil plasmático es semejante al intravenoso, gracias a una absorción muy rápida. Del mismo modo, la absorción de hormona de crecimiento 20 en ovejas se mejora con DSM. La desmopresina administrada en ovejas con DSM presenta una mejor absorción cuando se añade LPC (10 % vs 1,2 %) (Critchley y col., *J. Pharm. Pharmacol.*, 46: 651-656, 1994), lo que pone de manifiesto que estos polvos o microesferas insolubles y absorbentes se pueden combinar con promotores clásicos de la absorción nasal.

25 Recientemente este mismo grupo de investigadores ha elaborado mediante emulsificación microesferas del benciléster de ácido hialurónico con y sin dextrano 70.000 como estabilizador, obteniendo un tamaño de partícula de 8,71 μm y 5,77 μm , respectivamente. Estas microesferas se cargaron con insulina mediante liofilización y se administraron a ovejas. (Illum y col., *J. Control. Rel.* 29: 133- 30 141, 1994). En este estudio se han empleado microesferas mucho más pequeñas de

16
195

atomización porque para ello los constituyentes de estas partículas deben estar solubilizados en el medio de atomización que se evapora en la etapa de secado. En nuestro procedimiento las partículas de excipiente ya están formadas, son insolubles en el medio de atomización y, por tanto, durante la atomización no se altera de forma relevante su tamaño ni su morfología y solamente se pretende incorporar el fármaco al excipiente y conseguir una unión íntima entre ambos.

En la literatura científica también se ha descrito el empleo de celulosa microcristalina para la administración de octeótrida acetato. (Harris, A.G. y col. *Metabolism* 41 (Suppl. 2): 72-75, 1992). Sin embargo, no se describe la elaboración de estas formas farmacéuticas. No obstante, esta misma compañía (Sandoz Ltd.) ha patentado un procedimiento de elaboración de polvos nasales con ciertos péptidos (Cardinoux, F., Oechslein C. y Rummelt, A.; Nasal Pharmaceutical Composition, EP0490806, 1992) entre los que se encuentran estos polvos de somatostatina (octeótida acetato), empleando como excipientes prácticamente todos los excipientes conocidos para aplicación nasal, entre los que se encuentra, por supuesto, la celulosa microcristalina (reivindicación 4), pero que en la segunda reivindicación se denominan transportadores en ausencia de un promotor de la absorción o emulgente, lo que pone de manifiesto que desconocen que la celulosa microcristalina puede comportarse como promotor de la absorción si se formula adecuadamente. Para España y Grecia se reivindica (reivindicación 17) un procedimiento de elaboración que no se detalla en esta reivindicación y que consiste en unir el péptido y el transportador íntimamente, más tarde, en la reivindicación 25 se describe que el proceso consiste en preparar una solución del péptido y otros ingredientes, liofilizarla, secarla y si se requiere adicionar otros ingredientes. Al revisar la patente completa se puede encontrar que se menciona la atomización junto con la liofilización como procedimiento de elaboración al dar ejemplos de procesos de fabricación, pero todos los ejemplos se realizan posteriormente con liofilización, lo que confirma que la liofilización es la técnica de elección por las desventajas de la atomización, que la presente invención trata de solventar. Por tanto, en esta patente, que es la única patente relacionada con

196

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Para solucionar los dos problemas anteriores hemos desarrollado un procedimiento de elaboración con excipientes absorbentes, que además han
5 demostrado ser promotores de la absorción nasal.

El procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización utilizando excipientes insolubles y absorbentes como promotores de absorción nasal se realiza en cuatro etapas:

10

1º Aprovechando la capacidad absorbente del excipiente, en una primera etapa se incorpora el fármaco en forma de solución (normalmente acuosa) en el excipiente, de manera que éste lo absorbe dentro de sí y garantiza la unión íntima necesaria para que se produzca el efecto promotor de la absorción nasal. Es
15 importante que no se sobrepase el volumen de solución que es capaz de absorber el excipiente.

La primera limitación se encuentra en la solubilidad del fármaco. La dosis de fármaco a administrar se debe disolver en un volumen de agua que la cantidad máxima de polvo que se pueda administrar por vía nasal (por ejemplo, 30 mg) sea
20 capaz de absorber. Para ello disponemos de excipientes con distinta capacidad de absorción. Por ejemplo, la celulosa microcristalina tiene un índice de agua, parámetro que mide su capacidad de absorción, de 3,30 ml/g, el Sephadex® de 3,43 ml/g y la crospovidona de 3,83 ml/g. Este hecho limita la aplicación de este procedimiento a fármacos muy solubles o que sean muy potentes y se administren a
25 bajas dosis.

2º Posteriormente, en una segunda etapa, este excipiente cargado con el fármaco se dispersa en un disolvente (medio de dispersión o atomización) en el que sea insoluble, de manera que cuando se evapore este disolvente en la etapa de secado de la atomización, no se formen partículas, sino que solamente se sequen
30 estas partículas de excipiente, que previamente se han seleccionado con el tamaño

18
107

En una realización preferida de la invención, se aplica el procedimiento a la obtención de polvos nasales de cianocobalamina como fármaco y celulosa microcristalina (Avicel® PH101, Sephadex® G25 Fine o crospovidona (Polyplasdone® XL) como excipientes.

5 EJEMPLO 1.

La cianocobalamina se disuelve en agua para formar una solución al 1% p/v. Esta solución se adiciona sobre el excipiente celulosa microcristalina (Avicel® PH101) en la proporción de 1 ml por cada gramo de excipiente. El excipiente se agita mientras se le adiciona la solución y también una vez que ha terminado de
10 adicionar la solución, durante el tiempo necesario para conseguir una distribución lo más homogénea posible del contenido de cianocobalamina en el polvo. El excipiente hidratado y cargado con cianocobalamina se dispersa en diclorometano en la proporción de 400 ml de diclorometano por cada gramo de excipiente. La dispersión se atomiza en un atomizador Buchi® B191, cuyo funcionamiento se fija
15 en 100% de aspiración (-35 mbar), caudal de aire de nebulización 800l/h, temperatura de secado a la entrada de la cámara de 150°C (aunque es válida cualquier temperatura entre 110 y 190 °C), caudal del líquido a nebulizar de 11,0 ml/min (aunque es válido cualquier caudal entre 5,5 y 16,5 ml/min, que equivalen a 15 y 45% de la capacidad de la bomba de este atomizador). Finalmente se
20 recupera el polvo en el ciclón del atomizador. Las características de biodisponibilidad de estos polvos de cianocobalamina (celulosa) se estudiaron en conejos a los que se administraron estas formulaciones y se comparó con varias formulaciones convencionales utilizando como formulaciones de referencia una mezcla en sólido con lactosa, un aerosol y gotas. Las concentraciones medias
25 obtenidas a distintos tiempos para estas cuatro formulaciones se muestran en la tabla siguiente.

Formulación	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Celulosa	69.75 (26.3-113.1)	67,6 (19.4-115.8)	58.2 (20.1-96.3)	64.8 (14.05-115.5)

18
190**REIVINDICACIONES:**

- 1.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, caracterizado
5 por la utilización de excipientes insolubles en agua y absorbentes, que comprende cuatro etapas esenciales.
- 2.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, según la
reivindicación 1 caracterizado porque una solución del fármaco se adiciona sobre el
excipiente insoluble y absorbente sin sobrepasar la capacidad de absorción de este
10 excipiente, donde posteriormente el polvo hidratado y cargado con el fármaco se homogeneiza y se dispersa en un medio inmiscible con el solvente de la solución del fármaco, y en el que el fármaco debe ser insoluble o, al menos, menos soluble que en el solvente de la solución del fármaco, para evitar que el fármaco contenido en el excipiente escape al medio de dispersión.
- 15 3.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, de acuerdo con la reivindicación 2 en la que el solvente del fármaco es agua y el medio de dispersión es diclorometano o cualquier otro disolvente orgánico.
- 4.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, de acuerdo
con la reivindicación 1 en el que el fármaco se disuelve en agua y el excipiente
20 hidratado y cargado con el fármaco se dispersa también en agua justo antes de la nebulización, procediendo a su atomización inmediata para evitar que el fármaco escape del excipiente.
- 5.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, de acuerdo
con la reivindicación 4, en la que se realiza posteriormente la unión íntima entre las
25 partículas de fármaco y excipiente que todavía no se encuentren unidas mediante cualquier proceso de mezclado en el que se ejerza presión entre las partículas de polvo, por ejemplo en un mortero o en un molino de bolas.
- 6.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, de acuerdo
con las reivindicaciones 2 y 4, caracterizado porque optativamente se incorpora en
30 la solución del fármaco cualquier otro excipiente soluble, emulsificable o

~~40~~
199

suspendible en el solvente de la solución de fármaco que es absorbida por el excipiente.

- 7.- Composición farmacéutica, obtenida por el procedimiento reivindicado anteriormente, que comprende la utilización preferente de la vitamina B₁₂, ya sea
- 5 cianocobalamina o hidroxocobalamina o cualquiera de sus otras formas, y un excipiente insoluble y absorbente de agua, a los que opcionalmente pueden acompañar dentro de las partículas de este excipiente insoluble y absorbente otros excipientes de habitual uso farmacéutico, como otros promotores de la absorción nasal, reguladores del pH, estabilizantes y conservantes, junto con otros excipientes
- 10 que se incorporan fuera del excipiente insoluble y absorbente, encargados de retardar el aclaramiento mucociliar nasal, como geles o polvos bioadhesivos.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



200

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/445, 9/14		A1	(11) International Publication Number: WO 99/48499
			(43) International Publication Date: 30 September 1999 (30.09.99)
(21) International Application Number: PCT/GB99/00922		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 24 March 1999 (24.03.99)			
(30) Priority Data: 9806312.6 24 March 1998 (24.03.98) GB			
(71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TX8 9EP (GB).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): CRAIG, Andrew, Simon [GB/GB]; Smithkline Beecham Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). WARD, Neal [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB).			
(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; SmithKline Beecham, Corporate Intellectual Property, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).			
Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>			
(54) Title: PAROXETINE COMPOSITIONS			
(57) Abstract Paroxetine is adsorbed on a carrier to form a free-flowing powder useful for capsule filling or for tablet formation; and used in therapy to treat depression.			

201

PAROXETINE COMPOSITIONS

The present invention relates to new formulations of a pharmaceutically active compound, and in particular to a novel formulation of paroxetine.

5

Pharmaceutical products with antidepressant and anti-Parkinson properties are described in US-A-3912743 and US-A-4007196. An especially important compound among those disclosed is paroxetine, the (-)*trans* isomer of 4-(4'-fluorophenyl)-3-(3',4'-methylenedioxy-phenoxy-methyl)-piperidine.

10

In the literature this compound is usually isolated as an acid salt, especially the hydrochloride. Paroxetine is approved for human use as the hydrochloride salt, and has been proposed for the treatment and prophylaxis of *inter alia* depression, obsessive compulsive disorder (OCD) and panic.

15

Paroxetine hydrochloride has been described in the literature as a crystalline hemihydrate (see EP-A-0223403 of Beecham Group) and as various crystalline anhydrate forms (see WO96/24595 of SmithKline Beecham).

20

Paroxetine free base has hitherto been disclosed in the literature as an oil, and so the free base has not itself been considered for therapeutic use, preference being given to crystalline forms which can be more easily purified and processes into dosage forms.

25

The present invention is based on the discovery that paroxetine, for example paroxetine free base, is advantageously formulated into pharmaceutical compositions when adsorbed on or absorbed by a solid carrier.

30

The present invention provides a composition comprising paroxetine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof adsorbed on or absorbed by a pharmaceutically acceptable solid carrier, and the use of the composition as a therapeutic agent or for the manufacture of a medicament.

23
202

By this invention paroxetine may be obtained as a free-flowing powder that can be used directly (for example by direct compression into tablet form) or with further compounding ingredients in therapy.

- 5 The paroxetine used in carrying out this invention is preferably paroxetine free base, but may alternatively be a pharmaceutically acceptable derivative such as a salt, more especially the hydrochloride.

- 10 The composition of this invention is simply obtained by combining a solution of paroxetine with a suitable adsorbent or absorbent material and evaporating the solvent, for example by spray drying. The solvent is suitably toluene, ethanol, acetone, propan-2-ol, or ethyl acetate, or any other suitable solvent or mixture of solvents, in a paroxetine concentration of between 1 and 20%, more preferably between 1 and 4%.

- 15 Alternatively an oil obtained by removal of solvent from a solution may be blended with a solid adsorbent or absorbent material.

- Typically the material selected as carrier for the paroxetine is an excipient suitable for tablet formation or as a fill material for gelatine capsules, such as cyclodextrin (beta and /or gamma), porous silicates, starch, lactose or calcium phosphate, silica, sorbitol, maltodextrin, microcrystalline or powdered cellulose, sodium or calcium carboxymethylcellulose, calcium carbonate, kaolin, magnesium aluminium silicate. Additionally, soluble excipients such as magnesium stearate may form part of the solution phase.

25

Advantageously the carrier is one that also has a taste-masking effect, for example ion-exchange resins.

- 30 A solution of paroxetine free base may be prepared by addition of a base such as triethylamine to a solution of a crystalline paroxetine salt especially the hydrochloride or acetate. Alternatively the solution may be prepared by basifying a solution of an

CLAIMS

1. Paroxetine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof adsorbed on or absorbed by a solid carrier.
5
2. A pharmaceutical composition comprising paroxetine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof adsorbed on or absorbed by a solid carrier.
3. Use of paroxetine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof adsorbed on
10 or absorbed by a solid carrier to manufacture a medicament for the treatment of depression.
4. A method of treating depression which comprises administering an effective amount of paroxetine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof adsorbed on or
15 absorbed by a solid carrier to a person suffering from depression.
5. A composition of matter, use or method according to any preceding claim wherein the paroxetine is in the form of its free base.
- 20 6. A process for the preparation of a composition of matter according to claim 1, 2 or 5, which process comprises combining a solution of paroxetine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof with the adsorbent or absorbent solid carrier material and evaporating the solvent.
- 25 7. A process according to claim 6, wherein the carrier material is suspended in the solvent prior to evaporation of the solvent.
8. A process according to claim 6, wherein the carrier material is dissolved in the solvent prior to evaporation of the solvent.
30
9. A process according to any one of claims 6 or 8, wherein the evaporation of the solvent is carried out by spray drying.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 March 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/15701 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/565**,
31/585, A61P 15/00

Berlin (DE). **LIPP, Ralph** [DE/DE]; Holzungsweg 63,
D-14169 Berlin (DE). **HEITHECKER, Renate** [DE/DE];
Wolzogenstrasse 15, D-14163 Berlin (DE).

(21) International Application Number: **PCT/IB00/01213**

(74) Agent: **THORSEN, Jesper**; Plougmann, Vingtoft & Part-
ners A/S, Sankt Annæ Plads 11, P.O. Box 3007, DK-1021
Copenhagen K (DK).

