



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-22740

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE DROSPIRENONA Y ETINILESTRADIOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/565

A61P15/00 // A61P15/18

71. SOLICITANTE LABORATORIOS LICONSA, S.A.

DOMICILIO BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO GERMAN CASTILLO GRAU

22. BOGOTÁ, D. C., 07/03/2007

(FORMA P-10)

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-022740- -00000-0000
Fecha: 2007-03-07 13:37:41 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYE
Eje: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 43

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: LABORATORIOS LICONSA, S.A. Dirección: Gran Vía Carlos III, 98 Ed. Trade Nacionalidad o domicilio: Barcelona, España Lugar de Constitución: España Teléfono: Fax E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número Cual
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12 Teléfono: 285 7460 Fax 285 9267 E-mail: info@castillograu.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Número 17017.671 de TP 2.978 del Bogotá C.S.J.
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: Carlos Ariel Sandrone; José Mario Sakson; María del Carmen Cajarville Basalategui; José Daniel Larrosa Pomi Dirección: Estado de Israel 4346, 3° C; Nazca, 1061 7° 22; Br. Artigas 1685 Apto. 302; Calle República Manzana 179 Solar 15 El Pinar Nacionalidad o Domicilio: Capital Federal, Argentina; Capital Federal, Argentina; Montevideo, Uruguay; Canelones Uruguay	

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/053759 Fecha: Agosto 2, 2005

Publicación Internacional No. WO 2008/015956 A1 Fecha: Febrero 16, 2008

6 Título (54) COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE DROSPIRENONA Y ETINILESTRADIOL

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/565 / A61P 15/00 // A61P 15/18.

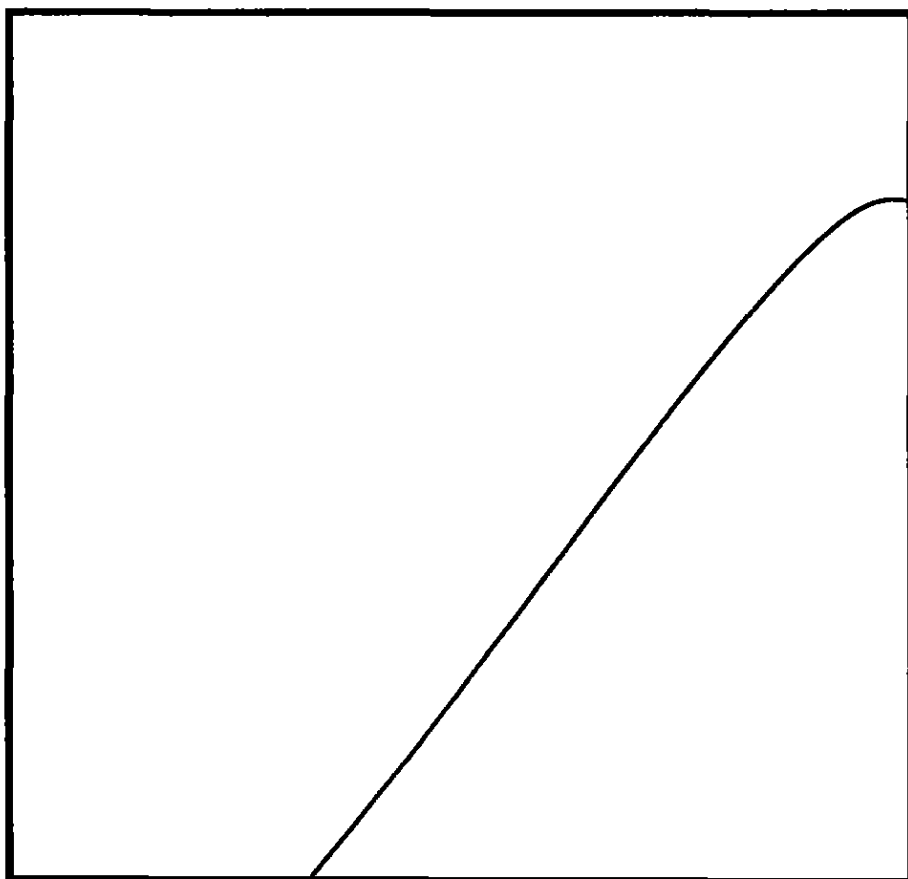
8 Prioridad Si ☒ No ☐	(33) País de origen EP	(32) Fecha Agosto 9, 2004	(31) Número de Solicitud 04103837.3
--	--------------------------------------	---	---

9 Comprobante de pago N°: 19069 Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su sucesor
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de patente

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C. 17017671

T.P. No. 2976

de Bogotá

del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-022740- 00000-0000
Fec: 2007-03-07 13:37:41 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eva: 370 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 19,069
FECHA : MARZO 6 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54488511	06/03/2007	11,657,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE DROSPIRENONA Y ETINILESTRADIOL

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene drospirenona y etinilestradiol con mejorada velocidad de disolución. Además, la invención se refiere a un método para preparar una formulación farmacéutica que contiene Drospirenona y Etinilestradiol de modo de mejorar su perfil de disolución.

Dicha formulación puede ser utilizada para producir un efecto anovulatorio cuando es correctamente administrada en humanos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Es conocido que las hormonas sexuales estrogénicas y progestágenas son prácticamente insolubles en agua o son tan lentamente solubles que sus propiedades biofarmacéuticas se ven afectadas directamente por este comportamiento o características.

Particularmente, el progestágeno sintético Drospirenona ó $6\beta,7\beta,15\beta,16\beta$ -dimetilen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21,17-carbolactona, conocido a partir de las patentes DE3022337 y DE2652761, en su estado cristalino tiene una forma de "espátulas" tal como se muestra en las microfotografías de la Figura 1 con aumento de 200X con tamaños no menores a 50 micrones. La velocidad de disolución de este cristal en formas farmacéuticas orales como por ejemplo comprimidos, muestra una muy lenta velocidad de disolución tal como se muestra en la Figura 17 en la presente (ver lotes LP01, LP02 y LP03).

La solicitud publicada EP1216712A1 revela la preparación de complejos de inclusión entre ciclodextrina y drospirenona con el propósito de aumentar la solubilidad en agua de la drospirenona.

La biodisponibilidad de una droga puede estar limitada por una pobre disolución de la misma en los fluidos acuosos corporales, particularmente los fluidos gástricos, inmediatamente después de la administración. La velocidad de disolución puede entonces ser crítica para la rápida obtención de niveles terapéuticamente efectivos de la droga o adicionalmente, como en el caso de la drospirenona, puede verse influenciada por una degradación del ingrediente activo debido a un contacto prolongado con los fluidos gástricos de pH muy bajos, tal como es revelado en la solicitud PCT WO 01/15701 (de la familia de patentes de EP121407B1).

Este comportamiento se demuestra *in vitro*, en un medio ácido (HCl 0,1 N), para muestras de drospirenona con diferentes tamaños de partículas (ver Figura 16 en la presente). Se observa que la presencia de droga en el medio ácido decae rápidamente, luego de una disolución inicial, independientemente del tamaño de partículas. Por lo tanto la biodisponibilidad de la drospirenona está doblemente afectada por la baja velocidad de disolución en medio acuoso y por la rápida degradación debido un contacto prolongado con los fluidos gástricos de pH muy bajos.

La patente publicada EP1214076B1 revela una composición farmacéutica conteniendo drospirenona y etinilestradiol donde la drospirenona está en forma micronizada, de modo que las partículas de la sustancia activa tienen un área superficial de más de 10.000 cm²/g, y una distribución de tamaño de partículas determinado bajo el microscopio, donde no más de dos partículas en un dado lote tienen un diámetro de más de 30 µm, y preferiblemente 20 partículas o menos tienen un diámetro de entre 10 µm y 30 µm, de modo tal de aumentar su velocidad de disolución y en particular para el uso en anticoncepción por vía oral.

Adicionalmente, se lee en la última parte de la sección [0017] de EP1214076B1 "En lugar de proveer la drospirenona en forma micronizada, es posible disolverla en un solvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo, y rociarla sobre la superficie de partículas de un portador inerte seguido por la incorporación de las partículas que contienen drospirenona sobre su superficie a la composición." Sin embargo, esta sección aparece aislada en la descripción de EP121407B1. Todos los ejemplos de preparación más las reivindicaciones principales independientes están referidas a la forma micronizada.

RESUMEN DE LA INVENCION

El problema a resolver por la presente invención es proveer una composición farmacéutica de drospirenona y etinilestradiol con mejorada velocidad de disolución en agua y en fluidos corporales y mejorada biodisponibilidad.

Los presentes inventores han encontrado que mediante una composición farmacéutica de drospirenona y etinilestradiol en una forma amorfa, sin la presencia de un estado cristalino, se logra mejorar los perfiles de disolución de ambos compuestos activos, aumentando así su biodisponibilidad.

Asimismo, los presentes inventores han demostrado que el uso del solvente volátil, cloruro de metileno, y en particular, el uso de la combinación de una mezcla de los solventes cloruro de metileno y metanol proporciona mejores resultados con respecto a la velocidad de disolución que con el uso de metanol solamente. Para obtener más detalles, remítase, por ejemplo, a la Tabla 2 del Ejemplo 4 y a la

= Tabla 3 del Ejemplo 5 en la presente. El uso de metanol solo se sugiere teóricamente en el documento del arte previo EP1214076B1 (véase más arriba).

Tal como se explica en la presente, el solvente volátil cloruro de metileno se utiliza para disolver las drogas. En el posterior paso de granulación, se seca hasta que se alcanzan niveles residuales de solvente muy bajos (véase el Ejemplo 1). Sin embargo, aunque dichos niveles sean bajos, la persona experta sabe que es aún posible medir pequeñas cantidades del solvente volátil de interés en la composición farmacéutica final. La persona experta sabe que esto puede hacerse, por ejemplo, mediante el uso de cromatografía gaseosa (GC) y espectrometría de masa (EM). Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención está relacionado con una composición farmacéutica que contiene drospirenona y etinilestradiol en una forma amorfa, adsorbidos sobre un soporte sólido terapéuticamente inerte, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables, que se caracteriza porque la composición comprende cantidades mensurables del solvente volátil cloruro de metileno.

Tal como se mencionó precedentemente, en la presente invención se prefiere utilizar una mezcla de los solventes cloruro de metileno y metanol. Por consiguiente, en una realización preferida la composición del primer aspecto se caracteriza porque la composición comprende cantidades mensurables de ambos solventes volátiles: cloruro de metileno y metanol.

Se incrementa la velocidad de disolución de la drospirenona y el etinilestradiol introduciendo cambios en su estructura cristalina, de forma tal que la energía necesaria para disolver la droga sea más baja. En tal caso, la velocidad de disolución aumentará considerablemente, lográndose así un aumento en la velocidad de absorción de las drogas. De esta manera se reduce el tiempo de contacto de la drogas con el medio gástrico donde el pH es demasiado bajo, evitando así las eventuales reacciones de degradación por hidrólisis de las drogas sensibles, tal como se ha mencionado anteriormente.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proveer una composición farmacéutica que contiene drospirenona y etinilestradiol en una forma amorfa, sin la presencia de estado cristalino, partiendo preferiblemente de droga no micronizada y utilizando en su preparación solventes de disolución/granulación adecuados.

Sorpresivamente se ha encontrado que la mayor velocidad de disolución se obtiene por solubilización de drospirenona y etinilestradiol en la combinación adecuada de una mezcla de los solventes cloruro de metileno y metanol y posterior adsorción sobre excipientes inertes farmacéuticamente adecuados.

Se ha observado que el uso de otro solvente, tal como etanol, incluso con el uso de calor, a pesar de disolver la droga, no permite la aplicación sobre los excipientes farmacéuticamente adecuados.

Adicionalmente, el uso de cloruro de metileno y en particular el uso de la combinación adecuada de una mezcla de los solventes cloruro de metileno y metanol brinda resultados mejorados con respecto al uso de metanol solo.

La nueva composición farmacéutica de la invención se encuentra diseñada de modo de proporcionar una rápida disolución de drospirenona y etinilestradiol en agua como solvente de referencia.