(22) International Filing Date: 31 August 2000 (31.08.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
99202826.6 31 August 1999 (31.08.1999) EP
09/386,274 31 August 1999 (31.08.1999) US

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AT
(utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility
model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EE, EE (utility
model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KR (utility
model), KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **SCHER-
ING AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; D-13342
Berlin (DE).

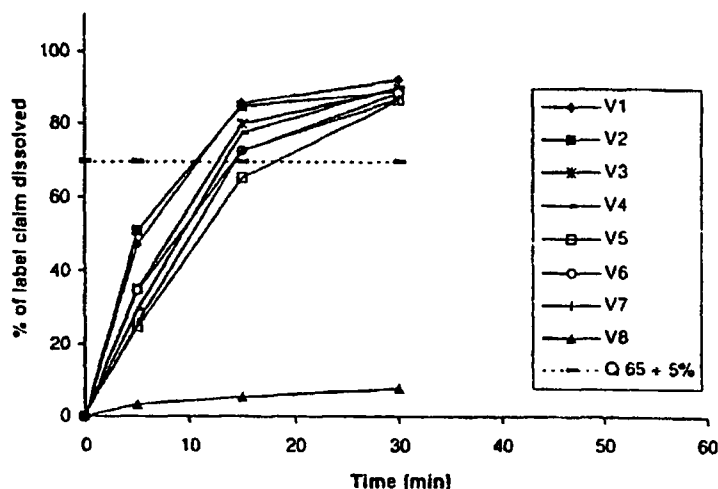
(72) Inventors; and

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **HEIL, Wolfgang**
[DE/DE]; Münchener Strasse 26/27, D-10825 Berlin (DE).
HILMAN, Jürgen [DE/DE]; Ugandastrasse 9, D-13351

[Continued on next page]

(54) Title: **PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ETHINYLESTRADIOL AND DROSPIRENONE FOR USE AS A CON-
TRACEPTIVE**



(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprises, as a first active agent, 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone (drospirenone) in an amount corresponding to a daily dosage, on administration of the composition, of from about 2 mg to about 4 mg, and, as a second active agent, 17 α -ethinylestradiol (ethinylestradiol) in an amount corresponding to a daily dosage of from about 0.01 mg to about 0.05 mg, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients. In a specific embodiment, the composition consists of a number of separately packaged and individually removable daily dosage units placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 21 consecutive days, wherein said daily dosage units comprise the combination of drospirenone and ethinylestradiol. The composition may further comprise 7 or less daily dosage units containing no active agent or containing ethinylestradiol alone.

WO 01/15701 A1



IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

- *With international search report.*
- *Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.*

77
206

PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ETHINYLESTRADIOL AND DROSPIRENONE FOR USE AS A CONTRACEPTIVE

FIELD OF THE INVENTION

- 5 The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising drospirenone and ethinylestradiol, a method of providing dissolution of drospirenone, methods of inhibiting ovulation by administration of drospirenone and the use of drospirenone and ethinylestradiol for inhibiting ovulation.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

- Oral contraceptives containing a combination of a gestagen and an estrogen component have been used since the 1960's. The earliest contraceptive preparations consisted of 21 tablets containing the combination of active agents and 7 tablets containing no active agent, and the amount of each active agent was the same in each tablet (the so-called one-phase preparations). Subsequently, preparations were developed that consisted of tablets containing different amounts and ratios of the active agents over the cycle of administration (the so-called multiple-phase preparations).
- 15
- 20 Contraceptive reliability is mainly provided by the gestagen component. The daily dosage should be at least the minimum of what is needed for the gestagen in question to inhibit ovulation effectively. The estrogen component acts to increase the ovulation inhibitory effect of gestagen and to ensure cycle stability. Since the introduction of oral contraceptives, the daily dosage of gestagen has been reduced through the development of new and more efficient gestagens than were present in the earlier contraceptive preparations. It has also been possible to reduce the daily dosage of estrogen.
- 25

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone (drospirenone) is known from DE 26 52 761 in which its use as a diuretic compound is disclosed.

30

- In DE 30 22 337, the gestagen-like activity of the compound and its consequent utility as a contraceptive agent is described at dosage levels of 0.5-50 mg of drospirenone per day. It is also noted that the mechanism of action of the compound is very similar to that of the natural corpus luteum hormone progesterone, and that it does not give rise to increased blood pressure for which reason it may be administrated to women who have or are at risk
- 35

207

of developing increased blood pressure. It is further described that drospirenone may be administered together with ethinylestradiol in an amount of 0.03-0.05 mg per day.

DE 30 51 166 discloses the use of the drospirenone for the treatment of gynaecological
5 irregularities and for contraception at a dosage level of 0.5-50 mg per day.

EP 398 460 discloses the use of drospirenone for the treatment of androgen-induced disorders, aldosterone-induced disorders and hormonal irregularities as well as for contraception at dosage levels of 0.5-50 mg, preferably 1-10 mg per day. Ethinylestradiol
10 may be co-administered at a level of 0.02-0.04 mg per day.

US 5,756,490 discloses pharmaceutical combination preparations comprising 23 or 24 dosage units containing a combination of a gestagen and an estrogen and 4-10 dosage units containing estrogen alone. Drospirenone is mentioned as a possible, but not
15 preferred, gestagenic compound and ethinylestradiol is mentioned as a possible, but not preferred, estrogenic compound.

SUMMARY OF THE INVENTION

20 In the course of research leading to the present invention, it has surprisingly been found that a hitherto undisclosed minimum dosage level of drospirenone is required for reliable contraceptive activity. Similarly, a preferred maximum dosage has been identified at which unpleasant side effects, in particular excessive diuresis, may substantially be avoided.

25 Accordingly, in a first aspect, the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising, as a first active agent, $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene-3-oxo- 17α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone (drospirenone) in an amount corresponding to a daily dosage, on administration of the composition, of from about 2 mg to about 4 mg, and, as a second active agent, 17α -ethinylestradiol (ethinylestradiol) in an amount corresponding to
30 a daily dosage of from about 0.01 mg to about 0.05 mg, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

Apart from the active substances themselves, it is envisaged that an ester or prodrug of drospirenone may be employed in the present composition, e.g. an oxyiminopregnane

2A
208

carbolactone as disclosed in WO 98/24801. Likewise, it is envisaged that esters or ethers of ethinylestradiol may be included in the composition.

- In a further aspect, the invention relates to a method of inhibiting ovulation in a mammal, 5 in particular a human, comprising administering, to said mammal, drospirenone in an amount in the range of from about 2 mg to about 4 mg of per day, together with ethinylestradiol in an amount of from about 0.01 mg to about 0.05 mg per day, said amounts being effective to inhibit ovulation in said mammal.
- 10 In a still further aspect, the invention relates to the use of drospirenone combined with ethinylestradiol for preparing a pharmaceutical preparation for the inhibition of ovulation in a mammal, in particular a human, the composition comprising an amount of drospirenone corresponding to a daily dosage, on administration of the composition, of from about 2 mg to about 4 mg, and comprising an amount of ethinylestradiol corresponding to a daily 15 dosage, on administration of the composition, of from about 0.01 to about 0.05 mg.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- The invention is further described with reference to the drawings in which
- 20 Fig. 1 is a graph showing the in vitro dissolution rate of drospirenone from tablet cores, V1-V7 being batches containing micronized drospirenone, and V8 being a batch containing macrocrystalline drospirenone;
- 25 Fig. 2 is a graph showing the in vitro dissolution rate of drospirenone from tablet cores, different lines representing different test batches;
- Fig. 3 is a graph showing the in vitro dissolution rate of drospirenone from film-coated tablets, different lines representing different test batches;
- 30 Fig. 4 is a graph showing the in vitro dissolution rate of ethinylestradiol from tablet cores, different lines representing different test batches; and
- Fig. 5 is a graph showing the in vitro dissolution rate of ethinylestradiol from film-coated 35 tablets, different lines representing different test batches.

30
209

DETAILED DISCLOSURE OF THE INVENTION

Drospirenone, which may be prepared substantially as described in, e.g., US 4,129,564 or
5 WO 98/06738, is a sparingly soluble substance in water and aqueous buffers at various
pH values. Furthermore, drospirenone is rearranged to an inactive isomer under acid
conditions and hydrolysed under alkaline conditions. To ensure good bioavailability of the
compound, it is therefore advantageously provided in a form that promotes rapid
dissolution thereof.

10

It has surprisingly been found that when drospirenone is provided in micronized form (so
that particles of the active substance have a surface area of more than 10,000 cm²/g, and
the following particle size distribution as determined under the microscope: not more than
2 particles in a given batch with a diameter of more than 30 µm, and preferably ≤ 20
15 particles with a diameter of ≥ 10 µm and ≤ 30 µm) in a pharmaceutical composition, rapid
dissolution of the active compound from the composition occurs in vitro ("rapid
dissolution" is defined as the dissolution of at least 70% over about 30 minutes, in
particular at least 80% over about 20 minutes, of drospirenone from a tablet preparation
containing 3 mg of drospirenone in 900 ml of water at 37°C determined by the USP XXIII
20 Paddle Method using a USP dissolution test apparatus 2 at 50 rpm). Instead of providing
the drospirenone in micronized form, it is possible to dissolve it in a suitable solvent, e.g.
methanol or ethyl acetate, and spray it onto the surface of inert carrier particles followed
by incorporation of the particles containing drospirenone on their surface in the
composition.

25

Without wishing to be limited to any particular theory, it appears that the in vitro
dissolution rate of drospirenone is connected to the dissolution rate in vivo resulting in
rapid absorption of drospirenone in vivo on oral administration of the compound. This is
an advantage because isomerization of the compound in the gastric environment and/or
30 hydrolysis in the intestine is substantially reduced, leading to a high bioavailability of the
compound.

With respect to ethinylestradiol which is also a sparingly soluble substance, though less
sensitive to degradation than drospirenone under conditions prevailing in the
35 gastrointestinal tract, it is also an advantage to provide it in micronized form or sprayed

31
210

from a solution, e.g. in ethanol, onto the surface of inert carrier particles. This has the added advantage of facilitating a more homogenous distribution of the ethinylestradiol throughout the composition which might otherwise be difficult to obtain because ethinylestradiol is incorporated in extremely small amounts. When ethinylestradiol is

5 provided in micronized form, it preferably has the following particle size distribution as determined under the microscope: 100% of the particles have a diameter of $\leq 15.0 \mu\text{m}$, 99% of the particles have a diameter of $\leq 12.5 \mu\text{m}$, 95% of the particles have a diameter of $\leq 10.0 \mu\text{m}$, and 50% of the particles have a diameter of $\leq 3.0 \mu\text{m}$. Furthermore, no particle is larger than $20 \mu\text{m}$, and ≤ 10 particles have a diameter of $\geq 15 \mu\text{m}$ and $\leq 20 \mu\text{m}$.

10

To obtain a more rapid rate of dissolution, it is preferred to include carriers or excipients which act to promote dissolution of both active substances. Examples of such carriers and excipients include substances that are readily soluble in water such as cellulose derivatives, carboxymethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl
15 cellulose, gelled starch, gelatin or polyvinylpyrrolidone. In particular, it appears as though polyvinylpyrrolidone might be particularly helpful to promote dissolution.

The composition of the invention preferably comprises drospirenone in an amount corresponding to a daily dosage of from about 2.5 mg to about 3.5 mg, in particular about
20 3 mg. The amount of ethinylestradiol preferably corresponds to a daily dosage of from about 0.015 mg to about 0.04 mg, in particular from about 0.015 mg to about 0.03 mg. More particularly, the present composition comprises an amount of drospirenone corresponding to a daily dosage of from about 3.0 to about 3.5 mg and ethinylestradiol in an amount corresponding to from about 0.015 to about 0.03 mg.

25

Apart from its ability to inhibit ovulation, the composition of the invention has been found to possess pronounced anti-androgenic properties and may therefore be used in the prevention or treatment of androgen-induced disorders, in particular acne. Such use may be independent from or concomitant with the use as a contraceptive disclosed above.

30 Furthermore, since drospirenone is an aldosterone antagonist, it has diuretic properties and is therefore suitable for counteracting the water-retentive properties of ethinylestradiol.

In a particular embodiment, the invention relates to a pharmaceutical preparation
35 consisting of a number of separately packaged and individually removable daily dosage

7/2
219

units placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 21 consecutive days, wherein each of said daily dosage units comprises a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg.

5

In one embodiment, the preparation further comprises 7 or less said daily dosage units containing no active agent. Alternatively, it is possible to include, in the dosage regimen, a period of 7 days or less during which no dosage units are ingested. For compliance reasons, however, it may be preferred to include an appropriate number of blanks in the preparation, in which case the total number of daily dosage units in the preparation is at least 28. The inclusion of blanks, or the pill-free days, will then trigger withdrawal bleeding.

The preparation may be a one-phase composition, i.e. a preparation wherein the amounts of either active agent remains constant for the entire at least 21-day period, or the amounts of either or both active agents may be varied over the at least 21-day period to generate a multiple-phase preparation, e.g. a two- or three-phase preparation, substantially as disclosed in, e.g., EP 148 724. In case of multiple-phase preparation, it may be possible to include a natural estrogen such as estradiol, e.g. in an amount of from about 0.5 mg to about 4 mg per day, instead of ethinylestradiol.

In suitable embodiments of the present preparation, the number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol may be 21, 22, 23 or 24, and the number of daily dosage units containing no active agent may then be 7, 6, 5 or 4, as the case may be. In a further embodiment of the present preparation, the number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol is 28, or a multiple of 28 such as 2-4, in particular 2 or 3, times 28.

In an alternative embodiment, the invention relates to a contraceptive preparation consisting of a number of separately packaged and individually removable daily dosage units placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 28 consecutive days, wherein at least 21 of said daily dosage units comprises a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, and wherein 7 or less of

212

said daily dosage units contain ethinylestradiol alone in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg.

By including an appropriate number of dosage units comprising ethinylestradiol alone,
5 high contraceptive reliability, low follicular development and satisfactory cycle control with little or no intermenstrual bleeding may be obtained.

In this case, too, the preparation may be one in which the amounts of either active agent remains constant for the entire at least 21-day period (i.e. a two-phase preparation), or the
10 amounts of either or both active agents may be varied over the at least 21-day period to generate a multiple-phase preparation, e.g. a three- or four-phase preparation, substantially as disclosed in, e.g., EP 148 724. In case of multiple-phase preparation, it may be possible to include a natural estrogen such as estradiol, e.g. in an amount of from about 0.5 mg to about 4 mg per day, instead of ethinylestradiol.

15

In suitable embodiments of the present preparation, the number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol may be 21, 22, 23 or 24, and the number of daily dosage units containing ethinylestradiol alone may then be 7, 6, 5 or 4, as the case may be.

20

In one embodiment of the present method of inhibiting ovulation, the method comprises administering, to said mammal, on each day of at least 21 consecutive days, a daily dosage unit comprising a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, followed
25 by administering, on each day of 7 or less consecutive days, a daily dosage unit containing no active agent, or alternatively, administering no dosage units for 7 days or less.