Más particularmente, la invención provee una composición particulada sólida que comprende drospirenona y etinilestradiol en estado amorfo adsorbidos sobre un soporte terapéuticamente inerte, con algunos componentes solubles en agua y otros componentes insolubles en agua, que ayudan a una rápida desintegración de la formulación farmacéutica.

Aún más particularmente, es un objeto adicional de la invención una composición farmacéutica que ofrece mejorada disolución de drospirenona y etinilestradiol, la cual comprende una formulación particulada sólida de un adsorbato constituido por drospirenona y etinilestradiol en estado amorfo adsorbidos sobre un soporte sólido, terapéuticamente inerte, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida, la composición particulada sólida comprende partículas de los siguientes materiales o mezclas adecuadas de ellos: almidón de maíz, almidón pregelatinizado, lactosa, Croscarmelosa sódica, óxido de hierro amarillo y Povidona recubiertas con drospirenona y etinilestradiol en estado amorfo.

Además, es otro objeto de la presente invención, un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica de drospirenona y etinilestradiol, donde dichos compuestos activos se encuentran en estado amorfo y libres de formas cristalinas.

En consecuencia, un segundo objeto relevante de la presente invención consiste en un método para la preparación de una nueva composición farmacéutica de drospirenona y etinilestradiol que comprende i) disolver Drospirenona y etinilestradiol en un solvente volátil o mezcla de solventes volátiles, ii) opcionalmente agregar un polímero soluble en agua, iii) mezclar hasta disolución, iv) aplicar la solución resultante sobre un soporte de partículas sólido, terapéuticamente inerte, y v) secar el adsorbato obtenido.

Preferiblemente, por lo menos uno de los solventes volátiles del paso (i) es el cloruro de metileno.

Preferiblemente, se agrega un polímero soluble en agua en el paso (ii).

Los compuestos activos drospirenona y etinilestradiol, utilizados en preparación de la composición farmacéutica de la invención están preferiblemente en la forma de partículas no micronizadas, más preferiblemente con un diámetro medio no menor de 50 μm y un área superficial específica de menos de aproximadamente 5000 cm^2/g medida por la Técnica de BET.

Ventajosamente, el uso de formas no micronizadas, disminuye los inconvenientes ambientales asociados a una etapa adicional en la manipulación de hormonas, tal como el proceso de micronización.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un número de unidades de dosis para la administración oral diaria durante un período de al menos 21 días consecutivos, donde dichas unidades de dosis comprenden aproximadamente desde 1 a 4 mg de drospirenona y aproximadamente desde 0,01 a 0,05 mg de etinilestradiol, en donde dichos drospirenona y etinilestradiol están en forma amorfa, adsorbidos sobre un soporte sólido terapéuticamente inerte, del primer aspecto de la invención o realizaciones del mismo como se describe en la presente, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere al uso de drospirenona combinada con etinilestradiol para preparar una composición farmacéutica, del primer aspecto de la invención o realizaciones del mismo como se describen en la presente, para la anovulación de un mamífero, en particular un humano, comprendiendo la composición una cantidad de drospirenona correspondiente a una dosificación diaria, al administrar la composición, de desde aproximadamente 1 mg a 4 mg, y que comprende una cantidad de etinilestradiol correspondiente a una dosificación diaria, al administrar la composición, de desde 0,01 a 0,05 mg.

El cuarto aspecto puede alternativamente ser formulado como un método para la anovulación de un mamífero, en particular un humano, que consiste en administrar una composición farmacéutica, del primer aspecto de la invención o realizaciones del mismo como se describe en la presente, realizada a partir de un número de unidades de dosis para administración oral, donde dichas unidades de dosis consisten en aproximadamente 1 mg a 4 mg de drospirenona y aproximadamente 0,01 a 0,05 mg de etinilestradiol, en las cuales la drospirenona y el etinilestradiol están en una forma amorfa, adsorbidos sobre un soporte sólido, terapéuticamente inerte, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra microfotografías de drospirenona en su estado cristalino (aumento de 200X)

La Figura 2A muestra una microfotografía de una partícula de lactosa;

- 9
- La Figura 2B muestra una microfotografía de una población de partículas de lactosa;
 - La Figura 2C muestra una microfotografía de una partícula de almidón de maíz;
 - La Figura 2D muestra una microfotografía de una población de partículas de almidón de maíz;
 - La Figura 2E muestra una microfotografía de una partícula de almidón pregelatinizado;
 - La Figura 2F muestra una microfotografía de una población de partículas de almidón pregelatinizado;
 - La Figura 2G muestra una microfotografía de una partícula de Croscarmelosa sódica;
 - La Figura 2H muestra una microfotografía de una población de partículas de Croscarmelosa sódica;
 - La Figura 2I muestra una microfotografía de una partícula de óxido de hierro amarillo;
 - La Figura 2J muestra una microfotografía de una población de partículas de óxido de hierro amarillo;
 - La Figura 2K muestra una microfotografía de una partícula de Povidona;
 - La Figura 2L muestra una microfotografía de una población de partículas de Povidona;
 - La Figura 3 muestra una microfotografía de la mezcla física de los distintos componentes del adsorbato;
 - Las Figuras 4A y 4B muestran microfotografías del adsorbato de drospirenona y etinilestradiol sobre los componentes adecuados para la obtención de comprimidos, en dos acercamientos.
 - La Figura 5 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de lactosa sola;
 - La Figura 6 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de drospirenona;
 - La Figura 7 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de estearato de magnesio;
 - La Figura 8 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de almidón de maíz;
 - La Figura 9 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de almidón pregelatinizado;
 - La Figura 10 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de óxido de hierro amarillo
 - La Figura 11 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)
 - La Figura 12 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de Povidona;
- 6

•
= La Figura 13 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial del placebo (mezcla de componentes excipientes con la ausencia de etinilestradiol y drospirenona)

10

La Figura 14 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de la mezcla simple de los componentes del adsorbato.

La Figura 15 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial del granulado del Ejemplo 1 que contiene drospirenona y etinilestradiol adsorbido sobre los excipientes inertes.

La Figura 16 muestra perfiles de disolución de comprimidos de drospirenona en un medio acuoso fuertemente ácido HCl 0,1 N.

La Figura 17 muestra perfiles de disolución de comprimidos de la invención conteniendo drospirenona amorfa adsorbida sobre excipientes inertes, en comparación con los perfiles de disolución de composiciones que contienen drospirenona cristalina con diversos tamaños de partícula.

La Figura 18 muestra perfiles de disolución de comprimidos de la invención conteniendo etinilestradiol amorfo adsorbido sobre excipientes inertes, en comparación con los perfiles de disolución de composiciones que contienen etinilestradiol cristalino con diversos tamaños de partícula.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Una composición farmacéutica que comprende drospirenona y etinilestradiol y un método para prepararla

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención provee una formulación particulada sólida que consiste de drospirenona y etinilestradiol en estado amorfo adsorbidos sobre un soporte farmacéuticamente aceptable y terapéuticamente inerte.

La expresión “adsorbido sobre un soporte sólido terapéuticamente inerte” puede en la presente ser también expresado como “adsorbido sobre una base sólida terapéuticamente inerte” y las expresiones pueden ser aquí utilizadas intercambiamente.

Preferiblemente, la formulación particulada sólida comprende partículas de excipientes farmacéuticamente aceptables recubiertas con drospirenona y etinilestradiol en un estado amorfo y listo para ser comprimidos a su formulación farmacéutica definitiva.

La composición de la invención puede obtenerse de acuerdo con los pasos de:

i) disolver drospirenona y etinilestradiol en una mezcla de solventes volátil, ii) agregar un polímero soluble en agua y/o en el solvente volátil o mezcla de solventes volátiles, iii) mezclar hasta disolución,

iv) aplicar la solución resultante sobre un soporte de partículas sólido, farmacéuticamente aceptables y terapéuticamente inerte, v) secar el adsorbato obtenido.

El solvente volátil puede ser metanol. Sin embargo, preferiblemente, el solvente volátil es cloruro de metileno y aún más preferible es una mezcla de cloruro de metileno y metanol, la cual es aceptable para utilizar en los procesos de manufactura de drogas.

Preferiblemente, el solvente volátil es una mezcla de cloruro de metileno/metanol [9 a 4]:[3 a 0,5] v/v. Dentro del rango de mezclas se prefiere que el solvente volátil sea una mezcla de cloruro de metileno/metanol 6:1 v/v o una mezcla de cloruro de metileno 5:2 v/v.

La drospirenona puede prepararse de acuerdo a como se describe en por ejemplo US 4.129.564. La droga drospirenona utilizada en la preparación de la composición farmacéutica de la invención está preferiblemente en la forma de partículas no micronizadas con un diámetro medio no menor a 50 μm y un área superficial específica de menos de aproximadamente 5000 cm^2/g , obtenida mediante la técnica de BET.

El estrógeno etinilestradiol puede ser preparado de acuerdo a los métodos descritos en GB 516.444, US 2.243.887, US 2.251.939, US 2.265.976 y US 2.267.257. La droga etinilestradiol utilizada en la preparación de la composición farmacéutica de la invención está preferiblemente en la forma de partículas no micronizadas con un diámetro medio no menor a 50 μm y un área superficial específica de aproximadamente 5000 cm^2/g , obtenida por la técnica de BET.

Polímeros solubles en agua adecuados para preparar la solución aglutinante se seleccionan preferiblemente de las polivinilpirrolidonas, siendo preferida en el método de la invención la polivinilpirrolidona Povidona K 30, (tal como la provista por BASF o ISP)

Ejemplos de otros polímeros adecuados solubles en agua incluyen un polímero seleccionado del grupo compuesto por: ácido alginico, carbómero, carboximetilcelulosa sódica, carragenina, dextrina, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polimetacrilatos, alcohol polivinílico y povidona K90. La solución resultante se aplica sobre un soporte de partículas sólido, farmacéuticamente aceptable, terapéuticamente inerte. La aplicación se realiza preferiblemente mediante una mezcladora-granuladora tipo Pony mixer. Sin embargo, puede efectuarse también mediante otras técnicas, tales como el rociado en forma de spray en lecho fluido.

Materiales particulados adecuados para elaborar el soporte de la invención se seleccionan entre almidón, almidón pregelatinizado, lactosa, croscarmelosa sódica, óxido de hierro amarillo y mezclas de los mismos.

La lactosa utilizada es preferiblemente lactosa monohidrato, de uso común como excipiente y diluyente en la industria farmacéutica. Esta Lactosa puede ser provista por fabricantes como MEGGLE, QUEST International, BORCULO Whey Products.

El almidón puede ser de maíz o de papas, de uso común como diluyente en la industria farmacéutica. El almidón puede ser provisto por: COLORCON, OAVEBE, CERESTAR INT. SALES, GRAIN PROCESSING CORP., PARTICLE DYNAMICS INC., GLUTAL, etc.

El almidón pregelatinizado puede ser de maíz o de papas, de uso común como diluyente y aglutinante en la industria farmacéutica. El almidón pregelatinizado puede ser provisto por: COLORCON, OAVEBE, CERESTAR INT. SALES, GRAIN PROCESSING CORP., PARTICLE DYNAMICS INC., GLUTAL, etc...

La croscarmelosa sódica, de uso común como superdesintegrante en la industria farmacéutica puede ser provista por: COLORCON, ALLCHEM INTERNATIONAL, METSA SPECIALITY CHEMICAL LTD, AVEBE, etc.

El óxido de hierro amarillo, de uso común como material colorante en la industria farmacéutica puede ser provisto por COLORCON.

El estearato de magnesio, de uso común como lubricante en la industria farmacéutica puede ser provisto por LE STAR QUIMICA.

El secado del granulado obtenido puede ser llevado a cabo mediante cualquier método de secado conocido en el arte, preferiblemente de acuerdo a una realización particular, el secado se realiza en estufa de lecho estático.

El secado se conduce hasta la obtención de un granulado con niveles residuales de solvente 100 veces por debajo de lo admitido por la Conferencia Internacional de Armonización de requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para ser usados en humanos, en su guía Q3C.

Al someter el granulado a secado, la presencia de polivinilpirrolidona en la solución de drospirenona y etinilestradiol, actúa mediante la formación de una red polimérica tridimensional, impidiendo el crecimiento cristalino de drospirenona y etinilestradiol, de forma que las drogas se depositan sobre las partículas de excipientes en un estado amorfo. A continuación, esta mezcla solo deberá ser lubricada para poder comprimirla y obtener la forma farmacéutica que constituye la unidad de dosis.

13

Un aspecto separado de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende drospirenona y etinilestradiol en forma amorfa, adsorbido sobre un soporte sólido terapéuticamente inerte, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables obtenidos mediante un método para la preparación de una composición farmacéutica del segundo aspecto de la invención y realizaciones del mismo como se describen en la presente.

Se proveen a continuación ejemplos particulares de realización los cuales tienen una intención meramente ilustrativa sin por ello limitar el alcance de la invención, el cual se encuentra determinado por las reivindicaciones.

Preparación farmacéutica

Preferiblemente, la preparación farmacéutica del tercer aspecto de la invención está caracterizada porque comprende drospirenona y etinilestradiol en forma amorfa, adsorbida sobre bases sólidas elegidas de entre partículas seleccionadas del grupo que consiste de almidón de maíz, almidón pregelatinizado, lactosa, croscarmelosa sódica, óxido de hierro amarillo, polivinilpirrolidona o mezclas de uno o más de ellos, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, la preparación farmacéutica está caracterizada preferiblemente porque al menos 80% de la drospirenona se disuelve a partir de dichas unidades de dosis dentro de los 20 minutos, en un ensayo llevado a cabo en un aparato de disolución de acuerdo a la Farmacopea Estadounidense Edición N° 27, Aparato 2, en 900 ml de agua destilada termostatzada a 37°C y agitada a 50 rpm.

En una realización adicional la preparación farmacéutica es está caracterizada preferiblemente porque al menos 80% del etinilestradiol se disuelve a partir de dichas unidades de dosis dentro de los 20 minutos, en un ensayo llevado a cabo en un aparato de disolución de acuerdo a la Farmacopea Estadounidense Edición N° 27, Aparato 2, en 900 ml de agua destilada termostatzada a 37°C y agitada a 50 rpm.

Composiciones particularmente adecuadas para la administración oral son las formulaciones de dosificación unitaria tales como tabletas, cápsulas, píldoras, polvos presentados en sachet, etc. Tales unidades de dosis contendrán normalmente una cantidad de drospirenona en el rango de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 4 mg, más preferiblemente 3 mg y una cantidad de etinilestradiol en el rango de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg, más preferiblemente de 0,02 a 0,03 mg.

Un método para la anovulación en un mamífero

124

Este cuarto aspecto puede ser alternativamente formulado como un método para la anovulación de un mamífero, particularmente un humano, que consiste en administrar una composición farmacéutica del primer aspecto de la invención o realizaciones del mismo como se describe en la presente, realizada como un número de unidades de dosis para suministro oral diario, donde dichas unidades de dosis comprenden aproximadamente 1 mg a 4 mg de drospirenona y aproximadamente 0,01 a 0,05 mg de etinilestradiol, en donde dichos drospirenona y etinilestradiol están en forma amorfa, adsorbidos sobre un soporte sólido terapéuticamente inerte, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Con respecto al método para la anovulación de un mamífero, en particular un humano, del cuarto aspecto de la invención, la administración oral diaria es preferiblemente durante un período de al menos 21 días consecutivos.

Adicionalmente, puede haber 7 o menos de dichas unidades de dosificación que no contienen agente activo. Alternativamente, es posible incluir, en el régimen de dosificación, un período de 7 días o menos durante el cual no se ingieren unidades de dosificación.

En realizaciones adecuadas, el número de unidades de dosificación que comprende la combinación de drospirenona y etinilestradiol puede ser 21, 22, 23 ó 24, y el número de unidades de dosificación diaria que no contienen agente activo puede ser en consecuencia 7, 6, 5 ó 4, según el caso.

Alternativamente, la composición farmacéutica, del primer aspecto de la invención o realizaciones del mismo como se describen en la presente, pueden ser utilizadas para la terapia de reemplazo hormonal (TRH). La persona experta conoce el modo de optimizar las dosis y la administración con respecto a la terapia de reemplazo hormonal.

Excipiente farmacéuticamente aceptable

Por "excipiente farmacéuticamente aceptable" deberá entenderse cualquier vehículo convencional farmacéuticamente aceptable incluyendo aglutinantes, desintegrantes de tableta, diluyentes, lubricantes, dealizantes de tabletas, opacantes de cápsulas y/o tabletas, colorantes, endulzantes, saborizantes, antioxidantes, agentes buffers, etc.

Como es utilizado en la presente, la expresión "aglutinante" designa sustancias empleadas para provocar adhesión de las partículas de polvo en los granulados de tabletas, e incluyen a modo de ejemplo y sin ser limitantes, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, azúcares, etilcelulosa, gelatina, goma guar, polietilenglicol, óxido de polietileno o combinaciones de los mismos y similares conocidos para aquellos con conocimientos comunes en el arte.

15
Como es utilizado en la presente, la expresión “desintegrante de tableta” designa un compuesto empleado en formas de dosificación sólidas para promover la ruptura de la masa sólida en partículas pequeñas. Ejemplos de desintegrantes incluyen sin ser limitantes, almidones, almidones pre-gelatinizados, bentonita, celulosa microcristalina y sus éteres y sales, carboximetilcelulosa de calcio o de sodio y sus modificaciones, alginatos, povidona reticulada, gomas como guar, agar, pectina y similares conocidos para aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es utilizado en la presente, la expresión “diluyente o carga de tabletas” designa sustancias inertes empleadas como materiales de relleno para crear la masa descada, en la preparación de tabletas y cápsulas, e incluyen a modo de ejemplo y sin ser limitantes fosfato dibásico de calcio, caolín, lactosa, sacarosa, manitol, celulosa microcristalina, sorbitol, almidón y azúcares (mono y polisacáridos) similares conocidos para aquellos con conocimientos comunes en el arte

Como es utilizado en la presente, la expresión “lubricante” designa sustancias que se emplean en las formulaciones de tabletas para reducir la fricción durante la compresión de las tabletas, que incluyen a modo de ejemplo y sin ser limitantes, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, l-Leucina, Trihibenato de sodio, estearato de zinc, talco y similares conocidos para aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es utilizado en la presente, la expresión “deslizante de tabletas” designa agentes empleados en las formulaciones de cápsulas y tabletas para promover la fluidez de la granulación, que incluyen, a modo de ejemplo sin ser limitantes, sílice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, y similares conocidos para aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es utilizado en la presente, la expresión “opacantes de cápsulas o tabletas” designa un compuesto empleado para recubrir una tableta o cápsula con un recubrimiento opaco combinado o no con un colorante, e incluyen a modo de ejemplo sin ser limitantes, dióxido de titanio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio y similares conocidos para aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es utilizado en la presente, la expresión “colorante” designa un compuesto empleado para dar color a las composiciones farmacéuticas, como por ejemplo y sin ser limitantes, caramelo, óxido férrico, extracto de hollejo de uva, betacaroteno, carmín, cúrcuma, bases colorantes y sus lacas (por ej, azul brillante, rojo punzó, amarillo ocaso, amarillo de quinolina, etc...) y otros materiales conocidos para aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es utilizado en la presente, la expresión “agente endulzante” designa un compuesto empleado para dotar con sabor dulce una preparación, e incluye a modo de ejemplo sin ser limitantes,

• sacarosa, dextrosa, aspartamo, manitol, sacarina de sodio, sorbitol y similares conocidos para aquellos con conocimientos comunes en el arte.

16

Como es utilizado en la presente, la expresión “saborizante” designa un compuesto empleado para dar sabor y/o aroma agradable a una preparación farmacéutica. Ejemplos de agentes saborizantes incluyen sin ser limitantes aceites saborizantes y aromáticos saborizantes sintéticos y/o aceites naturales, y extractos de plantas, hojas, flores, frutas y otras combinaciones de los mismos.

Como es utilizado en la presente, la expresión “antioxidante” designa un agente que inhibe la oxidación y por lo tanto el deterioro del agente activo y demás componentes por procesos oxidativos, e incluye a modo de ejemplo sin ser limitantes, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, bisulfito de sodio y similares conocidos para aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es utilizado en la presente, la expresión “agente buffer” designa un compuesto empleado para resistir al cambio de pH cuando hay disolución o adición de ácidos o álcalis en la composición, e incluyen a modo de ejemplo sin ser limitantes, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico, citrato de sodio y similares conocidos para aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Deberá entenderse que los compuestos empleados en el arte de la formulación farmacéutica generalmente sirven a una variedad de funciones y propósitos, no estando por lo tanto los agentes mencionados para una determinada función, limitados a dicha función.

Aspectos independientes separados de la invención

Tal como se explicó en la presente y se demostró en los ejemplos de preparación incluidos aquí (véanse, por ejemplo, la Tabla 2 del Ejemplo 4 y la Tabla 3 del Ejemplo 5), una composición farmacéutica como la descrita en el presente puede caracterizarse por tener un perfil de disolución muy bueno. Más específicamente, puede caracterizarse porque por lo menos el 80% de la drospirenona y del etinilestradiol se disuelven desde dicha composición dentro de los 20 minutos en un ensayo realizado en un aparato de disolución estándar reconocido.

Esta es la primera vez que una composición farmacéutica ha sido descrita con dicho perfil de disolución preferido y constituye un aporte significativo al arte. Tal como se explicó en el presente, dicha composición farmacéutica se obtiene preferiblemente mediante el uso de cloruro de metileno como uno de los solventes volátiles. Sin embargo, una vez que la persona experta sabe que se puede obtener dicha composición farmacéutica, podría investigar más el tema e identificar probablemente

• otros solventes además del cloruro de metileno que podrían utilizarse para realizar composiciones farmacéuticas adecuadas.

17

Por consiguiente, un aspecto independiente separado de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende drospirenona y etinilestradiol en forma amorfa, adsorbidos sobre un soporte sólido terapéuticamente inerte, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizándose porque por lo menos el 80% de la drospirenona y por lo menos el 80% del etinilestradiol se disuelven desde dicha composición dentro de los 20 minutos en un ensayo efectuado en un aparato de disolución de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos (U.S. *Pharmacopoeia*), Edición número 27, Aparato 2, en 900 ml de agua destilada a 37°C y agitados a 50 rpm.

Tal como se analizó precedentemente, la composición farmacéutica de este aspecto independiente separado de la invención puede realizarse mediante el uso de cloruro de metileno como solvente volátil. Sin embargo, también puede realizarse mediante el uso de otro(s) solvente(s) volátil(es) excluyendo al cloruro de metileno.

En consonancia con esto, otro aspecto independiente separado de la invención se relaciona con un método para la preparación de una composición farmacéutica, del aspecto independiente separado arriba mencionado de la invención que comprende los siguientes pasos:

- i) Disolver la drospirenona y el etinilestradiol en un solvente volátil o en una mezcla de solventes volátiles,
- ii) Opcionalmente, agregar un polímero soluble en agua,
- iii) Mezclar hasta la disolución,
- iv) Aplicar la solución resultante sobre una base de partículas sólidas que sean terapéuticamente inertes,
- v) Secar el adsorbato granulado obtenido.

Preferiblemente, en el paso ii) se agrega un polímero soluble en agua.

Los ejemplos de preparación incluidos en la presente proporcionan una guía con el fin de identificar otros (no el cloruro de metileno) solventes volátiles adecuados. Por ejemplo, en el ejemplo comparativo 2B se muestra que 16 ml de metanol solo no es suficiente para disolver completamente 3,06 g de drospirenona. Esto puede usarse como base para identificar solventes adecuados. Se puede repetir el protocolo de disolución, tal como se describe en el ejemplo de preparación 1 en la presente,

pero usando un panel de otros solventes que puedan resultar adecuados. Los que son capaces de disolver completamente a la drospirenona son los solventes preferidos en la presente.