In suitable embodiments of this method, the daily dosage units comprising the
30 combination of drospirenone and ethinylestradiol may be administered for 21, 22, 23 or 24 consecutive days, and the daily dosage units containing no active agent may then be administered for 7, 6, 5 or 4 consecutive days, as appropriate. Furthermore, the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol may be administered for 28 consecutive days. In a variant of this embodiment, the daily dosage
35 units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol are administered for

34
213

2-4, preferably 2 or 3, times 28 consecutive days, followed by administration of the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol for 21, 22, 23 or 24 consecutive days and subsequently administration of the daily dosage units containing no active agent, or administration of no daily dosage units, for 7, 6, 5 or 4 5 consecutive days.

Alternatively, the present method comprises administering, on each day of at least 21 consecutive days, a daily dosage unit comprising a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 10 0.01 to about 0.05 mg, followed by administering, on each day of 7 or less consecutive days, a daily dosage unit containing ethinylestradiol alone in an amount of from about 0.01 mg to about 0.05 mg.

In this alternative method, the daily dosage units comprising the combination of 15 drospirenone and ethinylestradiol may suitably be administered for 21, 22, 23 or 24 consecutive days, and wherein the daily dosage units comprising ethinylestradiol alone may then be administered for 7, 6, 5 or 4 consecutive days, as appropriate. In a further embodiment of the method, the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol are administered for 2-4, preferably 2 or 3, times 28 20 consecutive days, followed by administration of the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol for 21 consecutive days and subsequently administration of the daily dosage units comprising ethinylestradiol alone for 7 consecutive days.

25 For use according to the invention, the pharmaceutical preparation may suitably be in the form of a number of separately packaged and individually removable daily dosage units placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 21 consecutive days, wherein each of said daily dosage units each comprises a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an 30 amount from about 0.01 to about 0.05 mg.

As indicated above, the preparation may further comprise 7 or less daily dosage units containing no active agent (or may contain 7 or less empty "places", e.g. in the form of empty blisters in a blister pack, marking the days on which no daily dosage units are 35 administered).

25
214

Alternatively, the pharmaceutical preparation may be in the form of a number of separately packaged and individually removable daily dosage units placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 28 consecutive days, wherein at least 21 of said daily dosage units each comprises a combination of

- 5 drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount of from about 0.01 to about 0.05 mg, said packaging unit further comprising 7 or less daily dosage units comprising ethinylestradiol alone in an amount of from about 0.01 mg to about 0.05 mg.
- 10 The composition of the invention may be formulated in any manner known in the pharmaceutical art. In particular, as indicated above, the composition may be formulated by a method comprising providing drospirenone and, if desired, ethinylestradiol in micronized form in said unit dosage form, or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier in admixture with one or more pharmaceutically acceptable excipients that
- 15 promote dissolution of the drospirenone and ethinylestradiol so as to promote rapid dissolution of drospirenone and preferably ethinylestradiol on oral administration. Examples of suitable excipients include fillers, e.g. sugars such as lactose, glucose or sucrose, sugar alcohols such as mannitol, sorbitol or xylitol, starch such as wheat, corn or potato starch, modified starch or sodium starch glycolate, lubricants such as talc,
- 20 magnesium stearate, calcium stearate, colloidal silica or stearic acid, and binders such as polyvinylpyrrolidone, cellulose derivatives, carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose or gelatin, for making oral dosage forms such as tablets, pills or capsules.
- 25 Tablets may conveniently be coated with a suitable film-forming agent, e.g. hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose or ethyl cellulose, to which a suitable excipient may optionally be added, e.g. a softener such as glycerol, propylene glycol, diethylphthalate or glycerol triacetate, filler such as sucrose, sorbitol, xylitol, glucose or lactose, a colorant such as titanium hydroxide, etc.
- 30 The present composition may also be formulated in liquid form, e.g. as a solution, suspension or emulsion, together with conventional diluents or excipients in a manner known per se in the pharmaceutical art.

36
215

A packaging unit comprising the daily dosage units described above may be prepared in a manner analogous to that of making other oral contraceptives. This may for instance be a conventional blister pack or any other form known for this purpose, for instance a pack comprising the appropriate number of dosage units (in this case at least 21, or for 5 particular applications, 28 or a multiple of 28) in a sealed blister pack with a cardboard, paperboard, foil or plastic backing and enclosed in a suitable cover. Each blister container may conveniently be numbered or otherwise marked, e.g. starting with the first of the at least 21 dosage units that contain the combination of drospirenone and ethinylestradiol, optionally followed by 7 or less empty blisters or by the 7 or less dosage units that contain 10 no active agent or that only contain ethinylestradiol (although the numbering may also start with the first of the 7 or less dosage units that only contain ethinylestradiol).

It is also envisaged that the present composition may be in the form of a parenteral formulation such as a subcutaneous implant or transdermal formulation. For making 15 implants, the active agents may suitably be formulated together with one or more polymers that are gradually eroded or degraded when in use, e.g. silicone polymers, ethylene vinylacetate, polyethylene or polypropylene.

Where transdermal formulations are concerned, they may be prepared in the form of 20 matrices or membranes or as fluid or viscous formulations in oil or hydrogels. For transdermal patches, an adhesive which is compatible with the skin should be included, such as polyacrylate, a silicone adhesive or polyisobutylene, as well as a foil made of, e.g. polyethylene, polypropylene, ethylene vinylacetate, polyvinylchloride, polyvinylidene chloride or polyester, and a removable protective foil made from, e.g., polyester or paper 25 coated with silicone or a fluoropolymer. For the preparation of transdermal solutions or gels, water or organic solvents or mixtures thereof may be used. Transdermal gels may furthermore contain one or more suitable gelling agents or thickeners such as silicone, tragacanth, starch or starch derivatives, cellulose or cellulose derivatives or polacrylic acids or derivatives thereof. Transdermal formulations may also suitably contain one or 30 more substances that enhance absorption through the skin, such as bile salts or derivatives thereof and/or phospholipids. Suitable transdermal formulations may, for instance, be made in a manner analogous to that described in WO 94/04157 for 3-ketodesogestrel. Alternatively, transdermal formulations may be prepared according to a method disclosed in, e.g., BW Barry, "Dermatological Formulations, Percutaneous

Absorption", Marcel Dekker Inc., New York - Basel, 1983, or YW Chien, "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker Inc., New York - Basel, 1987.

The present invention is further described in the following examples which are not in any way intended to limit the scope of the invention as claimed.

EXPERIMENTAL

Example 1

10

Preparation of tablets containing drospirenone and ethinylestradiol

Tablet cores of the following composition

15	micronized drospirenone	3.00 mg
	micronized ethinylestradiol	0.03 mg
	lactose monohydrate	48.17 mg
	corn starch	14.40 mg
	modified starch	9.60 mg
20	polyvinylpyrrolidone 25,000	4.00 mg
	magnesium stearate	0.80 mg

were prepared by charging a fluidized bed granulator with 31.68 kg corn starch, 21.12 kg modified starch, 6.60 micronized drospirenone, 0.066 kg micronized ethinylestradiol and 25 105.974 kg lactose monohydrate and activating the fluidized bed. An aqueous solution of 8.80 kg polyvinylpyrrolidone 25,000 in 46.20 kg purified water was sprayed continuously onto the fluidized bed while drying by heating the air stream of the fluidized bed. At the end of the process 1.76 kg magnesium stearate was sucked into the granulator and mixed with the granules by maintaining the fluidized bed. The resulting granulate was pressed 30 into tablet cores by compression using a rotary tablet press.

2.22464 kg of hydroxypropylmethylcellulose and 0.44528 macrogol 6000 were dissolved in 14.67 kg purified water. 0.44528 kg talc, 1.22430 kg titanium dioxide and 0.06050 kg ferric oxide pigment were suspended in 10.26 kg purified water with stirring and

homogenized. The solution and suspension were combined and used to coat the tablet cores by continuous application of the coating suspension in a coater.

Example 2

5

Dissolution of drospirenone from tablets

The rate of dissolution of drospirenone from the tablets prepared in Example 1 was determined by the USP XXIII Paddle Method using a USP Dissolution Test Apparatus 2 including 6 covered glass vessels and 6 paddles. Tablets were placed in 900 ml water at a temperature of 37°C ($\pm 0.5^\circ\text{C}$) and stirred at 50 rpm.

The results appear from Figs. 1, 2 and 4. From Fig. 1, it appears that the batch numbered V8 containing macrocrystalline drospirenone (but otherwise identical to the tablets prepared in Example 1) exhibited an extremely slow dissolution rate of drospirenone, whereas all batches containing micronized drospirenone exhibited a dissolution rate of more than 70% within 30 minutes.

Fig. 2 and Fig. 4 shows the results of dissolution of drospirenone from tablet cores and film-coated tablets, respectively. In both cases more than 70% of the active agent is dissolved within 30 minutes. Thus, the film coating did not significantly influence the rate of dissolution.

Example 3

25 *Dissolution rate of ethinylestradiol from tablets in vitro*

The rate of dissolution of ethinylestradiol from tablets prepared as described in Example 1 was determined according to the USP Paddle Method as described in Example 2 for drospirenone. The results appear from Figs. 3 and 5 showing the dissolution rates from tablet cores and film-coated tablets, respectively. In both cases, more than 70% of the active agent was dissolved within 30 minutes. Thus, the film coating did not significantly influence the rate of dissolution.

39
218**Example 4**

Bioavailability of drospirenone and ethinylestradiol from tablets containing 3 mg of drospirenone and 0.03 mg ethinylestradiol

5

42 healthy women between 18 and 35 years of age were included in an open-label crossover study after their informed consent had been obtained. The aim of the study was to investigate the relative bioavailability of drospirenone and ethinylestradiol from a tablet formulation containing 3 mg drospirenone and 0.03 mg ethinylestradiol with reference to
10 an oral suspension containing 6 mg of drospirenone and 0.06 mg ethinylestradiol per vial.

The bioavailability was determined using serum concentrations of each active agent as parameters. Compared to the oral suspension, the relative bioavailability of drospirenone and ethinylestradiol from the tablets is 107% and 117%, respectively. It was therefore
15 concluded that both drospirenone and ethinylestradiol are completely released from the tablets in vivo.

The absolute bioavailability of drospirenone was determined in two studies to be 76%±13% after oral administration of 2 mg drospirenone to 8 young healthy women and
20 85%±24% after oral administration of a microcrystalline suspension containing 3.13 mg drospirenone to 6 postmenopausal women.

The oral bioavailability of ethinylestradiol was determined in several studies, and mean values of from 36% to 59% were reported in the literature, indicating a first-pass effect.

25

Example 5

Contraceptive efficacy of formulations containing drospirenone and ethinylestradiol

30 An open-label, randomized trial with 52 female volunteers aged 20-35 years whose informed consent had been obtained included 1 pre-treatment cycle, 3 treatment cycles with two different tablet containing 2 mg and 3 mg drospirenone, respectively, but otherwise corresponding to the tablets prepared in Example 1, and a follow-up phase. A wash-out phase of 1 month preceded the treatment.

35

40
219

At defined time points, selected central and peripheral parameters were investigated: LH, FSH, 17β -estradiol, progesterone, cervical score, "spinnbarkeit", fern phenomenon.

Ovarian function was checked by ultrasound. In addition, SHBG, CBG, prolactin, total testosterone, androstenedione, DHEA-S and selected metabolic parameters (serum
5 glucose, triglycerides, cholesterol, HDL, LDL) were examined. Blood pressure, heart rate, body weight and cycle control were documented.

The results of the study showed that both LH and FSH were clearly suppressed with both trial preparations. Accordingly, the secretion of estradiol and progesterone were greatly
10 reduced over all three treatment cycles with the exception of 3 volunteers receiving the 2 mg drospirenone preparation. This result was, in principle, confirmed by the accompanying ultrasound examinations. Follicular ripening occurred in several cases with both trial preparations. Although three ovulations were diagnosed with the preparation containing 2 mg drospirenone (one of which was described as "equivocal" and the other
15 as a "tablet-taking error"), no differences were demonstrable statistically ($p > 0.05$) between the two trial preparations as regards the hormones LH, FSH, estradiol and progesterone, and the parameter "ovulation during the treatment cycles". In keeping with the hormones, cervical function was greatly limited and the "spinnbarkeit" and crystallisability of the cervical mucus was greatly reduced with both trial preparations.
20 Prolactin increased minimally and SHBG and CBG distinctly with both preparations. Triglycerides and HDL levels increased with both trial preparations, while LDL levels decreased. Total cholesterol was largely unchanged in both treatment groups. Oral glucose tolerance remained virtually unchanged or was slightly decreased. Testosterone, androstenedione and DHEA-S decreased minimally.

25

The subjective and objective tolerance was good with both treatments. This was also the case for cycle control with the exception of the first cycle with 2 mg drospirenone. Blood pressure, heart rate and body weight remained constant in the majority of cases or showed a slight tendency to decrease.

30

After three months' treatment, it was concluded:

The two trial preparations were equally good as regards the subjective and objective tolerance.

~~41~~
220

No negative metabolic effects were observed with either preparation. HDL was influenced positively in the sense of an increase.

The results confirmed the results of earlier studies that the 2 mg drospirenone preparation was in the threshold region of ovulation inhibition, whereas the 3 mg drospirenone
5 preparation had a demonstrable ovulation-inhibiting effect in all cases examined.

221

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising, as a first active agent, 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone (drospirenone) in an amount
5 corresponding to a daily dosage, on administration of the composition, of from about 2 mg to about 4 mg, and, as a second active agent, 17 α -ethinylestradiol (ethinylestradiol) in an amount corresponding to a daily dosage of from about 0.01 mg to about 0.05 mg, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.
- 10 2. A composition according to claim 1 wherein the drospirenone is in micronized form or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.
3. A composition according to claim 1 or 2, comprising drospirenone in an amount corresponding to a daily dosage of from about 2.5 mg to about 3.5 mg, in particular about
15 3 mg.
4. A composition according to claim 1 wherein the ethinylestradiol is in micronized form or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.
- 20 5. A composition according to claim 1 or 4, comprising ethinylestradiol in an amount corresponding to a daily dosage of from about 0.015 mg to about 0.04 mg, in particular from about 0.02 mg to about 0.03 mg.
6. A composition according to any of the preceding claims, comprising an amount of
25 drospirenone corresponding to a daily dosage of from about 3.0 to about 3.5 mg and ethinylestradiol in an amount corresponding to from about 0.015 to about 0.03 mg, in particular comprising an amount of drospirenone corresponding to a daily dosage of about 3.0 mg and ethinylestradiol in an amount corresponding to a daily dosage of 0.03 mg.
- 30 7. A composition according to any of the preceding claims wherein the pharmaceutically acceptable carrier or excipient is selected so as to promote rapid dissolution of the first and second active agents.
8. A composition according to any of the preceding claims wherein at least 70% of the first
35 and second active substance are released within 30 minutes of administration thereof.