18

Por lo tanto, una realización preferida del método del aspecto independiente separado arriba mencionado, es cuando el solvente volátil o la mezcla de solventes volátiles del paso i) es/son solvente(s) capaz/capaces de disolver completamente la drospirenona en el siguiente ensayo de disolución:

Se colocan 16,0 ml del solvente volátil o de la mezcla de solventes volátiles en un aparato de agitación de acero inoxidable, luego, se agrega 0,0306 g de etinilestradiol (no micronizado con un tamaño de partícula de no menos de 50 µm) bajo agitación constante; la mezcla es agitada hasta que se disuelva completamente, luego se agregan 3,06 g de drospirenona (no micronizada con un tamaño de partícula de no menos de 50 µm) bajo agitación constante hasta que la drospirenona se disuelva completamente.

Todas las realizaciones descritas precedentemente con relación a los aspectos de la invención arriba mencionada son también realizaciones preferidas con relación a los aspectos independientes separados de la invención descrita en esta sección.

EJEMPLOS

Ejemplo de Referencia

Perfiles de disolución de drospirenona cristalina en medio ácido

Se obtuvieron los perfiles de disolución de drospirenona a partir de comprimidos que contienen drospirenona en estado cristalino con diferentes tamaños de partículas, mediante un aparato de disolución designado en la Farmacopea estadounidense Ed. N° 27, Aparato 2, a 50 rpm y 900 ml de laurilsulfato 0,07% en medio fuertemente ácido HCl 0,1 N termostatzado a 37°C. Los resultados de cantidad de droga disuelta a distintos tiempos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1

	% de Drospirenona disuelta					
Tiempo (minutos)	0	10	20	30	45	60
LP01	0	50,1%	47,9%	37,6%	33,8%	26,7%
LP02	0	38,1%	33,5%	29,7%	23,8%	20,5%

LP04	0	85,3%	76,5%	64,6%	51,1%	42,2%
------	---	-------	-------	-------	-------	-------

19

Muestras:

LP01: Lote de comprimidos con Drospirenona cristalina no micronizada con tamaño de partículas promedio > 100 µm

LP02: Lote de comprimidos con Drospirenona cristalina no micronizada con tamaño de partículas promedio = 100 µm

LP04: Lote de comprimidos con Drospirenona cristalina micronizada con tamaño de partículas promedio = 10 µm

Para una mejor interpretación de los resultados expuestos en la Tabla 1, se los representa en la Figura 16. A partir de dicha figura se observa la inestabilidad de la drospirenona en medio ácido, independientemente del tamaño de partícula.

EJEMPLO 1

Cantidad necesaria para elaborar 1000 comprimidos:

Granulado:

Drospirenona (+ 2% exceso por pérdidas en el proceso)	3,0600 g
Etinilestradiol (+ 2% exceso por pérdidas en el proceso)	0,0306 g
Almidón de maíz	12,7800 g
Almidón pregelatinizado	15,4400 g
Lactosa monohidrato	44,0000 g
Croscarmelosa sódica	0,4000 g
Oxido de Hierro Amarillo	0,0900 g
Povidona	3,4000 g
Cloruro de metileno / Metanol (6:1)	16,0000 ml

Lubricación y mezcla final:

Croscarmelosa sódica	0,4000 g
Estearato de Magnesio	0,4000 g

Recubrimiento:

Laca acuosa incolora 5 % (OPADRY YS-1-7006 al 5%)	0,0060 g
--	----------

II. TECNICA DE PREPARACION

II.1. Disolución de los principios activos y Aglutinante

En un recipiente de acero inoxidable provisto de agitador se colocaron 16,00 ml de solución de Diclorometano/Metanol en la relación 6:1. Luego se agregaron, bajo agitación constante 0,0306 g de etinilestradiol, no micronizado con un tamaño de partículas no menor a 50 µm (se prevé el agregado de un 2% en exceso para compensar eventuales pérdidas en el proceso). Se agitó hasta disolución completa. Se agregaron 3,0600 g de drospirenona, no micronizada con un tamaño de partículas no menor a 50 µm (se prevé el agregado de un 2% en exceso para compensar eventuales pérdidas en el proceso), bajo agitación constante hasta disolver completamente. Una vez disuelto, se agregaron 3,4000 g de polivinilpirrolidona K-30, con agitación hasta disolución completa.

II.2. Granulación - Secado

En una amasadora del tipo planetario se colocaron, previamente tamizados por una malla de 30 mesh: 44,0000 g de lactosa monohidrato, 12,7800 g de almidón de maíz, 15,4400 g de almidón pregelatinizado, 0,4000 g de croscarmelosa sódica y 0,0900 g de óxido de hierro amarillo. Se mezcló durante 15 a 20 minutos.

A continuación se agregó la solución aglutinante que contiene los principios activos, preparada previamente y se amasó hasta obtener una consistencia adecuada para granular. De ser necesario, es posible agregar solvente adicional (mezcla 6:1 de diclorometano/metanol).

Se granuló la masa húmeda haciéndola pasar por una malla de 10 mesh. Se secó en estufa a 40°C durante 24 horas, hasta lograr niveles residuales de solvente 100 veces por debajo de lo admitido por la Conferencia Internacional de Armonización de requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para ser usados en humanos, en su guía Q3C.

En un experimento separado, la solución aglutinante fue aplicada sobre la base de partículas sólidas, rociándola en forma de spray. Se realizó de la siguiente forma. En un secador/granulador de lecho fluido se agregaron, previamente tamizados por una malla 30, 44,0 gramos de lactosa monohidrato, 12,780 g de almidón de maíz, 15,44 g de almidón pregelatinizado, 0,400 g de croscarmelosa sódica y 0,0900 g de óxido de hierro amarillo. Se mezclaron durante 15 a 20 minutos. Luego, se roció la solución aglutinante previamente preparada que contiene los ingredientes activos. Se secó la masa húmeda a 40°C.

II.3. Mezcla Final – Compresión - Recubrimiento

Se pasó el granulado seco por malla 18, agregando a continuación 0,4000 g de croscarmelosa sódica y 0,4000 g de estearato de magnesio. Se mezcló durante 15 minutos. El granulado resultante se comprimió en núcleos de tabletas utilizando una máquina rotativa equipada con juego de punzones

bicóncavos lisos de 13/64" de diámetro a un peso de 80 mg/tableta y una dureza de 6 –12 unidades Stron Cobb.

Se recubrieron las tabletas comprimidas con laca acuosa incolora 5%. Nombre del lote granulado en la amasadora del tipo planetario: LPDÍVuru y nombre del lote granulado en el secador de lecho fluido: LPDISpray.

La morfología de los componentes en cada etapa del proceso ha sido analizada bajo microscopio electrónico. Las microfotografías de la Figura 1 con aumento de 200X, muestran cristales de drospirenona, con su característica forma de "espátulas" con tamaños mayores a 50 µm. Las Figuras 2A a 2L muestran microfotografías de los materiales terapéuticamente inertes utilizados como soporte de los agentes activos. En particular las Figuras 2A y 2B muestran microfotografías de una partícula de lactosa y de una población de partículas de lactosa, respectivamente; las Figuras 2C y 2D muestran microfotografías de una partícula de almidón de maíz y de una población de partículas de almidón de maíz, respectivamente; las Figuras 2E y 2F muestran microfotografías de una partícula de almidón pregelatinizado y de una población de partículas de almidón pregelatinizado, respectivamente; las Figuras 2G y 2H muestran microfotografías de una partícula de croscarmelosa sódica y de una población de partículas de croscarmelosa sódica, respectivamente; las Figuras 2I y 2J muestran microfotografías de una partícula de óxido de hierro amarillo y de una población de partículas de óxido de hierro amarillo, respectivamente; las Figuras 2K y 2L muestran microfotografías de una partícula de Povidona y de una población de partículas de Povidona, respectivamente. La Figura 3 muestra una microfotografía de la mezcla física de los distintos componentes. Las Figuras 4A y 4B muestran microfotografías de partículas del adsorbato de drospirenona y etinilestradiol sobre los componentes inertes, en dos acercamientos.

EJEMPLO 2

Se preparó un lote de 1000 comprimidos mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, donde la mezcla de solventes volátiles cloruro de metileno /metanol se aplicó en una proporción de 5:2. Se obtuvieron resultados similares a los descritos en Ejemplo 1.

EJEMPLO 2B

Este es un ejemplo comparativo, donde solamente se utilizó metanol como solvente.

Sólo se consignan a continuación las diferencias con respecto al ejemplo 1. El resto fue llevado a cabo de la misma manera que en el ejemplo 1.

En el primer ejemplo se utilizaron 16 ml de metanol solamente. Esta cantidad (16 ml) es el mismo volumen que los 16 ml de cloruro de metileno / metanol (6:1) utilizados en el ejemplo 1. Cuando se llevó a cabo el paso *“II.1. Disolución de los ingredientes activos y de la solución aglutinante”*, es importante tener en cuenta que esta cantidad de 16 ml de metanol no fue suficiente para la disolución total de la drospirenona porque la solubilidad del metanol era muy baja. Recuérdese que en el ejemplo 1 la drospirenona fue completamente disuelta. Sin embargo, aunque el proceso continuó de conformidad con el ejemplo 1, donde en el paso *“II.2. Granulación – Secado”* se utilizó una amasadora del tipo planetario y se amasó el granulado. El nombre del lote final granulado es: LPDIMet-16ml.

Considerando lo anterior, se realizó un experimento adicional en cuyo paso *“II.1. Disolución de los ingredientes activos y solución aglutinante”* se agregó metanol hasta la disolución total. La cantidad requerida era 154,3 ml de metanol. Dicha elevada cantidad necesaria de metanol es generalmente excesiva para un proceso de granulación industrial. El proceso continuó de conformidad con el ejemplo 1, en cuyo paso *“II.2. Granulación – Secado”* se utilizó un secador de lecho fluido y se roció el granulado. El nombre del lote final granulado es: LPDIMet-154ml.

EJEMPLO 3

Barrido calorimétrico diferencial

Se demuestra por barrido calorimétrico diferencial (DSC) - utilizando un equipo Shimadzu DSC-60 a 10°C/min, con flujo de nitrógeno de 30 ml/min como gas de purga -, la ausencia de la señal endotérmica de fusión característica del estado cristalino de la Drospirenona en el adsorbato obtenido de acuerdo al Ejemplo 1.

Se analizaron por DSC los distintos componentes inertes y la Drospirenona antes de la preparación del adsorbato de drospirenona y etinilestradiol de acuerdo al Ejemplo 1. La Figura 5 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de lactosa monohidrato sola; la Figura 6 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de drospirenona en estado cristalino (Temperatura de inicio de la endoterma $T_o = 198,9 \pm 0,8^\circ\text{C}$). La Figura 7 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial del estearato de magnesio; la Figura 8 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial del almidón de maíz; la Figura 9 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial del almidón pregelatinizado; la Figura 10 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de óxido de hierro amarillo; la Figura 11 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de croscarmelosa sódica (AC-Di-Sol); la Figura 12 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de Povidona K30.

La Figura 13 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de la mezcla de componentes excipientes inertes o placebo con la ausencia de drospirenona y etinilestradiol.

La Figura 14 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial de la mezcla de los componentes del adsorbato en estado de simple mezcla, en donde se ha marcado particularmente la señal de fusión de la drospirenona en estado cristalino (endoterma de fusión en 197°C).

La Figura 15 muestra una gráfica del barrido calorimétrico diferencial del granulado obtenido en el Ejemplo 1 que contiene drospirenona y etinilestradiol adsorbidos sobre los excipientes inertes en donde se destaca la ausencia de la señal de fusión de la drospirenona en estado cristalino. Esta ausencia de señal indica la pérdida del estado cristalino de drospirenona como consecuencia del proceso aplicado en el Ejemplo 1, donde al someter el granulado a secado, la presencia de polivinilpirrolidona en la solución de drospirenona y etinilestradiol, actúa mediante la formación de una red polimérica tridimensional, impidiendo el crecimiento cristalino de ambos compuestos activos, de forma que las drogas se depositan sobre las partículas de excipientes en un estado amorfo.

EJEMPLO 4

Perfiles comparativos de disolución de drospirenona

Se obtuvieron perfiles de disolución de drospirenona a partir de tabletas comprimidas obtenidas de acuerdo al Ejemplo 1 y al ejemplo 2B comparativo en el que se utilizó “metanol solamente”, mediante un aparato de disolución designado en la Farmacopea estadounidense Ed. N° 27, Aparato 2, a 50 rpm y 900 ml de agua destilada termostatzado a 37°C. Se obtuvieron asimismo, los perfiles de disolución de drospirenona a partir de comprimidos que contienen drospirenona en estado cristalino con diferentes tamaños de partículas. Los resultados de cantidad de droga disuelta a distintos tiempos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 2

	% de Drospirenona disuelta					
Tiempo (minutos)	0	10	20	30	45	60
LP01	0	31,2%	48,0%	59,9%	69,9%	77,8%
LP02	0	26.7%	48,6%	61,0%	72,7%	71,7%
LP03	0	32,6%	56,2%	70,7%	74,3%	80,5%

24

LPDIVuru	0	80,5%	97,0%	101,0%	102,0%	102,0%
LPDISpray	0	92%	96%	95%	95%	95%
LPDIMet-16ml	0	22%	29%	33%	38%	42%
LPDIMet-154ml	0	56%	73%	80%	86%	88%

Muestras:

LP01: Lote de comprimidos con Drospirenona cristalina no micronizada con tamaño de partículas promedio > 100 μm

LP02: Lote de comprimidos con Drospirenona cristalina no micronizada con tamaño de partículas promedio = 100 μm

LP03: Lote de comprimidos con Drospirenona cristalina no micronizada con tamaño de partículas promedio = 70 μm

LPDIVuru y LPDISpray: Lote de comprimidos con adsorbatos de drospirenona y etinilestradiol en forma amorfa obtenidos según el ejemplo 1, (es decir, el uso de una mezcla de cloruro de metileno y metanol). Para LPDIVuru la granulación fue llevada a cabo en una amasadora del tipo planetario y se amasó el granulado, y para LPDISpray la granulación fue realizada en un secador de lecho fluido y se roció el granulado.

LPDIMet-16ml y LPDIMet-154ml: Lote de comprimidos con adsorbatos de drospirenona y etinilestradiol en forma amorfa obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 2B comparativo (es decir, uso de metanol solamente). En el primero se utilizó 16 ml de metanol (la misma cantidad que en el ejemplo 1. La drospirenona no se disolvió completamente. Véase el ejemplo 2B) y en el último se utilizaron 154 ml de metanol con el fin de disolver completamente la drospirenona.

Para una mejor interpretación de los resultados expuestos en la Tabla 2, se los representa en la Figura 17. A partir de dicha figura se observa que los lotes de comprimidos con drospirenona en estado cristalino, con distintos tamaños de partícula, exhiben una muy lenta velocidad de disolución, en tanto que el lote de comprimidos LPDIVuru, de acuerdo a la presente invención muestra una velocidad de disolución de drospirenona de al menos 80% dentro de los 20 minutos.

25

Asimismo, en la Tabla 2 puede observarse que el USO DE CLORURO DE METILENO COMO SOLVENTE PROPORCIONA RESULTADOS SIGNIFICATIVAMENTE MEJORES EN COMPARACIÓN CON EL USO DE SÓLO METANOL COMO SOLVENTE.

EJEMPLO 5

Perfiles comparativos de disolución de etinilestradiol

Se obtuvieron perfiles de disolución de etinilestradiol a partir de tabletas comprimidas obtenidas de acuerdo al Ejemplo 1 y con el ejemplo 2B en el que se utilizó “metanol solamente”, mediante un aparato de disolución designado en la Farmacopea estadounidense Ed. N° 27, Aparato 2, a 50 rpm y 900 ml de agua destilada termostatzado a 37°C. Se obtuvieron asimismo, los perfiles de disolución de etinilestradiol a partir de comprimidos que contienen etinilestradiol en estado cristalino con diferentes tamaños de partículas. Los resultados de cantidad de droga disuelta a distintos tiempos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 3

	% de etinilestradiol disuelto					
Tiempo (minutos)	0	10	20	30	45	60
LP01	0	10,0%	14,5%	21,0%	32,0%	45,0%
LP02	0	25,0%	35,4%	45,6%	52,0%	60,5%
LP03	0	33,1%	42,0%	55,5%	63,0%	72,5%
LPDIVuru	0	75,9%	86,0%	92,0%	100,1%	101,8%
LPDISpray	0	85%	89,5%	92,3%	95,3%	102,3%
LPDIMet- 16ml	0	70%	75,3%	81%	95%	99%
LPDIMet- 154ml	0	65%	72,3%	80,5%	90,1%	100,3%

Muestras:

LP01: Lote de comprimidos con etinilestradiol cristalino no micronizado con tamaño de partículas promedio $> 100 \mu\text{m}$

LP02: Lote de comprimidos con etinilestradiol cristalino no micronizado con tamaño de partículas promedio $= 90 \mu\text{m}$

LP03: Lote de comprimidos con etinilestradiol cristalino no micronizado con tamaño de partículas promedio $= 80 \mu\text{m}$

LPDIVuru y LPDISpray: Lote de comprimidos con adsorbatos de drospirenona y etinilestradiol en forma amorfa obtenidos según el ejemplo 1, (es decir, el uso de una mezcla de cloruro de metileno y metanol). Para LPDIVuru la granulación fue llevada a cabo en una amasadora del tipo planetario y se amasó el granulado, y para LPDISpray la granulación fue realizada en un secador de lecho fluido y se roció el granulado.

LPDIMet-16ml y LPDIMet-154ml: Lote de comprimidos con adsorbatos de drospirenona y etinilestradiol en forma amorfa obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 2B comparativo (es decir, uso de metanol solamente). En el primero se utilizó 16 ml de metanol (la misma cantidad que en el ejemplo 1. La drospirenona no se disolvió completamente) y en el último se utilizaron 154 ml de metanol con el fin de disolver completamente la drospirenona.

Para una mejor interpretación de los resultados expuestos en la Tabla 3, se los representa en la Figura 18. A partir de dicha figura se observa que los lotes de comprimidos con etinilestradiol en estado cristalino, con distintos tamaños de partícula, exhiben una muy lenta velocidad de disolución, en tanto que el lote de comprimidos de acuerdo a la presente invención LPDIVuru muestra una velocidad de disolución de etinilestradiol de al menos el 80% dentro de los 20 minutos.

Asimismo, en la Tabla 3 puede observarse que el USO DE CLORURO DE METILENO COMO SOLVENTE PROPORCIONA RESULTADOS SIGNIFICATIVAMENTE MEJORES EN COMPARACIÓN CON EL USO DE SÓLO METANOL COMO SOLVENTE.

EJEMPLO 6

Debido a su baja solubilidad acuosa, la drospirenona y el etinilestradiol a menudo presentan una baja velocidad de disolución. El aumento de la velocidad de disolución de las drogas muy poco solubles en agua sigue siendo uno de los aspectos más desafiantes del desarrollo de los productos farmacéuticos. La dispersión sólida de drogas muy poco solubles en agua en portadores tensioactivos solubles en agua aumenta la disolución y la biodisponibilidad de la droga.

27

Se estudió la naturaleza de la Drospirenona y el Etinilestradiol dispersados en la matriz de polivinilpirrolidona K-30.

En este ejemplo comparativo se repitió el ejemplo 1 pero se hizo sin el uso de Povidona (polivinilpirrolidona K-30) en el paso de disolución. Se obtuvo una microfotografía por medio de microscopía electrónica. Se utilizó un equipo de microscopía electrónica de propiedad de la UNLP (Universidad Nacional de La Plata- Argentina) con el fin de obtener las microfotografías.

Las imágenes microfotográficas de los cristales de Drospirenona y Etinilestradiol obtenidos de la misma manera que en el Ejemplo 1 pero sin polivinilpirrolidona K-30 revelaron que había precipitados de microcristales sobre los excipientes. Por el contrario, en la microfotografía de gránulos con Drospirenona y Etinilestradiol obtenidos mediante granulación húmeda como en el Ejemplo 1 (con polivinilpirrolidona K-30: matriz de dispersión sólida), la imagen no exhibió microcristales precipitados sobre los excipientes.

Además, al efectuar la Prueba de Disolución con el aparato de la USP anteriormente mencionado, los resultados indicaron que la dispersión sólida de Drospirenona y Etinilestradiol se libera más rápidamente de la dispersión sólida (con polivinilpirrolidona K-30) que de la droga cristalina pura (sin polivinilpirrolidona K-30).

Por consiguiente, se obtiene un producto mejorado agregando un polímero soluble en agua, tal como polivinilpirrolidona K-30 (Povidona) de la manera descrita en el presente.

Lo anterior es una descripción detallada de realizaciones particulares de la invención. Se deberá reconocer que aquellos con conocimientos en este arte, a la luz de la presente descripción, pueden realizar cambios en las realizaciones específicas que aquí se revelan y aún obtener un resultado parecido o similar, sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES:

1. Una composición farmacéutica que comprende drospirenona y etinilestradiol en forma amorfa, adsorbidos sobre un soporte sólido terapéuticamente inerte, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque la composición comprende cantidades mensurables del solvente volátil cloruro de metileno.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición comprende cantidades mensurables de ambos solventes volátiles: cloruro de metileno y metanol.

28

3. La composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el soporte sólido inerte se selecciona de entre partículas del grupo compuesto por almidón de maíz, almidón pregelatinizado, lactosa, croscarmelosa sódica, óxido de hierro amarillo y polivinilpirrolidona o de mezclas de uno o más de ellos, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptados.

4. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque por lo menos el 80% de la drospirenona y por lo menos el 80% del etinilestradiol se disuelven desde dicha composición dentro de los 20 minutos en un ensayo realizado en un aparato de disolución de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos, Edición número 27, Aparato 2, en 900 ml de agua destilada a 37°C y agitados a 50 rpm.

5. Un método para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las siguientes etapas:

- i) disolver drospirenona y etinilestradiol en un solvente volátil o mezcla de solventes volátiles, en donde por lo menos uno de los solventes volátiles es el cloruro de metileno,
- ii) opcionalmente agregar un polímero soluble en agua,
- iii) mezclar hasta la disolución,
- iv) aplicar la solución resultante sobre un soporte de partículas sólidas terapéuticamente inertes y
- v) secar el adsorbato granulado obtenido.

6. El método de la reivindicación 5, en donde el solvente volátil es una mezcla de cloruro de metileno y metanol.

7. El método de la reivindicación 6, en donde la mezcla de cloruro de metileno y metanol es una mezcla de cloruro de metileno/metanol [9 a 4]:[3 a 0,5] v/v.

8. El método de la reivindicación 7, en donde la mezcla de cloruro de metileno es una mezcla de cloruro de metileno/metanol 6:1 v/v.

29
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde en el paso 2 de la reivindicación 5 se agrega un polímero soluble en agua.

10. El método de la reivindicación 9, en donde el polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde el soporte sólido, terapéuticamente inerte, se selecciona de entre partículas de almidón de maíz, almidón pregelatinizado, lactosa, croscarmelosa sódica, óxido de hierro amarillo, polivinilpirrolidona o de mezclas de uno o más de ellos.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en donde adicionalmente el adsorbato granulado secado se combina con excipientes farmacéuticamente aceptables para la compresión de los comprimidos.

13. Una preparación farmacéutica que comprende varias unidades de dosis para administración oral diaria durante un período de por lo menos 21 días consecutivos, en donde dichas unidades de dosis comprenden aproximadamente de 1 a 4 mg de drospirenona y aproximadamente de 0,01 a 0,05 mg de etinilestradiol, caracterizada porque dicha drospirenona y dicho etinilestradiol se encuentran en forma amorfa, adsorbidos sobre un soporte sólido terapéuticamente inerte, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. La preparación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque comprende drospirenona y etinilestradiol en forma amorfa, adsorbidos sobre un soporte sólido, seleccionado de entre partículas de almidón de maíz, almidón pregelatinizado, lactosa, croscarmelosa sódica, óxido de hierro amarillo, polivinilpirrolidona o de mezclas de uno o más de ellos en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. La preparación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 13 ó 14, caracterizada porque por lo menos el 80% de la drospirenona se disuelve desde dichas unidades de dosis dentro de los 20 minutos en un ensayo realizado en un aparato de disolución de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos, Edición número 27, Aparato 2, en 900 ml de agua destilada a 37°C y agitados a 50 rpm.