9. A composition according to claim 8, wherein at least 80% of the first and second active agents are released within 20 minutes of administration thereof.
- 5 10. A pharmaceutical preparation consisting of a number of separately packaged and individually removable daily dosage units placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 21 consecutive days, wherein said daily dosage units comprises a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg.
- 10 11. A preparation according to claim 10, which additionally comprises 7 or less daily dosage units containing no active agent intended for oral administration subsequent to the period of at least 21 consecutive days, the total number of daily dosage units being at least 28.
- 15 12. A preparation according to claim 10 or 11, wherein the number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol is 21, 22, 23 or 24, and wherein the number of daily dosage units containing no active agent is 7, 6, 5 or 4.
- 20 13. A preparation according to claim 10, wherein the number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol is 28, or a multiple of 28 such as 2-4, in particular 2 or 3, times 28.
14. A preparation according to claim 13, which additionally comprises a number of daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol of 21, 22, 23 or 24, and a number of daily dosage units containing no active agent of 7, 6, 5 or 4.
- 25 15. A preparation according to any of claims 10-14, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone and ethinylestradiol in micronized form or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.
- 30 16. A preparation according to any of claims 10-15 wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone in an amount of from about 2.5 mg to about 3.5 mg, in particular about 3 mg, and ethinylestradiol in an amount of from about 0.015 mg to about 0.04 mg, in particular from about 0.015 mg to about 0.03 mg.
- 35

223

17. A preparation according to any of claims 10-16, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone in an amount of from about 3.0 to about 3.5 mg and ethinylestradiol in an amount corresponding to from about 0.015 to about 0.03 mg.

5

18. A pharmaceutical preparation consisting of a number of separately packaged and individually removable daily dosage units placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 28 consecutive days, wherein at least 21 of said daily dosage units comprises a combination of drospirenone in an amount of from about 2
10 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, and wherein 7 or less of said daily dosage units contain ethinylestradiol alone in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg.

19. A preparation according to claim 18, wherein the number of daily dosage units
15 comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol is 21, 22, 23 or 24, and wherein the number of daily dosage units comprising ethinylestradiol alone is 7, 6, 5 or 4.

20. A preparation according to claim 18 or 19, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone and ethinylestradiol in micronized form or sprayed from a solution
20 onto particles of an inert carrier.

21. A preparation according to any of claims 18-20, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone in an amount of from about 2.5 mg to about 3.5 mg, in particular about 3 mg, and ethinylestradiol in an amount of from about 0.015 mg to about
25 0.04 mg, in particular from about 0.02 mg to about 0.03 mg.

22. A preparation according to any of claims 18-21, wherein the at least 21 daily dosage units comprise drospirenone in an amount of from about 3.0 to about 3.5 mg and ethinylestradiol in an amount corresponding to from about 0.015 to about 0.03 mg.

30

23. A method of inhibiting ovulation in a mammal, in particular a human, comprising administering, to said mammal, drospirenone in an amount in the range of from about 2 mg to about 4 mg of per day, together with ethinylestradiol in an amount of from about 0.01 mg to about 0.05 mg per day, said amounts being effective to inhibit ovulation in said
35 mammal.

23
224

24. A method according to claim 23, wherein the amount of drospirenone is in the range of from about 2.5 mg to about 3.5 mg, in particular about 3 mg of drospirenone per day.
- 5 25. A method according to claim 23, wherein the amount of ethinylestradiol is from about 0.015 mg to about 0.04 mg, in particular from about 0.015 to about 0.03 mg per day.
26. A method of preventing or treating androgen-induced disorders in a female mammal, in particular a female human, comprising administering, to said mammal, an amount of
- 10 drospirenone in the range of from about 2 mg to about 4 mg per day, together with an amount of ethinylestradiol of from about 0.01 mg to about 0.05 mg per day, said amounts being effective to prevent or treat androgen-induced disorders in said mammal.
27. A method according to claim 26, wherein the androgen-induced disorder is acne.
- 15
28. A method of inhibiting ovulation in a mammal, in particular a human, comprising administering, to said mammal, on each day of at least 21 consecutive days, a daily dosage unit comprising a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, followed
- 20 by administering, on each day of 7 or less consecutive days, a daily dosage unit containing no active agent, or alternatively administering no daily dosage units for 7 or less consecutive days.
29. A method according to claim 28, wherein the daily dosage units comprising the
- 25 combination of drospirenone and ethinylestradiol are administered for 21, 22, 23 or 24 consecutive days, and wherein no daily dosage units or daily dosage units containing no active agent are administered for 7, 6, 5 or 4 consecutive days.
30. A method according to claim 28, wherein the daily dosage units comprising the
- 30 combination of drospirenone and ethinylestradiol are administered for 28 consecutive days.
31. A method according to claim 28, wherein the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol are administered for 2-4, preferably 2 or
- 35 3, times 28 consecutive days, followed by administration of the daily dosage units

46
225

comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol for 21 consecutive days and subsequently administration of the daily dosage units containing no active agent, or alternatively no daily dosage units, for 7 consecutive days.

- 5 32. A method of inhibiting ovulation in a mammal, in particular a human, comprising administering, to said mammal, on each day of at least 21 consecutive days, a daily dosage unit comprising a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, followed by administering, on each day of 7 or less consecutive days, a daily dosage unit
10 containing ethinylestradiol alone in an amount of from about 0.01 mg to about 0.05 mg.

33. A method according to claim 32, wherein the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol are administered for 21, 22, 23 or 24 consecutive days, and wherein the daily dosage units comprising ethinylestradiol alone
15 are administered for 7, 6, 5 or 4 consecutive days.

34. A method according to claim 32, wherein the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol are administered for 2-4, preferably 2 or 3, times 28 consecutive days, followed by administration of the daily dosage units
20 comprising the combination of drospirenone and ethinylestradiol for 21 consecutive days and subsequently administration of the daily dosage units comprising ethinylestradiol alone for 7 consecutive days.

35. A method of promoting rapid dissolution of drospirenone from a unit dosage form on
25 oral administration, the method comprising providing drospirenone in micronized form in said unit dosage form, or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier in admixture with one or more pharmaceutically acceptable excipients that promote dissolution of the drospirenone.

- 30 36. Use of drospirenone combined with ethinylestradiol for preparing a pharmaceutical preparation for the inhibition of ovulation in a mammal, in particular a human, the composition comprising an amount of drospirenone corresponding to a daily dosage, on administration of the composition, of from about 2 mg to about 4 mg, and comprising an amount of ethinylestradiol corresponding to a daily dosage, on administration of the
35 composition, of from about 0.01 to about 0.05 mg.

226

37. Use according to claim 36, wherein the drospirenone is in micronized form, or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.

5 38. Use according to claim 36, wherein the amount of drospirenone corresponds to a daily dosage of from about 2.5 mg to about 3.5 mg, in particular about 3.0 mg.

39. Use according to claim 36, wherein the amount of ethinylestradiol corresponds to a daily dosage of from about 0.015 mg to about 0.04 mg, in particular from about 0.02 mg to
10 about 0.03 mg.

40. Use according to claim 36, wherein the ethinylestradiol is in micronized form, or sprayed from a solution onto particles of an inert carrier.

15 41. Use according to claim 36 for the prevention or treatment of androgen-induced disorders in a female mammal, in particular a female human.

42. Use according to claim 41, wherein the androgen-induced disorder is acne.

20 43. Use of a combination of drospirenone and ethinylestradiol for preparing a pharmaceutical preparation for the inhibition of ovulation in a mammal, in particular a human, the preparation being in the form of a number of separately packaged and individually removable daily dosage units placed in a packaging unit and intended for oral administration for a period of at least 21 consecutive days, wherein said daily dosage
25 units each comprises a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg.

44. Use according to claim 43, wherein the preparation further comprises 7 or less daily dosage units containing no active agent, the total number of daily dosage units being at
30 least 28.

45. Use of a combination of drospirenone and ethinylestradiol for preparing a pharmaceutical preparation for the inhibition of ovulation in a mammal, in particular a human, the preparation being in the form of a number of separately packaged and
35 individually removable daily dosage units placed in a packaging unit and intended for oral

48
227

administration for a period of at least 28 consecutive days, wherein at least 21 of said daily dosage units each comprises a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinylestradiol in an amount of from about 0.01 to about 0.05 mg, said packaging unit further comprising 7 or less daily dosage units comprising 5 ethinylestradiol alone in an amount of from about 0.01 mg to about 0.05 mg.

CUADRO 2.3

Comparación de las propiedades de algunos diluyentes de uso habitual

DILUYENTE	A	B	C	D	E	F	G
Dextrosa	3	2	4	2	1	2	
Lactosa desecada	3	5	4	3	1	2	
Lactosa anhidra	2	3	4	4	5	2	
Sacarosa	4	3	5	4	4	1	
Almidón	2	1	0	4	3	3	
Sta-Rx 1500®	3	2	2	4	3	2	
Fosfato dicálcico	3	4	1	2	1	2	
Emcompress®	3	4	0	4	1	1	
Celulosa microcristalina	5	1	0	2	0	4	

A: compresibilidad; B: flujo; C: solubilidad; D: disgregación; E: higroscopicidad; F: capacidad lubricante; G: estabilidad desde 0 (nula) a 5 (buena/alta)

B) Adsorbentes

Los adsorbentes son sustancias capaces de incorporar fluidos y retener ciertos principios volátiles, manteniendo un estado aparentemente seco. Resultan útiles cuando se desea comprimir fármacos de naturaleza líquida o de consistencia tosca, como pueden ser las vitaminas liposolubles, los aceites esenciales y determinados extractos fluidos, o bien mezclas eutécticas incorporadas en la formulación. El ejemplo más representativo del uso de estos excipientes es la preparación de comprimidos de nitroglicerina. En la actualidad, una alternativa en la formulación de este tipo de sustancias es la microencapsulación. Los adsorbentes más empleados, que cumplen a la vez otras funciones, son el almidón, la lactosa, la celulosa microcristalina, la bentonita, el caolín, el óxido de silicio coloidal (Aerosil®), el fosfato de calcio y el carbonato magnésico.

C) Aglutinantes

Las sustancias sólidas que actúan como adhesivos y cohesivos entre las partículas de materiales pulverulentos sometidos a la acción de la presión para formar gránulos, reciben el nombre de aglutinantes. Además, los aglutinantes aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido. Generalmente, están constituidos por macromoléculas de cadena larga que, en forma de dispersión, dejan, después de evaporarse el disolvente, una película de gran viscosidad que permite la agregación de las partículas. Aunque también pueden utilizarse en seco, lo más frecuente es incorporarlos como dispersión para asegurar una distribución más homogénea y porque la mayoría de los aglutinantes

D) Disgregantes

Durante la disolución superficial del comprimido, los fluidos atrapados en la cavidad de la partícula se liberan, lo que facilita la disolución del fármaco en el medio de absorción.



01



* 7 4 8 0 3 8 1 4 *



50
229

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 1

null

CERTIFICA:

NOMBRE: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
DOMICILIO: CALI VALLE
DIRECCION COMERCIAL : ---K 1 46 84
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: ---K 1 46 84
CIUDAD: CALI
MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233-4 FECHA MATRICULA : 02 DE OCTOBER DE 1958
DIRECCION ELECTRONICA : esperanzacortes@lafrancol.net
AFILIADO

CERTIFICA:

NIT : 890301463-8

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 1434 DEL 29 DE SEPTEMBER DE 1958 NOTARIA CUARTA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTOBER DE 1958 BAJO EL NRO. 18319 DEL LIBRO IX , SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

CERTIFICA:

REFORMAS	DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.
INS LIBRO					
E.P.	1104	30/06/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	07/07/1959	
	19467				
E.P.	2309	26/12/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	29/12/1959	
	20089				
E.P.	1725	24/07/1962	NOTARIA CUARTA DE CALI	26/07/1962	
	24528				
E.P.	1824	31/07/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/08/1963	
	26360				
E.P.	2422	25/10/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/10/1963	
	26717				
E.P.	1720	16/09/1964	NOTARIA CUARTA DE CALI	22/09/1964	

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 2

28406						
E.P. 101	31/01/1966	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	01/02/1966
31039						
E.P. 552	21/03/1968	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	01/04/1968
35711						
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	16/01/1973
2975 IX						
E.P. 1956	30/05/1973	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	13/06/1973
4337 IX						
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	28/11/1973
5994 IX						
E.P. 5579	12/11/1973	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	28/11/1973
5995 IX						
E.P. 4406	30/09/1974	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	28/11/1974
10887 IX						
E.P. 192	03/02/1978	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	14/02/1978
25355 IX						
E.P. 3479	07/09/1979	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	19/09/1979
34204 IX						
E.P. 4274	12/12/1984	NOTARIA	NOVENA	DE	CALI	19/12/1984
73088 IX						
E.P. 1155	21/05/1985	NOTARIA	SEPTIMA	DE	CALI	03/06/1985
76917 IX						
E.P. 1553	20/06/1986	NOTARIA	SEPTIMA	DE	CALI	08/07/1986
85997 IX						
E.P. 1458	09/06/1987	NOTARIA	SEPTIMA	DE	CALI	24/12/1987
3508 IX						
E.P. 7222	14/12/1988	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	19/12/1988
13847 IX						
E.P. 4530	04/09/1989	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	07/09/1989
21508 IX						
E.P. 3865	02/08/1990	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	13/08/1990
31708 IX						
E.P. 8305	13/12/1995	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	23/01/1996
557 IX						
E.P. 4559	16/11/1999	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	26/11/1999
7911 IX						
E.P. 6.004	02/12/2004	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	14/12/2004
13371 IX						
E.P. 6241	27/12/2006	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	19/01/2007
625 IX						
E.P. 389	07/02/2008	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	19/02/2008
1880 IX						

CERTIFICA:

VIGENCIA: 29 DE SEPTEMBER DEL AÑO 2057

*** CONTINUA ***



01



* 7 4 8 0 3 8 1 5 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 3

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL. SE OCUPA EN: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMETICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

CERTIFICA:

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION: 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) JUNTA DIRECTIVA; 3) GERENCIA GENERAL. TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL.

ADMINISTRACION: LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, PARA PERIODOS DE DE DOS (2) AÑOS REELEGIBLE INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLE LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO.

PARAGRAFO PRIMERO. SUPLENTE: EL GERENTE Y REPRESENTANTE LEGAL TENDRA LOS SIGUIENTES SUPLENTE: PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE AUSENCIAS ACCIDENTAL, TEMPORAL Y ABSOLUTA CON LAS LIMITACIONES QUE MAS ADELANTE SE ESTABLECEN.

PARAGRAFO SEGUNDO. EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A: COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A CUATRO MIL DOSCIENTOS SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (4.200 SMMLV); CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS HASTA LA CUANTIA ANTES MENCIONADA.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 4

FUNCIONES DEL GERENTE: A) ... B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC. G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA. H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS.

EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE: 1.- COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 2.- ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS. CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS. HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARCH DE 2002

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 09 DE SEPTEMBER DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE
ROBERTO M. VENTURA CRISPINO
C.C.9086003

*** CONTINUA ***



01



* 7 4 8 0 3 8 1 6 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 5

PRESIDENTE

ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

VICEPRESIDENTE

ROBERTO S. VENTURA PAULY
C.C.16697614

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 105 DEL 09 DE NOVEMBER DE 2004
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 17 DE FEBRUARY DE 2005 No. 2032 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

TERCER SUPLENTE DEL GERENTE
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C.80419709

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARCH DE 2002
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 09 DE SEPTEMBER DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: ACTA No. 105 DEL 09 DE NOVEMBER DE 2004
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 17 DE FEBRUARY DE 2005 No. 2031 DEL LIBRO IX

FUE(ON)_NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

*** CONTINUA ***

231

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 6

SEGUNDO RENGLON

ROSA VICTORIA VENTURA DE VISBAL
C.C.38992048

TERCER RENGLON

JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C.80419709

SUPLENTE

PRIMER RENGLON

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

SEGUNDO RENGLON

ROBERTO M. VENTURA CRISPINO
C.C.9086003

TERCER RENGLON

ROBERTO S. VENTURA PAULY
C.C.16697614

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARCH DE 2002

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 09 DE SEPTEMBER DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S) :

REVISOR FISCAL

ALFREDO LOPEZ & CIA. LTDA
NIT.800026893-5

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 08 DE MAY DE 2008

ORIGEN: ALFREDO LOPEZ & CIA LTDA

INSCRIPCION: 23 DE MAY DE 2008 No. 5771 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S) :

*** CONTINUA ***



01



* 7 4 8 0 3 8 1 7 *

232



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 7

REVISOR FISCAL PRINCIPAL
ALFREDO LOPEZ CAMPO
C.C.8241912

REVISOR FISCAL SUPLENTE
ANDERSON DAVID RODRIGUEZ REYES
C.C.16916373

CERTIFICA:

CAPITAL AUTORIZADO: \$7,500,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 750,000,000
VALOR NOMINAL: \$10
CAPITAL SUSCRITO: \$6,000,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 600,000,000
VALOR NOMINAL: \$10
CAPITAL PAGADO: \$6,000,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 600,000,000
VALOR NOMINAL: \$10

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.5234- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL
UBICADO EN: ---K 1 46 84 DE CALI
RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.369809- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S A
UBICADO EN: --K 1 46A 70 DE CALI
FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994
RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016 Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032 PAGINA No. 8

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.369810- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S A

UBICADO EN: ---K 1A 46 A 32 DE CALI

FECHA MATRICULA : 29 DE APRIL DE 1994

RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734908- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A

UBICADO EN: CRA. 1A NRO. 46A 28 DE CALI

FECHA MATRICULA : 28 DE MARCH DE 2008

RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734911- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A

UBICADO EN: CRA. 1B NRO. 46A 121 DE CALI

FECHA MATRICULA : 28 DE MARCH DE 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734913- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A

UBICADO EN: CRA. 3 NRO. 47 25 DE CALI

FECHA MATRICULA : 28 DE MARCH DE 2008

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 28 DE
MARCH DE 2008 .

CERTIFICA:

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL

*** CONTINUA ***



01



* 7 4 8 0 3 8 1 8 *

233



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 9

PRESENTE CERTIFICADO.

LOS ACTOS Y DOCUMENTOS REGISTRADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES
DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO
TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR
LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A
CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.
DADO EN CALI A LOS 16 DIAS DEL MES DE OCTOBER DEL A?O 2008 HORA: 11:53:20


DIEGO FERNANDO OSPINA GARCIA



01



* 7 4 8 0 3 8 1 9 *



234



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 1

null

CERTIFICA:

NOMBRE: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
DOMICILIO: CALI VALLE
DIRECCION COMERCIAL : ---K 1 46 84
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: ---K 1 46 84
CIUDAD: CALI
MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233-4 FECHA MATRICULA : 02 DE OCTOBER DE 1958
DIRECCION ELECTRONICA : esperanzacortes@lafrancol.net
AFILIADO

CERTIFICA:

NIT : 890301463-8

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 1434 DEL 29 DE SEPTEMBER DE 1958 NOTARIA CUARTA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTOBER DE 1958 BAJO EL NRO. 18319 DEL LIBRO IX , SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

CERTIFICA:

REFORMAS DOCUMENTO IN\$ LIBRO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.
E.P. 1104 19467	30/06/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	07/07/1959	
E.P. 2309 20089	26/12/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	29/12/1959	
E.P. 1725 24528	24/07/1962	NOTARIA CUARTA DE CALI	26/07/1962	
E.P. 1824 26360	31/07/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/08/1963	
E.P. 2422 26717	25/10/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/10/1963	
E.P. 1720	16/09/1964	NOTARIA CUARTA DE CALI	22/09/1964	

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 2

28406						
E.P. 101	31/01/1966	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	01/02/1966
31039						
E.P. 552	21/03/1968	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	01/04/1968
35711						
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	16/01/1973
2975 IX						
E.P. 1956	30/05/1973	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	13/06/1973
4337 IX						
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	28/11/1973
5994 IX						
E.P. 5579	12/11/1973	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	28/11/1973
5995 IX						
E.P. 4406	30/09/1974	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	28/11/1974
10887 IX						
E.P. 192	03/02/1978	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	14/02/1978
25355 IX						
E.P. 3479	07/09/1979	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	19/09/1979
34204 IX						
E.P. 4274	12/12/1984	NOTARIA	NOVENA	DE	CALI	19/12/1984
73088 IX						
E.P. 1155	21/05/1985	NOTARIA	SEPTIMA	DE	CALI	03/06/1985
76917 IX						
E.P. 1553	20/06/1986	NOTARIA	SEPTIMA	DE	CALI	08/07/1986
85997 IX						
E.P. 1458	09/06/1987	NOTARIA	SEPTIMA	DE	CALI	24/12/1987
3508 IX						
E.P. 7222	14/12/1988	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	19/12/1988
13847 IX						
E.P. 4530	04/09/1989	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	07/09/1989
21508 IX						
E.P. 3865	02/08/1990	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	13/08/1990
31708 IX						
E.P. 8305	13/12/1995	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	23/01/1996
557 IX						
E.P. 4559	16/11/1999	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	26/11/1999
7911 IX						
E.P. 6.004	02/12/2004	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	14/12/2004
13371 IX						
E.P. 6241	27/12/2006	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	19/01/2007
625 IX						
E.P. 389	07/02/2008	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	19/02/2008
1880 IX						

CERTIFICA:

VIGENCIA: 29 DE SEPTEMBER DEL AÑO 2057

*** CONTINUA ***



01



* 7 4 8 0 3 8 2 0 *



235



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 3

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL. SE OCUPA EN: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMETICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

CERTIFICA:

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION: 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) JUNTA DIRECTIVA; 3) GERENCIA GENERAL. TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL.

ADMINISTRACION: LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, PARA PERIODOS DE DE DOS (2) AÑOS REELEGIBLE INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLE LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO.

PARAGRAFO PRIMERO. SUPLENTE: EL GERENTE Y REPRESENTANTE LEGAL TENDRA LOS SIGUIENTES SUPLENTE: PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE AUSENCIAS ACCIDENTAL, TEMPORAL Y ABSOLUTA CON LAS LIMITACIONES QUE MAS ADELANTE SE ESTABLECEN.

PARAGRAFO SEGUNDO. EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A: COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A CUATRO MIL DOSCIENTOS SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (4.200 SMMLV); CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS HASTA LA CUANTIA ANTES MENCIONADA.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 4

FUNCIONES DEL GERENTE: A) ... B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC. G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA. H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS.

EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE: 1.- COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 2.- ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS. CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS. HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARCH DE 2002

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 09 DE SEPTEMBER DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE
ROBERTO M. VENTURA CRISPINO
C.C.9086003

*** CONTINUA ***



01



* 7 4 8 0 3 8 2 1 *



236



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 5

PRESIDENTE

ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

VICEPRESIDENTE

ROBERTO S. VENTURA PAULY
C.C.16697614

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 105 DEL 09 DE NOVEMBER DE 2004
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 17 DE FEBRUARY DE 2005 No. 2032 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

TERCER SUPLENTE DEL GERENTE
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C.80419709

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARCH DE 2002
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 09 DE SEPTEMBER DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: ACTA No. 105 DEL 09 DE NOVEMBER DE 2004
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 17 DE FEBRUARY DE 2005 No. 2031 DEL LIBRO IX

FUE(ON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016 Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032 PAGINA No. 6

SEGUNDO RENGLON
ROSA VICTORIA VENTURA DE VISBAL
C.C.38992048

TERCER RENGLON
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C.80419709

SUPLENTE

PRIMER RENGLON
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

SEGUNDO RENGLON
ROBERTO M. VENTURA CRISPINO
C.C.9086003

TERCER RENGLON
ROBERTO S. VENTURA PAULY
C.C.16697614

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARCH DE 2002
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 09 DE SEPTEMBER DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

FUE(RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL
ALFREDO LOPEZ & CIA. LTDA
NIT.800026893-5

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 08 DE MAY DE 2008
ORIGEN: ALFREDO LOPEZ & CIA LTDA
INSCRIPCION: 23 DE MAY DE 2008 No. 5771 DEL LIBRO IX

FUE(RON) NOMBRADO(S):

*** CONTINUA ***



01



* 7 4 8 0 3 8 2 2 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 7

REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO

C.C.8241912

REVISOR FISCAL SUPLENTE

ANDERSON DAVID RODRIGUEZ REYES

C.C.16916373

CERTIFICA:

CAPITAL AUTORIZADO: \$7,500,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 750,000,000

VALOR NOMINAL: \$10

CAPITAL SUSCRITO: \$6,000,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 600,000,000

VALOR NOMINAL: \$10

CAPITAL PAGADO: \$6,000,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 600,000,000

VALOR NOMINAL: \$10

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.5234- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL

UBICADO EN: ---K 1 46 84 DE CALI

RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.369809- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S A

UBICADO EN: --K 1 46A 70 DE CALI

FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994

RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016 Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032 PAGINA No. 8

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.369810- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S A
UBICADO EN: ---K 1A 46 A 32 DE CALI
FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994
RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734908- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A
UBICADO EN: CRA. 1A NRO. 46A 28 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARCH DE 2008
RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734911- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A
UBICADO EN: CRA. 1B NRO. 46A 121 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARCH DE 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734913- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A
UBICADO EN: CRA. 3 NRO. 47 25 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARCH DE 2008

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 28 DE
MARCH DE 2008 .

CERTIFICA:

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL

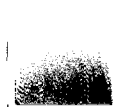
*** CONTINUA ***



01



* 7 4 8 0 3 8 2 3 *



238



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 9

PRESENTE CERTIFICADO.

LOS ACTOS Y DOCUMENTOS REGISTRADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES
DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO
TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR
LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A
CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.
DADO EN CALI A LOS 16 DIAS DEL MES DE OCTOBER DEL AÑO 2008 HORA: 11:53:20

DIEGO FERNANDO MANRIQUE GARCIA



01



* 7 4 8 0 3 8 2 4 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 1

null

CERTIFICA:

NOMBRE: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
DOMICILIO: CALI VALLE
DIRECCION COMERCIAL : ---K 1 46 84
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: ---K 1 46 84
CIUDAD: CALI
MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233-4 FECHA MATRICULA : 02 DE OCTOBER DE 1958
DIRECCION ELECTRONICA : esperanzacortes@lafrancol.net
AFILIADO

CERTIFICA:

NIT : 890301463-8

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 1434 DEL 29 DE SEPTEMBER DE 1958 NOTARIA CUARTA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTOBER DE 1958 BAJO EL NRO. 18319 DEL LIBRO IX , SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

CERTIFICA:

REFORMAS DOCUMENTO INS LIBRO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.
E.P. 1104 19467	30/06/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	07/07/1959	
E.P. 2309 20089	26/12/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	29/12/1959	
E.P. 1725 24528	24/07/1962	NOTARIA CUARTA DE CALI	26/07/1962	
E.P. 1824 26360	31/07/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/08/1963	
E.P. 2422 26717	25/10/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/10/1963	
E.P. 1720	16/09/1964	NOTARIA CUARTA DE CALI	22/09/1964	

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016 Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032 PAGINA No. 2

28406						
E.P. 101	31/01/1966	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	01/02/1966
31039						
E.P. 552	21/03/1968	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	01/04/1968
35711						
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	16/01/1973
2975 IX						
E.P. 1956	30/05/1973	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	13/06/1973
4337 IX						
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	28/11/1973
5994 IX						
E.P. 5579	12/11/1973	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	28/11/1973
5995 IX						
E.P. 4406	30/09/1974	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	28/11/1974
10887 IX						
E.P. 192	03/02/1978	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	14/02/1978
25355 IX						
E.P. 3479	07/09/1979	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	19/09/1979
34204 IX						
E.P. 4274	12/12/1984	NOTARIA	NOVENA	DE	CALI	19/12/1984
73088 IX						
E.P. 1155	21/05/1985	NOTARIA	SEPTIMA	DE	CALI	03/06/1985
76917 IX						
E.P. 1553	20/06/1986	NOTARIA	SEPTIMA	DE	CALI	08/07/1986
85997 IX						
E.P. 1458	09/06/1987	NOTARIA	SEPTIMA	DE	CALI	24/12/1987
3508 IX						
E.P. 7222	14/12/1988	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	19/12/1988
13847 IX						
E.P. 4530	04/09/1989	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	07/09/1989
21508 IX						
E.P. 3865	02/08/1990	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	13/08/1990
31708 IX						
E.P. 8305	13/12/1995	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	23/01/1996
557 IX						
E.P. 4559	16/11/1999	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	26/11/1999
7911 IX						
E.P. 6.004	02/12/2004	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	14/12/2004
13371 IX						
E.P. 6241	27/12/2006	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	19/01/2007
625 IX						
E.P. 389	07/02/2008	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	19/02/2008
1880 IX						

CERTIFICA:

VIGENCIA: 29 DE SEPTEMBER DEL AÑO 2057

*** CONTINUA ***



01



* 7 4 8 0 3 8 2 5 *



240



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 3

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL. SE OCUPA EN: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMETICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

CERTIFICA:

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION: 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) JUNTA DIRECTIVA; 3) GERENCIA GENERAL. TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL.

ADMINISTRACION: LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, PARA PERIODOS DE DE DOS (2) AÑOS REELEGIBLE INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLE LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO.

PARAGRAFO PRIMERO. SUPLENTE: EL GERENTE Y REPRESENTANTE LEGAL TENDRA LOS SIGUIENTES SUPLENTE: PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE AUSENCIAS ACCIDENTAL, TEMPORAL Y ABSOLUTA CON LAS LIMITACIONES QUE MAS ADELANTE SE ESTABLECEN.

PARAGRAFO SEGUNDO. EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A: COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A CUATRO MIL DOSCIENTOS SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (4.200 SMMLV); CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS HASTA LA CUANTIA ANTES MENCIONADA.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 4

FUNCIONES DEL GERENTE: A) ... B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC. G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA. H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS.

EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE: 1.- COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 2.- ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS. CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS. HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARCH DE 2002

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 09 DE SEPTEMBER DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C.17125100

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON

C.C.38979831

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

ROBERTO M. VENTURA CRISPINO

C.C.9086003

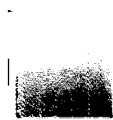
*** CONTINUA ***



01



* 7 4 8 0 3 8 2 6 *



241



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 5

PRESIDENTE

ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

VICEPRESIDENTE

ROBERTO S. VENTURA PAULY
C.C.16697614

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 105 DEL 09 DE NOVEMBER DE 2004
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 17 DE FEBRUARY DE 2005 No. 2032 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S) :

TERCER SUPLENTE DEL GERENTE
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C.80419709

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARCH DE 2002
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 09 DE SEPTEMBER DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: ACTA No. 105 DEL 09 DE NOVEMBER DE 2004
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 17 DE FEBRUARY DE 2005 No. 2031 DEL LIBRO IX

FUE(ON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 6

SEGUNDO RENGLON

ROSA VICTORIA VENTURA DE VISBAL
C.C.38992048

TERCER RENGLON

JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C.80419709

SUPLENTE

PRIMER RENGLON

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

SEGUNDO RENGLON

ROBERTO M. VENTURA CRISPINO
C.C.9086003

TERCER RENGLON

ROBERTO S. VENTURA PAULY
C.C.16697614

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARCH DE 2002

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 09 DE SEPTEMBER DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL

ALFREDO LOPEZ & CIA. LTDA
NIT.800026893-5

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 08 DE MAY DE 2008

ORIGEN: ALFREDO LOPEZ & CIA LTDA

INSCRIPCION: 23 DE MAY DE 2008 No. 5771 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

*** CONTINUA ***



01



* 7 4 8 0 3 8 2 7 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 7

REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO

C.C.8241912

REVISOR FISCAL SUPLENTE

ANDERSON DAVID RODRIGUEZ REYES

C.C.16916373

CERTIFICA:

CAPITAL AUTORIZADO: \$7,500,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 750,000,000

VALOR NOMINAL: \$10

CAPITAL SUSCRITO: \$6,000,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 600,000,000

VALOR NOMINAL: \$10

CAPITAL PAGADO: \$6,000,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 600,000,000

VALOR NOMINAL: \$10

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.5234- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL

UBICADO EN: ---K 1 46 84 DE CALI

RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369809- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A

UBICADO EN: --K 1 46A 70 DE CALI

FECHA MATRICULA : 29 DE APRIL DE 1994

RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LA

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016 Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032 PAGINA No. 8

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.369810- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S A
UBICADO EN: ---K 1A 46 A 32 DE CALI
FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994
RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734908- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A
UBICADO EN: CRA. 1A NRO. 46A 28 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARCH DE 2008
RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734911- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A
UBICADO EN: CRA. 1B NRO. 46A 121 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARCH DE 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734913- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A
UBICADO EN: CRA. 3 NRO. 47 25 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARCH DE 2008

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 28 DE
MARCH DE 2008 .

CERTIFICA:

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL

*** CONTINUA ***



01



* 7 4 8 0 3 8 2 8 *

243



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20081016

Hora Certificado 11:52:11

Operacion : 02CP21016032

PAGINA No. 9

PRESENTE CERTIFICADO.

LOS ACTOS Y DOCUMENTOS REGISTRADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES
DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO
TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR
LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A
CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.
DADO EN CALI A LOS 16 DIAS DEL MES DE OCTOBER DEL A?O 2008 HORA: 11:53:20


DIEGO FERNANDO OCAMPO GARCIA



B

~~65~~
244

REPUBLICA DE COLOMBIA

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1 6 5 8

- - MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y OCHO - -

FECHA DE OTORGAMIENTO: CUATRO (4) DE

JULIO

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002). -----

ACTO: -----

1.- PODER ESPECIAL.-----

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A., con Nit. No. - - -

890.301.463-8	-	-	-	-	-	-
---------------	---	---	---	---	---	---

a favor de: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C.C.No.

79.152.473 de Usaquén - Bogotá.-----

DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C.

EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,

DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,

ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ, - - - - -

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) - - - - -

DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA QUE

SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:-----

COMPARECIO: JUAN MARIA RENDON, mayor de edad,

vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de

ciudadanía número 17. Como NOTAR...
BOGOTÁ, D.C. después de la
... autentico esta copia por
... autentica del

Expedida en Bogotá - confrontación, autenticación y correspondencia a la Sala de lo Civil y lo Penal de la Corte Suprema de Justicia de la Nación, en la cual se ha tomado y

Y manifestó:-----

PRIMERO: Que obra en ^{que se ha l.} ^{Bohata, D.C.} ^{16 de} ¹⁹⁴² Carácter de Representante

Local de en nombre y representación de LAFRANCOI

6.3 sociedad comercial organizada y existente

S.A., sociedad comercial organizada y existente

conforme a las leyes colombianas, con diligencia de autenticación, mediante

TESTIFICA Y DA FE: Que esta reproduc

escritura pública número 2701

NOTARIO TREINTA

De la Notaría

De fecha

Reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali - Valle.-----

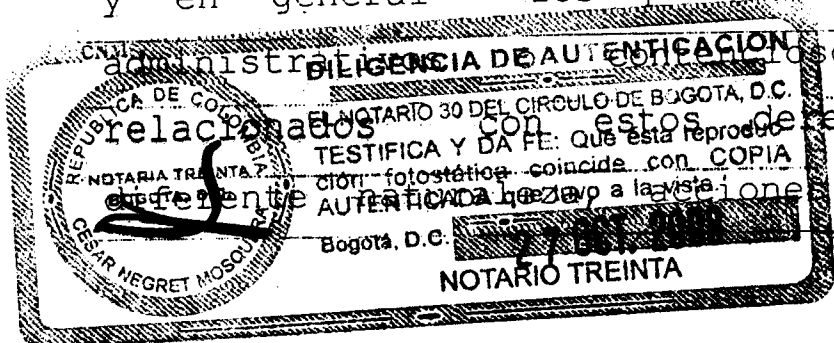
SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE a **JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR**, mayor de edad, vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.152.473 de Usaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P.No. 446 55 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C, República de Colombia, con dirección en la carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección los derechos de propiedad industrial y de libre competencia de Lafrancol S.A., a cuyo efecto lo autorizo, par que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción especialmente ante las el orden administrativo y judicial, contencioso, administrativo y judicial, concerniente a los siguientes asuntos:-----

a.- Obtención, formulación de observaciones, oposición a patentes de invención, modelos industriales y el registro de licencias de esos derechos.-----

b.- Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,

administrativos y procesos administrativos relacionados con estos derechos u otros de competencia judicial y procesos que

Como NOTARIO NOVENO DE BOGOTÁ D.C. después de la debida confrontación, autentico esta copia por correspondencia a la copia autentica de la cual se ha tomado el presente a la vista de los





16583

AA 8567152

66
245

promueva Lafrancol S.A., o se

promuevan contra esta y.-----

c.- Para que en todos los asuntos
arriba determinados, tanto en
los términos señalados por los
artículos 42 y complementarios

de la decisión 486 de la Comunidad Andina como del
artículo 70 del C.P.C. pueda sustituir este
mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y
ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a
título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir
contratos de cesión y de licencia, inscripción de
prendas, levantamiento de prendas, inscribir
derechos de retención y en general todos los asuntos
que se deban tramitar ante la Superintendencia de
Industria y Comercio.-----

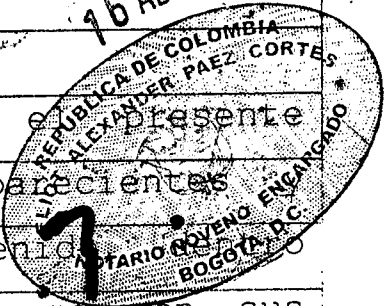
Manifestamos que de la veracidad de las
declaraciones del contenido y autenticidad de los
documentos anexos en éste instrumento NOVENO DE
respondemos los comparecientes como NOTARIO

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

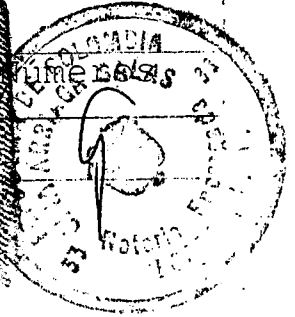
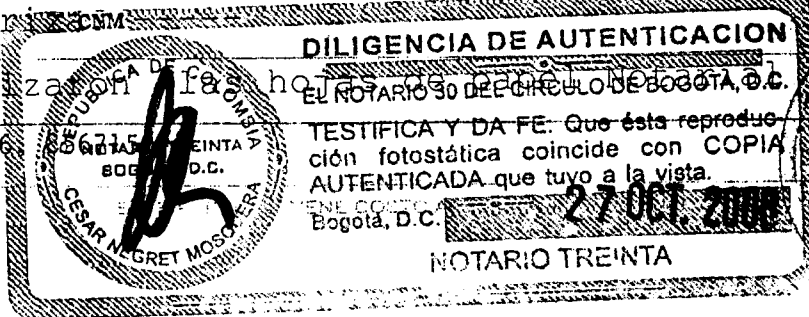
BOGOTÁ, D.C. después de la debida
confrontación, autentico esta copia por
corresponder a la copia autentica del
documento, de la cual se ha tomado y
que se ha tenido a la vista
Bogotá, D.C.

16 ABR. 2008

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído e presente
instrumento Público por los comparecientes
advertidos de la formalidad de su contenido
del término legal, lo hallaron conforme con sus
intenciones y lo aprobaron en todas sus partes y
firmaron junto con la Suscrita Notaria quien da fe y
lo autoriza



Se utiliza
AA 8567146



DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001

Juan Maria Rendon
JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 17.125.100 de Bogotá

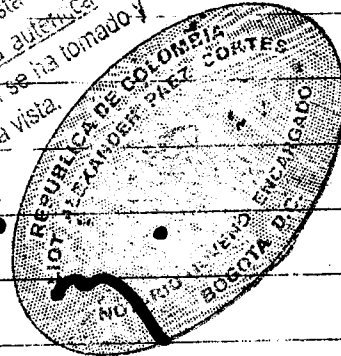
LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

TEL: 622-04-66.

ACEPTO :

Como NOTARIO NOVENO DE
BOGOTÁ D.C. después de la debida
confrontación autentico esta copia por
corresponder a la copia autenticada del
documento, de la cual se ha tomado y
que se ha tenido a la vista.
Bogotá, D.C.
5 ABR. 2008



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 29.152.473

TEL: 621-2631

Diana Beatriz Lopez
DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

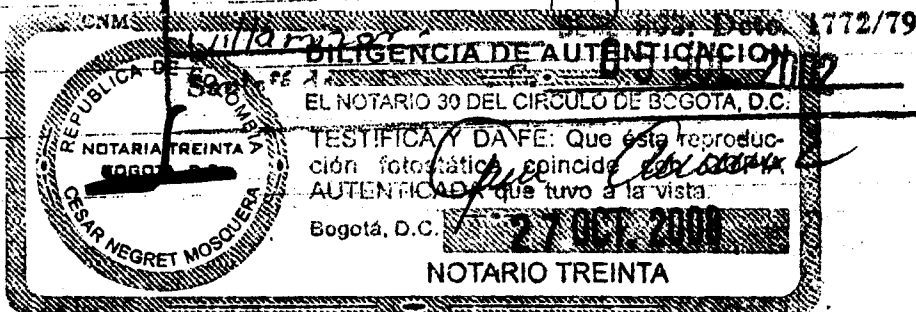
n.c.a.

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)

tomada de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1970 en 06

hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes





US 20020128229A1

(19) **United States**
 (12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2002/0128229 A1**
 Backensfeld et al. (43) **Pub. Date: Sep. 12, 2002**

(54) **CYCLODEXTRIN-DROSPIRENONE
 INCLUSION COMPLEXES**

(75) Inventors: **Thomas Backensfeld, Berlin (DE);
 Wolfgang Hell, Berlin (DE)**

Correspondence Address:
**MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN,
 P.C.
 2200 CLARENDON BLVD.
 SUITE 1400
 ARLINGTON, VA 22201 (US)**

(73) Assignee: **Schering Aktiengesellschaft, Berlin
 D-13342 (DE)**

(21) Appl. No.: **10/022,846**

(22) Filed: **Dec. 20, 2001**

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/256,483, filed on Dec. 20, 2000.

(30) **Foreign Application Priority Data**

Dec. 20, 2000 (EP) 00610134.9

Publication Classification

(51) Int. Cl.⁷ **A61K 31/724; C08B 37/16**
 (52) U.S. Cl. **514/58; 536/46**

(57) **ABSTRACT**

Described are inclusion complexes formed between cyclodextrin and drospirenone. In a specific embodiment of the invention, the cyclodextrin is β -cyclodextrin. The invention further relates to methods of providing such an inclusion complex, and to the use of said inclusion complex for improving the solubility of drospirenone, for providing pharmaceutical compositions, for use as a medicament in the treatment of symptoms associated with menopause and in female contraception.

US 2002/0128229 A1

Sep. 12, 2002

1

CYCLODEXTRIN-DROSPIRENONE INCLUSION COMPLEXES

[0001] This application claims priority to U.S. Provisional Application No. 60/256,483, filed Dec. 20, 2000.

FIELD OF INVENTION

[0002] The present invention relates to an inclusion complex formed between cyclodextrin and drospirenone, to methods of providing such an inclusion complex, and to a method of increasing the water solubility of drospirenone by providing such an inclusion complex. Moreover, the present invention relates to the use of said inclusion complex in pharmaceutical compositions for use as a medicament in the treatment of symptoms associated with menopause and in female contraception.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Drospirenone (6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone), which may be prepared substantially as described in e.g. U.S. Pat. No. 4,129,564 or WO 98/06738, is only sparingly soluble in aqueous media at various pH values.

[0004] The water solubility of a compound is extremely pertinent with regards to its utility in industry, particularly in the pharmaceutical industry where there is a strong link between water solubility and bioavailability. The therapeutic efficiency of drospirenone may be improved by increasing its overall water solubility, thus providing for routes of administration alternative to those proceeding via the gastrointestinal tract, where absorption is slow and then rapidly cleared from circulating blood by the liver.

[0005] Cyclodextrins are known to solubilize nonpolar compounds and improve the absorption of certain compounds by forming complexes with said compounds. The cyclodextrins are frequently derivatized in order to improve the solubility or to accommodate appropriately the compound of interest. However, certain compounds are not well accommodated by the cavity of the some of the cyclodextrin molecules.

[0006] Drospirenone, in its uncomplexed form, is known from DE 26 52 761 in which its use as a diuretic compound is disclosed.

[0007] U.S. Pat. No. 4,596,795 discloses a complex between α -, β - and γ -cyclodextrins and derivatives thereof with testosterone, progesterone, and estradiol and the solubility of said complexes.

[0008] U.S. Pat. No. 5,885,978 relates to a composition comprising an adrenal cortical steroid and cyclodextrin prepared by clathrating the adrenal cortical steroid in the cyclodextrin using a homomixer.

[0009] U.S. Pat. No. 5,376,641 discloses a method of making a steroid water soluble by mixing a steroid and a branched beta cyclodextrin together in water for a period of 4 to 24 hours under ambient conditions.