16. La preparación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, por lo menos el 80% del etinilestradiol se disuelve desde dichas unidades de dosis dentro de los 20 minutos

en un ensayo realizado en un aparato de disolución de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos, Edición número 27, Aparato 2, en 900 ml de agua destilada a 37°C y agitados a 50 rpm.

30

17. El uso de drospirenona combinada con etinilestradiol para preparar una composición farmacéutica, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la anovulación de un mamífero, en particular un humano, comprendiendo la composición una cantidad de drospirenona correspondiente a una dosificación diaria, al administrar la composición, de aproximadamente 1 mg a 4 mg, y que comprende una cantidad de etinilestradiol correspondiente a una dosificación diaria, al administrar la composición, de 0,01 a 0,05 mg.

18. El uso de la reivindicación 16, que se caracteriza porque dichas unidades de dosis comprenden drospirenona y etinilestradiol en forma amorfa, adsorbidos sobre un soporte sólido seleccionado de entre partículas de almidón de maíz, almidón pregelatinizado, lactosa, croscarmelosa sódica, óxido de hierro amarillo, polivinilpirrolidona o de mezclas de uno o más de ellos en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.

19. El uso de las reivindicaciones 17 ó 18, que se caracteriza porque por lo menos el 80% de la drospirenona se disuelve desde dichas unidades de dosis dentro de los 20 minutos en un ensayo realizado en un aparato de disolución de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos, Edición número 27, Aparato 2, en 900 ml de agua destilada a 37°C y agitados a 50 rpm.

20. El uso de las reivindicaciones 17 a 19 que se caracteriza porque por lo menos el 80% del etinilestradiol se disuelve desde dichas unidades de dosis dentro de los 20 minutos en un ensayo realizado en un aparato de disolución de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos, Edición número 27, Aparato 2, en 900 ml de agua destilada a 37°C y agitados a 50 rpm.

21. El uso de las reivindicaciones 17 a 20, en donde la administración oral diaria ocurre preferiblemente durante un período de por lo menos 21 días consecutivos.

22. Una composición farmacéutica que comprende drospirenona y etinilestradiol en forma amorfa, adsorbidos sobre un soporte sólido terapéuticamente inerte, en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque por lo menos el 80% de la drospirenona y por lo menos el 80% del etinilestradiol se disuelven desde dicha composición dentro de los 20 minutos en un ensayo realizado en un aparato de disolución de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos, Edición número 27, Aparato 2, en 900 ml de agua destilada a 37°C y agitados a 50 rpm.

23. Un método para la preparación de una composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 22, que comprende las siguientes etapas:

- i) disolver drospirenona y etinilestradiol en un solvente volátil o mezcla de solventes volátiles,
- ii) opcionalmente agregar un polímero soluble en agua,
- iii) mezclar hasta la disolución,
- iv) aplicar la solución resultante sobre un soporte de partículas sólidas terapéuticamente inertes y
- v) secar el adsorbato granulado obtenido.

24. El método de la reivindicación 23, en donde el solvente volátil o la mezcla de solventes volátiles del paso i) es/son solvente(s) que puede(n) disolver completamente la drospirenona en el siguiente ensayo de disolución: se coloca la cantidad de 16,0 ml del solvente volátil o de la mezcla de solventes volátiles en un aparato de agitación de acero inoxidable, luego se agrega 0,0306 g de etinilestradiol (no micronizado con un tamaño de partícula de no menos de 50 μm) bajo agitación constante; se agita la mezcla hasta que se disuelva completamente, luego se agregan 3,06 g de drospirenona (no micronizada con un tamaño de partícula de no menos de 50 μm) bajo agitación constante hasta que la drospirenona se disuelva completamente.

RESUMEN

32 35

Una composición farmacéutica que comprende drospirenona y etinilestradiol con una mejorada velocidad de disolución. Un método de preparación de una formulación farmacéutica que comprende drospirenona y etinilestradiol a fin de mejorar su perfil de disolución. Dicha formulación puede ser utilizada para producir un efecto anovulatorio cuando es administrada correctamente en humanos.



FIGURA 1

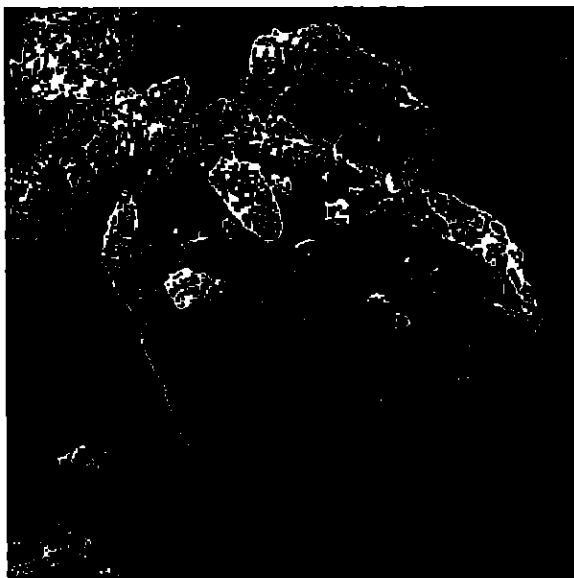


FIGURA 2A



FIGURA 2B

24



FIGURA 2C

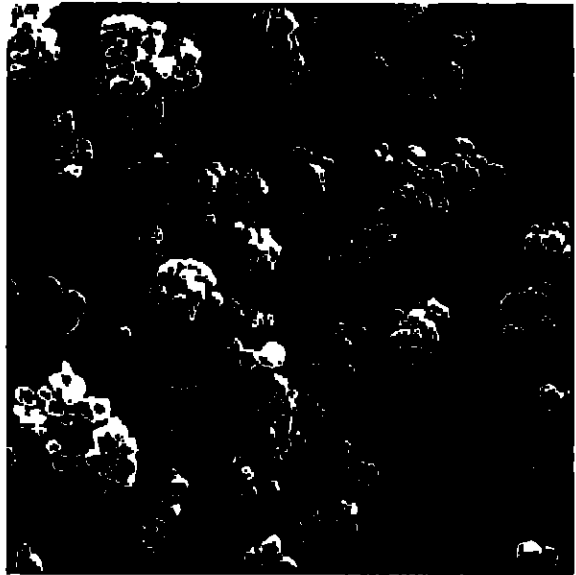


FIGURA 2D

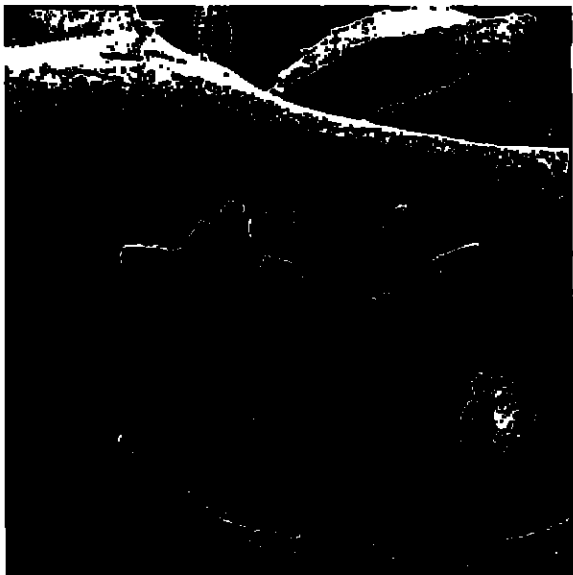


FIGURA 2E



FIGURA 2F



FIGURA 2G



FIGURA 2H



FIGURA 2I

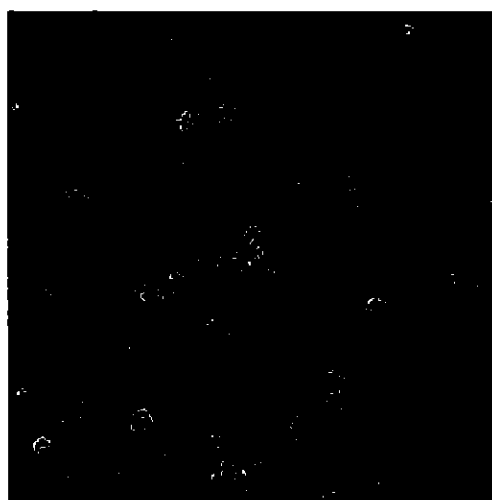


FIGURA 2J

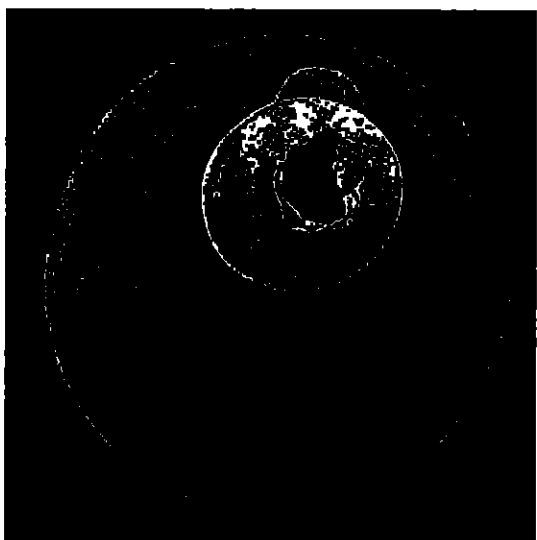


FIGURA 2K



FIGURA 2L

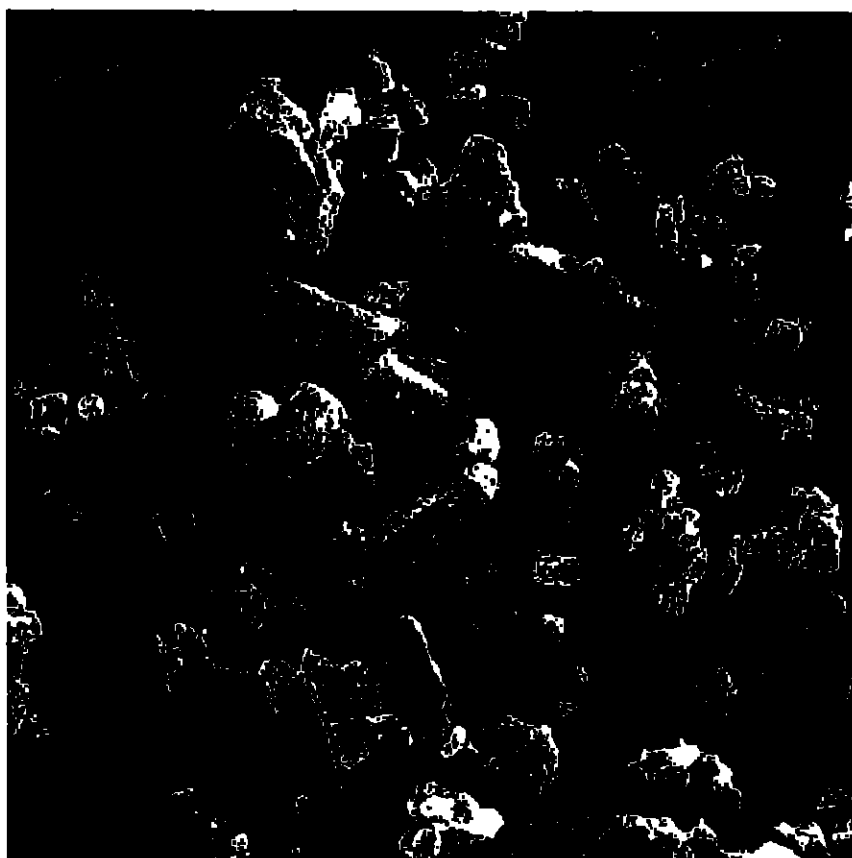


FIGURA 3

37



FIGURA 4A



FIGURA 4B

36

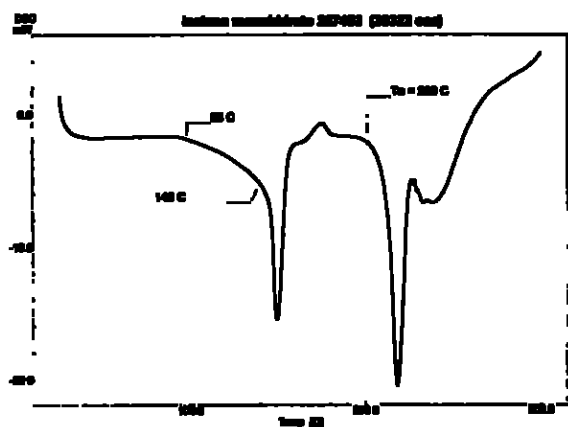


FIGURA 5

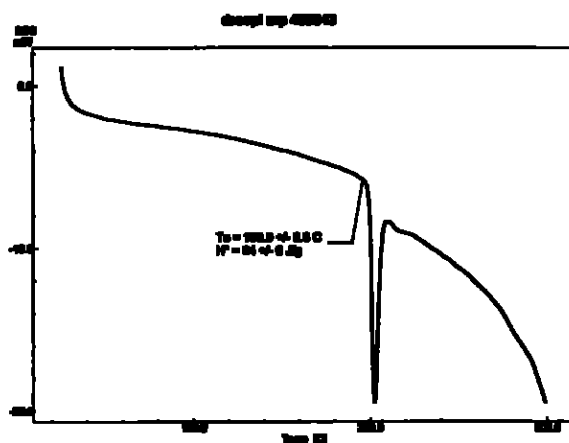


FIGURA 6

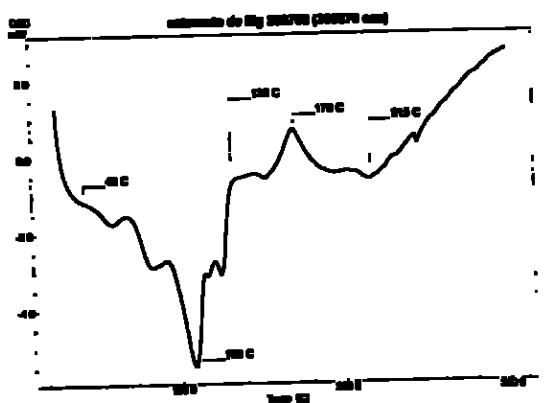


FIGURA 7

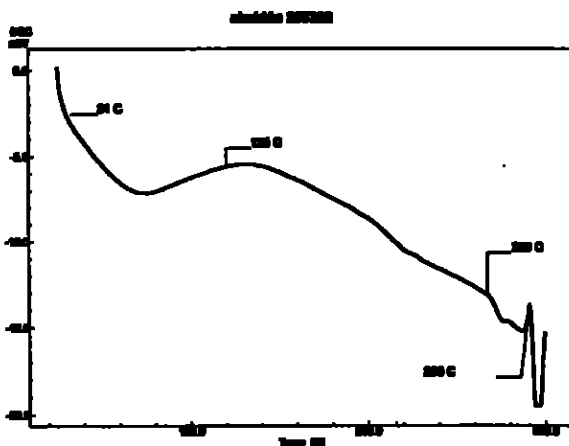


FIGURA 8

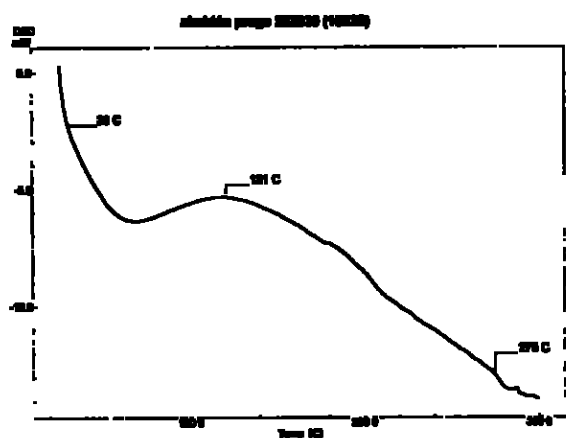


FIGURA 9

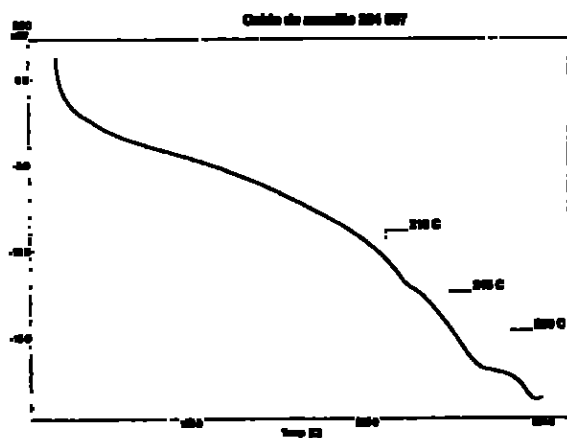


FIGURA 10

30

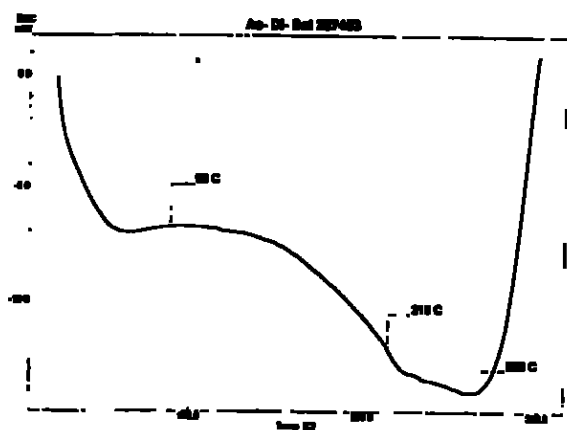


FIGURA 11

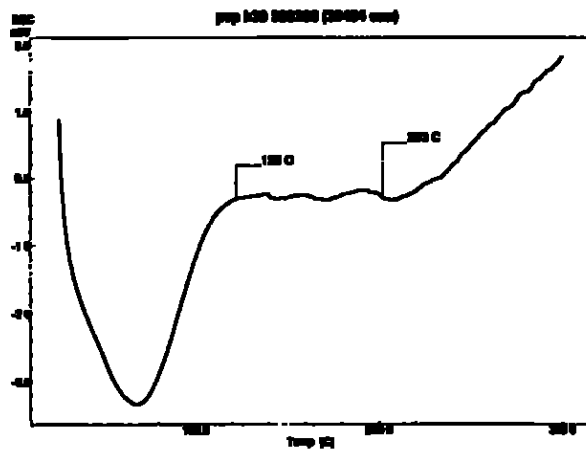


FIGURA 12