[0010] U.S. Pat. No. 5,376,641 discloses a method for making a steroid water soluble by complexing the steroid with branched β -cyclodextrin.

[0011] U.S. Pat. No. 4,727,064 discloses a method of improving the dissolution properties of a steroid by forming

a solid comprising at least one of testosterone, progesterone and estradiol as an inclusion complex with a poly- β -cyclodextrin and /or hydroxypropyl- β -cyclodextrin adapted for administration by buccal route.

[0012] FR 2 515 187 discloses inclusion complexes between γ -cyclodextrines and various steroids, such as a spironolactone steroid.

[0013] WO 96/02277 discloses pharmaceutical compositions containing cyclodextrin-clathrate complexes of steroid sexual hormones for protection against oxidative degradation of steroids.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0014] The invention relates to an inclusion complex between cyclodextrin and 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone (drospirenone).

[0015] The invention also relates to methods for producing an inclusion complex between cyclodextrin and drospirenone comprising combining drospirenone and cyclodextrin at a molar ratio of from 0.3:1 to 20:1, preferably 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 or 5:1, most preferably 2:1 or 3:1, particularly 3:1.

[0016] One object of the present invention is to increase the water-solubility of drospirenone. The present invention thus further relates to methods for improving the solubility of drospirenone, said method comprising forming an inclusion complex between drospirenone and cyclodextrin.

[0017] In a further aspect of the invention, pharmaceutical compositions comprising an inclusion complex of drospirenone and cyclodextrin are anticipated. Consequently, the use of the inclusion complex between drospirenone and cyclodextrin as a medicament and for the preparation of a composition for female contraception or for the treatment of menopausal symptoms are defined herein. Upon further study of the specification and appended claims, further objects and advantages of this invention will become apparent to those skilled in the art.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0018] The term "inclusion complex" is intended to mean a complex wherein at least a moiety of drospirenone has inserted itself, at least partially, into the cavity of cyclodextrin.

[0019] In efforts to improve the functional utility of drospirenone, research has led to a new chemical entity, an inclusion complex between cyclodextrin and drospirenone. The cyclodextrin, may be selected from α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin or derivatives thereof. Preferred embodiments of the present invention are that of a complex between drospirenone and β -cyclodextrin or derivatives thereof or a complex between drospirenone and γ -cyclodextrin or derivatives thereof, most preferably a complex between drospirenone and β -cyclodextrin or γ -cyclodextrin, particularly β -cyclodextrin.

[0020] The cyclodextrin, as stated, may be selected from the group comprised of α -cyclodextrin, β -cyclodextrin or γ -cyclodextrin, i.e. the 6-, 7-, or 8- sugar unit macrocycle, respectively. The cyclodextrin may be modified such that some or all of the primary or secondary hydroxyls of the

US 2002/0128229 A1

Sep. 12, 2002

2

macrocycle, or both, may be alkylated or acylated. Methods of modifying these alcohols are well known to the person skilled in the art and many derivatives are commercially available. The cyclodextrin may be modified such that one or more of the primary or secondary hydroxyls of the macrocycle, or both, may be alkylated or acylated. Methods of modifying these alcohols are well known to the person skilled in the art and many are commercially available. Thus, some or all of the hydroxyls of cyclodextrin may be substituted with an O—R group or an O—C(O)—R, wherein R is an optionally substituted C₁₋₆ alkyl, an optionally substituted C₂₋₆ alkenyl, an optionally substituted C₂₋₆ alkynyl, an optionally substituted aryl or heteroaryl group. R may be methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, or hexyl group. Consequently, O—C(O)—R may be an acetate. Furthermore, R may be such as to derivatize cyclodextrin with the commonly employed 2-hydroxyethyl group, or 2-hydroxypropyl group. Moreover, the cyclodextrin alcohols may be per-benzylated, per-benzoylated, or benzylated or benzoylated on just one face of the macrocycle, or wherein only 1, 2, 3, 4, 5, or 6 hydroxyls are benzylated or benzoylated. The hydroxyl groups of cyclodextrin may be per-alkylated or per-acylated such as per-methylated or per-acetylated, or alkylated or acylated, such as methylated or acetylated, on just one face of the macrocycle, or wherein only 1, 2, 3, 4, 5, or 6 hydroxyls are alkylated or acylated, such as methylated or acetylated.

[0021] In a preferred embodiment of the invention, the inclusion complex is between β -cyclodextrin or γ -cyclodextrin and drospirenone. Most preferably, the inclusion complex is between β -cyclodextrin and drospirenone and in a further interesting embodiment thereof, the β -cyclodextrin is unmodified.

[0022] One or more drospirenone molecules may be included into the cavity of the cyclodextrin molecule. Conversely, one molecule of drospirenone may be included into the cavity of one or more cyclodextrin molecules. The inclusion complex may exist in a variety of molar ratios. The molar ratio between drospirenone and the cyclodextrin is dependent on a variety of physical factors during the formation of the inclusion complex. Furthermore, the molar ratio of the inclusion complex may be transitional and vary during its preparation. Given the inclusion of drospirenone can result from a variety of interactions with any number of functional groups or moieties of drospirenone, the depth at which drospirenone is included within the cavity of a cyclodextrin may vary. Furthermore, the size of the cavity, which depends on the selection of cyclodextrin (α -cyclodextrin, β -cyclodextrin or γ -cyclodextrin) and on whether the numerous free hydroxyl groups present on the periphery of the cavity of a cyclodextrin molecule are partially or fully derivatized, will influence the ability for drospirenone to include itself into the cavity. These factors, amongst others, influence the molar ratio of the inclusion complex.

[0023] Without being limited to a particular manner in which the inclusion complex is formed, it is presumed that the inclusion complex is an inclusion complex wherein hydrophobic interactions favour the inclusion of hydrophobic moieties from drospirenone into the cavity of a cyclodextrin molecule, given the relative hydrophobicity of the numerous alkyl groups in the cavity of the cyclodextrin.

[0024] Given the above-stated factors, and that the moiety of the drospirenone molecule which may include itself into

the cyclodextrin molecule may vary, the molar ratio between drospirenone and the cyclodextrin, respectively, may be 1:1, 2:1, 3:1, 3:2, 1:2, 2:2, 2:3 or 1:3. Preferably a 1:1 or 1:2 molar ratio exists between drospirenone and cyclodextrin; namely, one molecule of drospirenone, or a moiety thereof, is at least partially inserted into the cavity of one cyclodextrin molecule or one molecule of drospirenone, or moieties thereof, is at least partially inserted into the cavity of two molecules of cyclodextrin. Alternatively, a 2:1 molar ratio may exist between drospirenone and cyclodextrin; namely, two molecules of drospirenone, or moieties thereof, are at least partially inserted into the cavity of one cyclodextrin molecule.

[0025] The term "solubility" in connection with drospirenone is intended to mean the solubility of the inclusion complex between drospirenone and cyclodextrin in water. The term "total solubility" relates to the drospirenone concentration in a phase solubility isotherm, namely to the solubility of uncomplexed and complexed drospirenone. The "total solubility" is a function of the cyclodextrin concentration.

[0026] Given one of the objects of the present invention is to increase the solubility and total solubility of drospirenone, it is preferred that the inclusion complex is such that the total water solubility of drospirenone at 20° C. is increased by a factor of at least 2, such as at least 2.5, at least 3, at least 3.5, or at least 4 compared to drospirenone in an uncomplexed form.

[0027] Correspondingly, it is preferred that the total solubility of drospirenone in water at 20° C. is increased to at least 9×10^{-5} mol/L, such as at least 1×10^{-4} mol/L, 2×10^{-4} mol/L, 3×10^{-4} mol/L or 3.5×10^{-4} mol/L.

[0028] The inclusion complex may exist in the form of a hydrate containing varying amounts of water, such as between about 1% and 25% water. The degree of hydration may vary according to, amongst other reasons, the degree of substitution of the hydroxyls, the method of preparation and the molar ratio of the inclusion complex. The water content of the inclusion complex may depend on the manner in which the inclusion complex is stored, the temperature, pressure and relative humidity. Thus, any discussion on the solid state form of the drospirenone-cyclodextrin inclusion complex comprises the range of hydrates. The hydrate water is part of the crystal lattice and thus modifying the water content may change the crystal lattice and possibly some of the physical properties of the inclusion complex.

[0029] As is known to the person skilled in the art, cyclodextrin itself forms an inclusion complex with water. Thus, the cyclodextrin used in the preparation of the drospirenone-cyclodextrin inclusion complex may be in a hydrated form or in an anhydrous form.

[0030] A further object of the invention is to provide a method for producing an inclusion complex comprising the step of combining cyclodextrin and drospirenone at a molar ratio of from 0.3:1 to 20:1, preferably 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 or 5:1, most preferably 2:1 or 3:1, particularly 3:1.

[0031] The term "solution" in connection with cyclodextrin or drospirenone and in connection with the preparation of an inclusion complex is intended to comprise embodiments wherein the solute, namely cyclodextrin or drospirenone, is fully or partially dissolved in the solvent so as

US 2002/0128229 A1

Sep. 12, 2002

3

to form a homogenous solution, a saturated solution, a super-saturated solution, a slurry or a suspension.

[0032] In the preparation of the inclusion complex according to the present invention, the combining of the components may be done using a solution of cyclodextrin, comprising organic solvent or an aqueous solution such as water. In some embodiments of the invention, the solvent comprises a mixture of water and an organic solvent. The organic solvent may be selected from any of those commonly used in organic synthesis such as, but not limited to, THF, methylene chloride, diethyl ether, petroleum ether, ethyl acetate, dioxane, DMF, DMSO, acetone, acetonitrile, ethanol, methanol, pyridine, or combinations thereof. Preferably, the organic solvent is miscible with water. Polar solvents are preferred such as water, methanol, ethanol, DMSO, DMF, and pyridine, most preferably water or ethanol, particularly water.

[0033] A solution of cyclodextrin, as described supra, in any concentration or degree of homogeneity, may be combined with solid drospirenone. Alternatively, the cyclodextrin solution may be combined with a solution of drospirenone. In the embodiment where a solution of cyclodextrin is combined with solid drospirenone, drospirenone may be in its micronized form.

[0034] In the embodiment where a solution of cyclodextrin is combined with a solution of drospirenone, drospirenone may be fully or partly dissolved in an organic solvent or water. Organic solvents may be selected from any of those known to the person skilled in the art such as, but not limited to, THF, methylene chloride, diethyl ether, petroleum ether, ethyl acetate, dioxane, DMF, DMSO, acetone, acetonitrile, ethanol, methanol, pyridine, or combinations thereof.

[0035] It follows that a solution of drospirenone, as described supra, in any degree of homogeneity and in any concentration may be combined with solid cyclodextrin in the preparation of an inclusion complex between cyclodextrin and drospirenone.

[0036] Alternatively, solid drospirenone and solid cyclodextrin may be combined in their solid forms and then combined with water or an organic solvent.

[0037] In a preferred embodiment of the invention, a method of producing an inclusion complex comprises the steps of dissolving cyclodextrin in water, optionally with the aid of heating, to form a cyclodextrin solution; dissolving drospirenone in a solvent selected from the group comprising of water and ethanol or mixtures thereof, optionally with the aid of heating, to form a drospirenone solution; combining the cyclodextrin solution and the drospirenone solution to form a combined solution; stirring the combined solution, preferably while keeping the solution at or below 25° C.; filtering the resultant precipitate; washing the precipitate with a solvent selected from the group consisting of water, ethanol, ether and acetone, preferably wherein the solvent is cooled to below 25° C.; optionally suspending the resultant solid in a solvent, preferably acetone, and washing the suspended material with a solvent selected from the group consisting of water, ethanol, ether and acetone, preferably wherein the solvent is cooled to below 25° C.; removing substantially all of the solvent from the solid material. Preferably, the solvent is removed by spray drying or alternatively by lyophilization.

[0038] The method of preparation may further comprise mechanical mixing, agitation or shaking, or heating of the solutions or combined components.

[0039] In embodiments of the invention wherein an organic solvent is used in the combination of drospirenone or cyclodextrin, the inclusion complex formed may contain one or more molecules of said solvents, depending on the method of drying, precipitation or crystallisation. The complex may alternatively exist in the form of a hydrate containing varying amounts of water.

[0040] A typical preparation of the drospirenone-cyclodextrin inclusion complex may be as follows: Drospirenone is dissolved in a solvent such as acetone or ethanol. The cyclodextrin is dissolved in water between 20 and 100° C., such as between 30 and 90° C., such as between 40 and 80° C., preferably between 40 and 60° C., such as at or near 40° C., 45° C., 50° C., 55° C. or 60° C. The drospirenone solution is added to the cyclodextrin solution and the obtained suspension is stirred at 20-30° C. for some hours, such as about 0.5 to 48 hours, then stirred at 2° C. for some hours. The crystallised product is isolated and dried. In an alternative process, the drospirenone solution is added to the cyclodextrin solution and the obtained suspension is stirred at temperatures below 25° C.

[0041] The inclusion complex may be prepared by methods described in or similar to those described in Examples 2, 3, 4, and 5.

[0042] The crystallised product may be washed with water, acetone and/or any other solvent in order to wash off non-complexed material. The solvent used to wash the crystallised product may be pre-cooled to below 25° C. This crystallised product may be dried over a drying agent such as P₂O₅ or any other known to the person skilled in the art in a vacuum dessicator or cabinet for several hours or days. It may also be cooled in the dessicator during drying, or undergo spray drying or lyophilization.

[0043] A further objective of the invention is to provide a pharmaceutical composition comprising an inclusion complex of drospirenone and cyclodextrin as described supra together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients. The pharmaceutical composition may be adapted to be administered by oral, parental, mucosal, or topical, vaginal, subcutaneous or nasal administration. The composition may comprise from 0.1 mg to 10 mg of drospirenone, depending on its therapeutic application.

[0044] The drospirenone cyclodextrin inclusion complex may be used as a medicament. The drospirenone cyclodextrin inclusion complex may be used for the preparation of a pharmaceutical composition for female contraception or for the treatment of menopausal symptoms.

[0045] In suitable embodiments of the present invention, a pharmaceutical composition may comprise an inclusion complex between drospirenone and cyclodextrin and further comprise one or more therapeutically active substances. The therapeutically active substance is preferable a steroid. The therapeutically active substance may be complexed with cyclodextrin. Moreover, it may form part of an inclusion complex further comprising drospirenone. For instance, in the embodiment wherein drospirenone and cyclodextrin form an inclusion complex with a 1:2 or 1:3 molar ratio, respectively, said inclusion complex may further comprise a



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 166 278**
 ⑫ Número de solicitud: 009902043
 ⑬ Int. Cl.⁷: A61K 9/14
 B01D 1/18

⑫ SOLICITUD DE PATENTE A1

⑭ Fecha de presentación: 14.09.1999 ⑮ Fecha de publicación de la solicitud: 01.04.2002 ⑯ Fecha de publicación del folleto de la solicitud: 01.04.2002	⑰ Solicitante/s: UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID Avenida de Seneca, 2 28040 Madrid, ES ⑱ Inventor/es: Torrado Durán, Santiago; Torrado Durán, Juan José y García Arieta, Alfredo ⑲ Agente: No consta
--	--

⑳ Título: **Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización utilizando excipientes insolubles y absorbentes como promotores de absorción nasal.**

㉑ Resumen:
 Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización utilizando excipientes insolubles y absorbentes como promotores de absorción nasal.
 Procedimiento de atomización que consiste en adicionar el fármaco en solución sobre el excipiente, que debe ser insoluble en el medio de dispersión y en el solvente de la solución de fármaco y capaz de absorber el volumen de la solución de fármaco que se le adicione. Este excipiente hidratado y cargado con fármaco se dispersará en un medio de atomización que puede ser de dos tipos
 1.- Medio en el que el fármaco sea insoluble e inmiscible con el solvente de la solución de fármaco, para evitar que el fármaco escape al medio de dispersión.
 2.- Medio que no cumpla las características anteriores pero al que se adiciona el excipiente hidratado y cargado con fármaco justo antes de la nebulización para que no dé tiempo a que el fármaco se escape.

ES 2 166 278 A1

ES 2 166 278 A1

En la administración nasal es imprescindible la unión entre fármaco excipiente, para que el fármaco aproveche los efectos causados por los excipientes. Si se trata de un excipiente mucoadhesivo, se consigue aumentar el tiempo de residencia del fármaco en la cavidad nasal. Este efecto será mayor cuanto más conjuntamente se depositen. Si el efecto del excipiente es más localizado todavía se requerirá una unión entre fármaco y excipiente que garantice la deposición conjunta. Este es el caso que nos ocupa porque los excipientes insolubles y absorbentes provocan la desecación de la membrana nasal donde se depositan y como consecuencia la apertura de las uniones intercelulares de las células deshidratadas.

Por tanto, los inconvenientes de la atomización son dos:

1º.- Las partículas que se forman durante la atomización son huecas y en ocasiones demasiado pequeñas para ser administradas por vía nasal.

2º.- Se produce la cierta separación entre el excipiente y el fármaco durante la nebulización si alguno de los ingredientes se encuentra en suspensión para evitar que las partículas se formen por completo durante la atomización y, por consiguiente, presenten una morfología hueca y un tamaño demasiado reducido.

Explicación de la invención

Para solucionar los dos problemas anteriores hemos desarrollado un procedimiento de elaboración con excipientes absorbentes, que además han demostrado ser promotores de la absorción nasal.

El procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización utilizando excipientes insolubles y absorbentes como promotores de absorción nasal se realiza en cuatro etapas:

1º Aprovechando la capacidad absorbente del excipiente, en una primera etapa se incorpora el fármaco en forma de solución (normalmente acuosa) en el excipiente, de manera que éste lo absorbe dentro de sí y garantiza la unión íntima necesaria para que se produzca el efecto promotor de la absorción nasal. Es importante que no se sobrepase el volumen de solución que es capaz de absorber el excipiente.

La primera limitación se encuentra en la solubilidad del fármaco. La dosis de fármaco a administrar se debe disolver en un volumen de agua que la cantidad máxima de polvo que se pueda administrar por vía nasal (por ejemplo, 30 mg) sea capaz de absorber. Para ello disponemos de excipientes con distinta capacidad de absorción. Por ejemplo, la celulosa microcristalina tiene un índice de agua, parámetro que mide su capacidad de absorción, de 3,30 ml/g, el Sephadex® de 3,43 ml/g y la crospovidona de 3,83 ml/g. Este hecho limita la aplicación de este procedimiento a fármacos muy solubles o que sean muy potentes y se administren a bajas dosis.

2º Posteriormente, en una segunda etapa, este excipiente cargado con el fármaco se dispersa en un disolvente (medio de dispersión o atomización) en el que sea insoluble, de manera que cuando se evapore este disolvente en la etapa de secado de la atomización, no se formen partículas, sino que solamente se sequen estas partículas de excipiente, que previamente se han seleccionado con el tamaño de partícula adecuado para que puedan ser administrados por vía nasal, ya que durante el proceso de atomización no se altera el tamaño de estas partículas.

Además este disolvente debe ser inmisible con el disolvente (normalmente agua) que se haya empleado para incorporar el fármaco en el excipiente y no debe ser capaz de solubilizar al fármaco. De esta manera se evita que el fármaco se escape al medio de dispersión, lo que originaría la formación de dos tipos de gotas, como se ha explicado anteriormente, unas de excipiente con fármaco otras de fármaco solo.

3º En una tercera etapa se atomiza esta dispersión de excipiente, que contiene el fármaco en solución en su interior, originándose partículas secas de excipiente conteniendo fármaco en su interior.

En el caso de que no se pudiera administrar toda la dosis de fármaco en un volumen capaz de ser absorbido por el excipiente o que el empleo de disolventes orgánicos inmiscibles con el agua no se considerase conveniente por los problemas medioambientales, por su coste o por su toxicidad, se podría realizar este mismo procedimiento con ligeras modificaciones, aunque la eficacia del proceso es inferior obliga al empleo de otra etapa.

Este procedimiento alternativo consiste en emplear solamente agua, como medio para incorporar el

ES 2 166 278 A1

fármaco al excipiente y como medio dispersante. En este caso observaremos que el fármaco escapa del interior del excipiente y, durante la nebulización se forman dos tipos de gotas como consecuencia, de partículas. Si bien la cantidad de fármaco que permanece en el interior del excipiente es mayor que si el fármaco no se adiciona primero sobre el excipiente, aprovechando la capacidad absorbente del excipiente, es decir que se disuelve directamente en el medio de dispersión.

4° Posteriormente, en una cuarta etapa, estos dos tipos de partículas se pueden unir fuertemente con un mezclado en mortero, en molino de bolas, etc. Sin embargo, esta etapa no es imprescindible si se puede aceptar una menor riqueza o eficacia del polvo nasal.

Para evitar en lo posible que el fármaco escape del excipiente se debe emplear un equipo en el que el excipiente cargado con la solución del fármaco se disperse en el medio de dispersión justo antes de ser nebulizado, persiguiendo así que el fármaco no disponga de tiempo para escapar al medio de dispersión desde el excipiente.

Por último, merece especial atención que junto con el fármaco se pueden incorporar al excipiente otros agentes promotores de la absorción nasal como ciclodextrinas, emulgentes, ácidos biliares, derivados del ácido fusídico, inhibidores de proteasas, etc. y cualquier otro excipiente soluble, emulsificable o suspendible en el medio en que se disuelva el fármaco para ser incorporado al excipiente: conservantes, estabilizantes, reguladores del pH.

Por tanto, las ventajas de este procedimiento son:

- 1.- La posibilidad de emplear la atomización como proceso de elaboración de polvos nasales, que es un proceso más rápido y económico que la liofilización.
- 2.- El empleo de excipientes insolubles y absorbentes en agua que son promotores de la absorción nasal.
- 3.- La obtención de un polvo en el que fármaco excipiente están íntimamente unidos.
- 4.- La posibilidad de evitar el empleo disolventes orgánicos si se utiliza un equipo con un diseño concreto y se incorpora una etapa adicional en el procedimiento.
- 5.- La posibilidad de incorporar a la formulación otros excipientes promotores de la absorción nasal u otros excipientes necesarios para la estabilidad de la formulación en íntima unión con el fármaco y el excipiente.

Modo de realización de la invención

La presente invención de un procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización con excipientes promotores de la absorción nasal, insolubles y absorbentes se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no son limitativos de su alcance, el cual viene definido exclusivamente por la nota reivindicatoria adjunta.

En una realización preferida de la invención, se aplica el procedimiento a la obtención de polvos nasales de cianocobalamina como fármaco celulosa microcristalina (Avicel® PH101, Sephadex® G25 Fine o crospovidona (Polyplasdone® XL) como excipientes.

Ejemplo 1

La cianocobalamina se disuelve en agua para formar una solución al 1% p/v. Esta solución se adiciona sobre el excipiente celulosa microcristalina (Avicel® PH101) en la proporción de 1 ml por cada gramo de excipiente. El excipiente se agita mientras se le adiciona la solución y también una vez que ha terminado de adicionar la solución, durante el tiempo necesario para conseguir una distribución lo más homogénea posible del contenido de cianocobalamina en el polvo. El excipiente hidratado y cargado con cianocobalamina se dispersa en diclorometano en la proporción de 400 ml de diclorometano por cada gramo de excipiente. La dispersión se atomiza en un atomizador Buchi® B191, cuyo funcionamiento se fija en 100% de aspiración (-35 mbar), caudal de aire de nebulización 800 l/h, temperatura de secado a la entrada de la cámara de 150°C (aunque es válida cualquier temperatura entre 110 y 190°C), caudal del líquido a nebulizar de 110 ml/min (aunque es válido cualquier caudal entre 5,5 y 16,5 ml/min, que equivalen a 15 y 45% de la capacidad de la bomba de este atomizador). Finalmente se recupera el polvo en el ciclón del atomizador. Las características de biodisponibilidad de estos polvos de cianocobalamina

ES 2 166 278 A1

(celulosa) se estudiaron en conejos a los que administraron estas formulaciones y se comparo con varias formulaciones convencionales utilizando como formulaciones de referencia una mezcla en sólido con lactosa un aerosol y gotas. Las concentraciones medias obtenidas a distintos tiempos para estas cuatro formulaciones se muestran en la tabla siguiente.

TABLA

Incrementos en la concentración sérica de cobalamina (ng/ml) a diferentes tiempos de muestreo e intervalo de confianza, al 95 % de nivel de confianza, tras administrar distintos preparados nasales en grupos de al menos tres conejos

Formulación	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Celulosa	69.75 (26.3-113.1)	67,6 (19.4-115.8)	58.2(20.1-96.3)	64.8 (14.05-115.5)
Lactosa	6.8 (-0.14-13.7)	7.7 (4-11.1)	6.7 (-0.3-13.7)	9.8 (3.6-15.9)
Aerosol	-0.6(-5.9-4.8)	-2.7(-16.6-11.2)	-1 (-9.4-7.4)	3.7 (-1.4-8.9)
Gotas	7.9 (-5.2-20.9)	2.6 (-10.2-15.4)	5.4 (-0.7-11.4)	5.3 (-3.3-13.9)

Como se puede apreciar claramente la administración nasal con la formulación de celulosa da lugar a una rápida absorción de cobalamina a la obtención de concentraciones elevadas de vitamina B₁₂.

Ejemplo 2

La cianocobalamina se disuelve en agua para formar una solución al 1 % p/v. Junto a esta cianocobalamina se puede disolver otros agentes, por ejemplo, dimetil- β -ciclodextrina, derivados de chitosan o glicirricinato, por ejemplo, al 0,5: 1 ó 5 %.

Esta solución se adiciona sobre el excipiente celulosa microcristalina (Avicel® PH101), o Sephadex® G25 fine, o crospovidona (Polyplasdone® XL) en la proporción de 1 ml por cada gramo de excipiente, aunque se puede adicionar mayor volumen de solución, siendo el límite el índice de agua de cada excipiente (celulosa microcristalina (Avicel® PH101) 3,30 ml/g, Sephadex® G25 Fine 3,43 ml/g y crospovidona (Polyplasdone® XL 3,83 ml/g)).

El excipiente se agita mientras se le adiciona la solución y también una vez que ha terminado de adicionar la solución, durante el tiempo necesario para conseguir una distribución lo más homogénea posible del contenido de cianocobalamina en el polvo, que dependerá en cada caso.

El excipiente hidratado y cargado con cianocobalamina se dispersa en agua en la proporción de 80 ml de agua por cada gramo de excipiente original justo antes de ser atomizado, mediante un equipo que esté diseñado para adicionar el polvo en el agua que vaya a ser atomizada inmediatamente.

A continuación se atomiza los más rápidamente posible esta suspensión en un atomizador cuyo funcionamiento se fija en una aspiración caudal de aire de nebulización dependerán de las dimensiones del equipo, la temperatura de secado a la entrada de la cámara se fija a 150°C (aunque es válida cualquier temperatura entre 125 y 190°C), el caudal del líquido a nebulizar deberá establecerse en un valor que proporcione una temperatura a la salida de la cámara superior a los 110°C para conseguir la evaporación de todo el agua.

Finalmente se recupera el polvo en el ciclón del atomizador y opcionalmente, en caso de ser necesario, el polvo se puede compactar en un molino de bolas para conseguir mayor grado de unión entre fármaco y excipiente.

ES 2-166 278 A1

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, **caracterizado** por la utilización de excipientes insolubles en agua y absorbentes, que comprende tres etapas esenciales:
- 5 a) Introducción del fármaco en forma de disolución en el excipiente.
 - b) Dispersión de la mezcla anterior en un segundo disolvente en el que son insolubles tanto el excipiente como el primer disolvente.
 - 10 c) Atomización de la dispersión resultante originándose partículas secas de excipiente conteniendo el fármaco.
2. Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, según la reivindicación 1 **caracterizado** porque una solución del fármaco se adiciona sobre un excipiente insoluble y absorbente
15 sin sobrepasar la capacidad de absorción de este excipiente, donde posteriormente el polvo hidratado y cargado con el fármaco se homogeneiza y se dispersa en un medio inmiscible con el solvente de la solución del fármaco, y en el que el fármaco debe ser insoluble o, al menos, menos soluble que en el solvente de la solución del fármaco, para evitar que el fármaco contenido en el excipiente escape al medio de dispersión.
- 20 3. Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, de acuerdo con la reivindicación 2 en la que el solvente del fármaco es agua y el medio de dispersión es diclorometano o cualquier otro disolvente orgánico.
4. Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, de acuerdo con la reivindicación
25 1 en el que el fármaco se disuelve en agua y el excipiente hidratado y cargado con el fármaco se dispersa también en agua justo antes de la nebulización, procediendo a su atomización inmediata para evitar que el fármaco escape del excipiente.
5. Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, de acuerdo con la reivindicación
30 4, en la que opcionalmente se realiza posteriormente la unión íntima entre las partículas de fármaco y excipiente que todavía no se encuentren unidas mediante cualquier proceso de mezclado en el que se ejerza presión entre las partículas de polvo, por ejemplo en un mortero o en un molino de bolas.
6. Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque optativamente se incorpora en la solución del fármaco cualquier
35 otro excipiente soluble, emulsificable o suspendible en el solvente de la solución de fármaco que es absorbida por el excipiente.
7. Composición farmacéutica, obtenida por el procedimiento reivindicado anteriormente, que comprende la utilización preferente de la vitamina B₁₂, ya sea cianocobalamina o hidroxycobalamina o cualquiera de sus otras formas, y un excipiente insoluble y absorbente de agua, a los que opcionalmente
40 pueden acompañar dentro de las partículas de este excipiente insoluble y absorbente otros excipientes de habitual uso farmacéutico, como otros promotores de la absorción nasal, reguladores del pH, estabilizantes y conservantes, junto con otros excipientes que se incorporan fuera del excipiente insoluble y
45 absorbente, encargados de retardar el aclaramiento mucociliar nasal, como geles o polvos bioadhesivos.

50

55

60