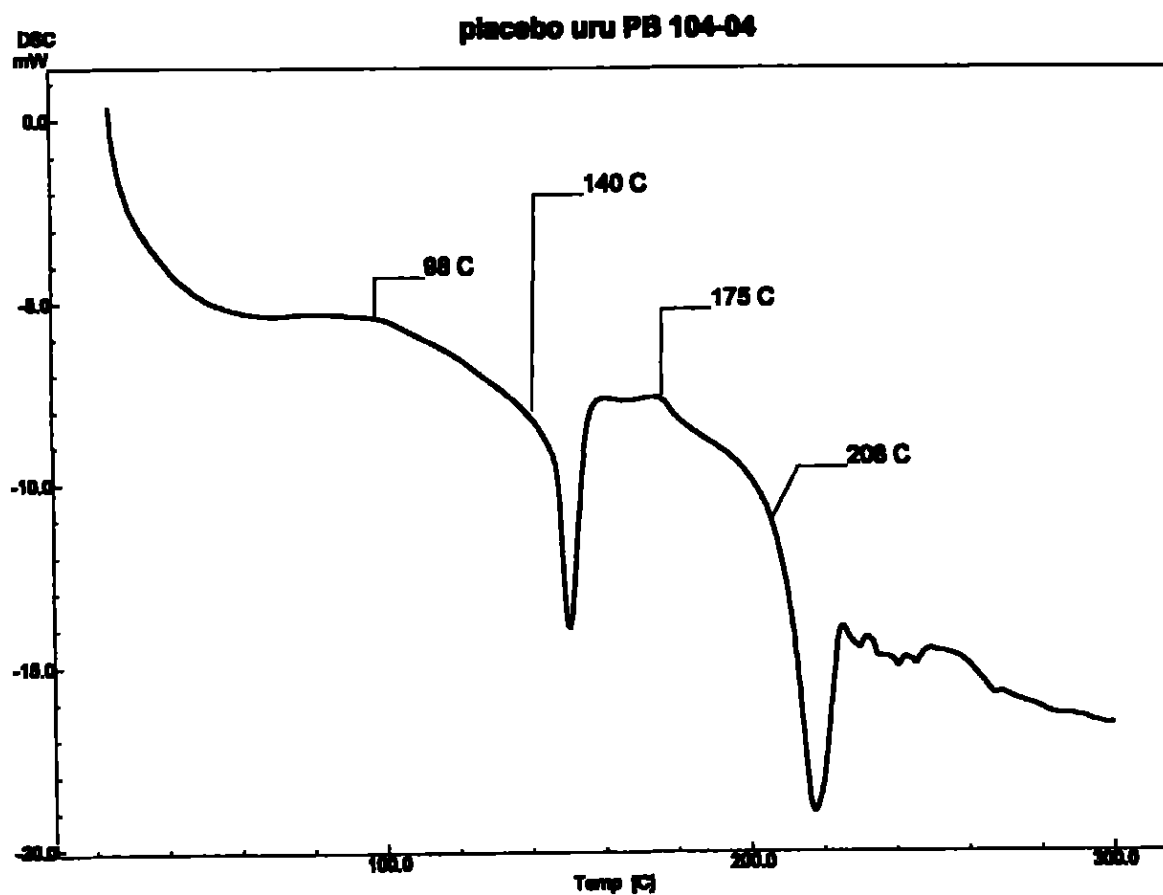


FIGURA 13

40

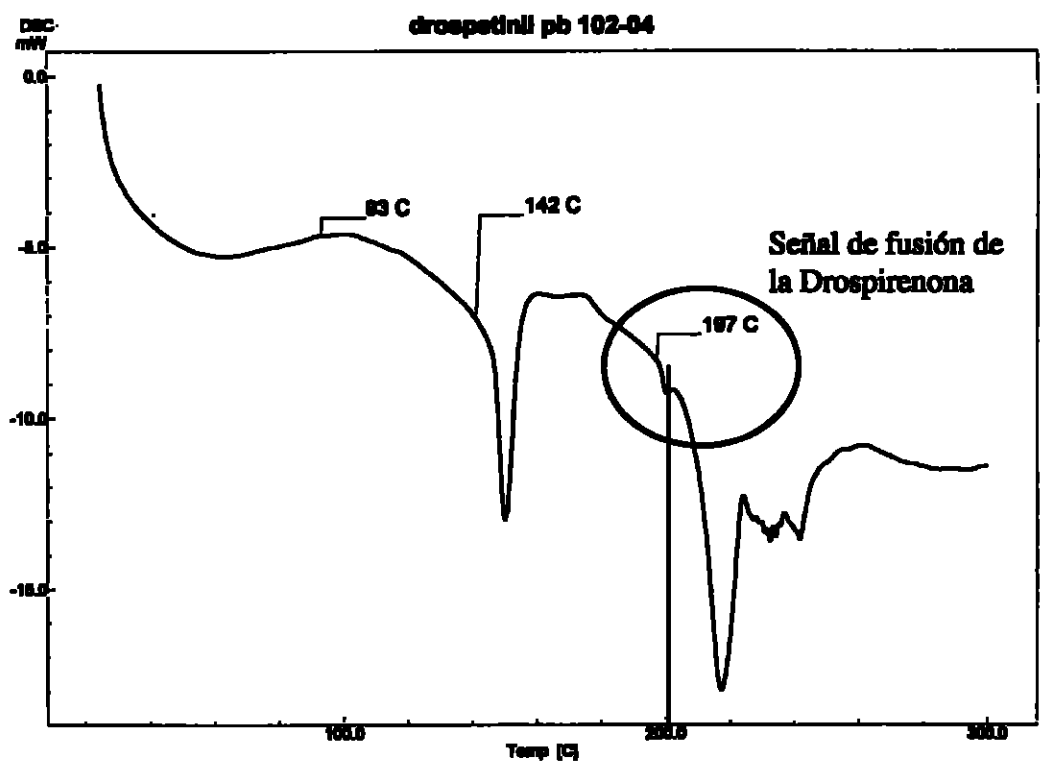


FIGURA 14

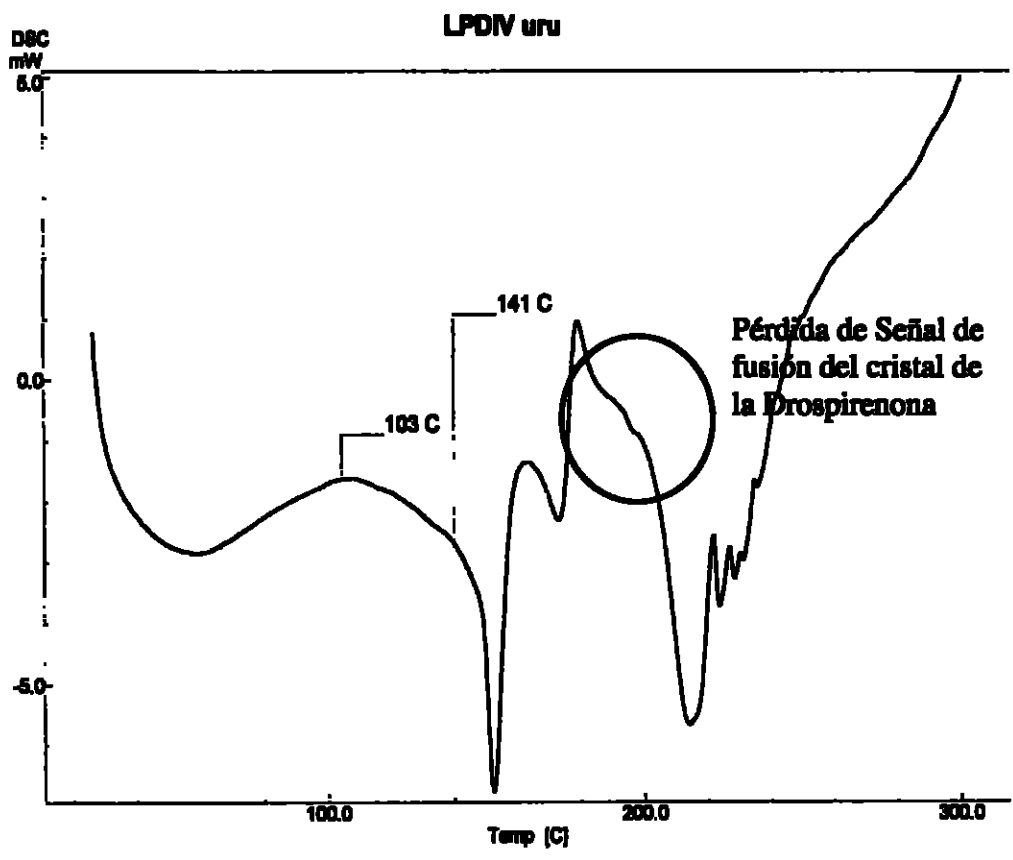


FIGURA 15

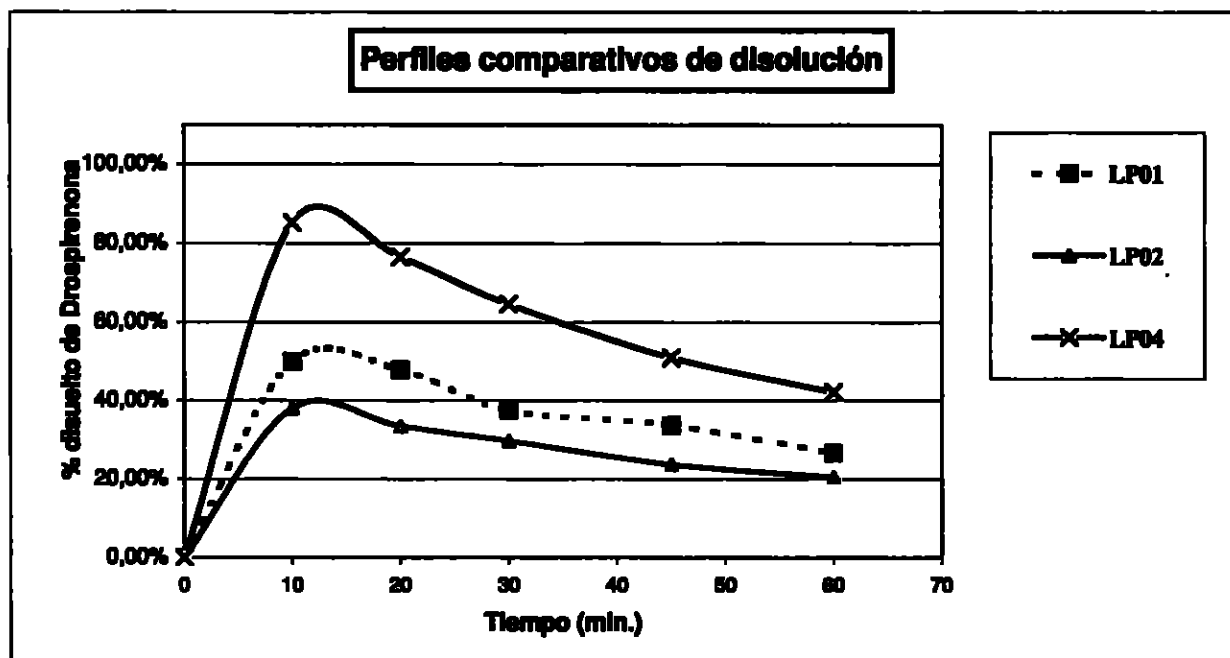


FIGURA 16

42

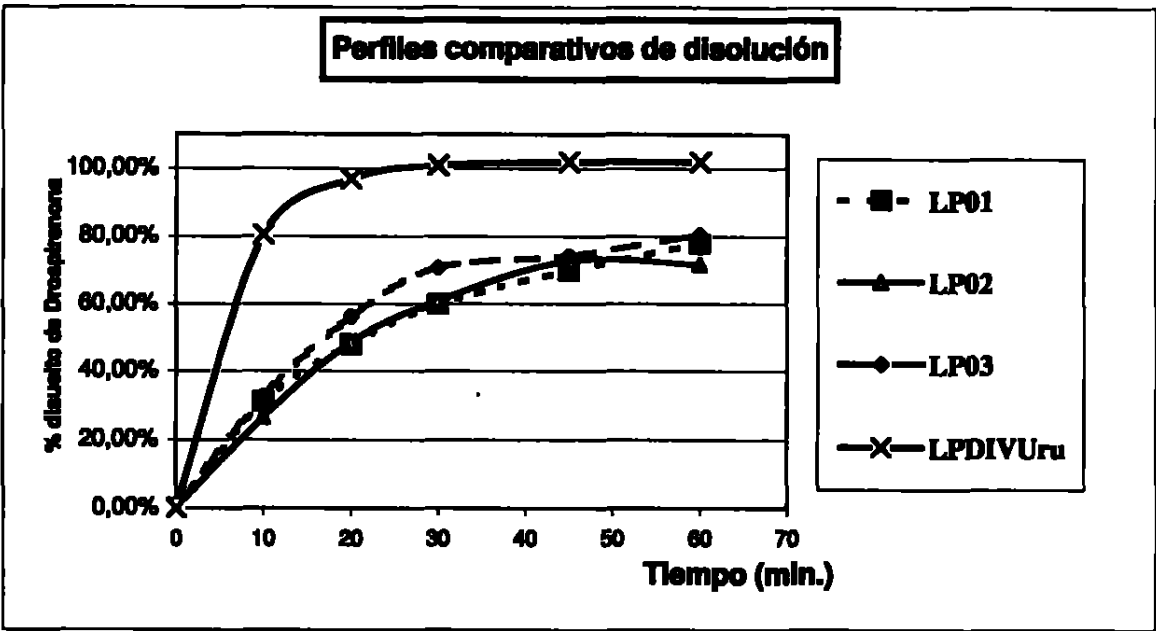


FIGURA 17

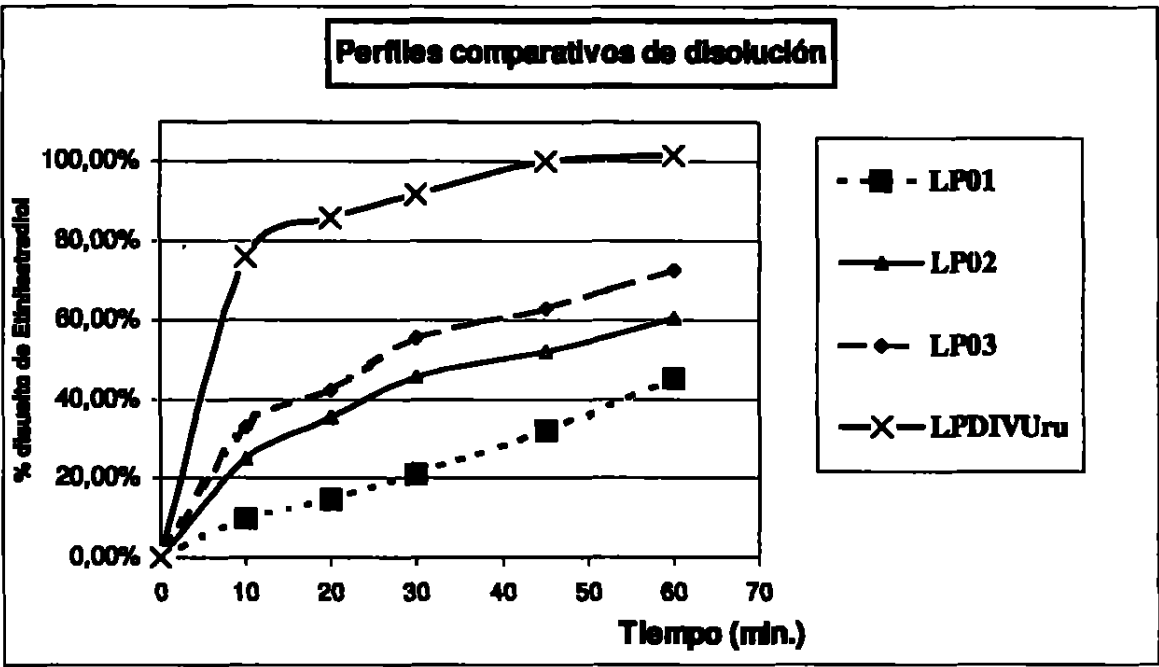


FIGURA 18

43



**EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

.(21) No. SOLICITUD	.(51) INT.CL: A61K 31/565
.(22) FECHA DE PRESENTACION	.(71) SOLICITANTE: LABORATORIOS LICONSA, S.A.
.(30) PRIORIDAD	
.(31) No. DE SOLICITUD 04103837.3	.(72) INVENTOR(ES): Carlos Ariel Sendrone José Mario Salzon María del Carmen Cajaville Basalategui José Daniel Larrosa Pomi
.(32) FECHA DE PRESENTACION Agosto 9, 2004	
.(33) PAIS EP	.(74) APODERADO: GERMAN CASTILLO GRAU
.(54) TITULO: COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE DROSPIRENONA Y ETINILESTRADIOL	

.(57) RESUMEN

Una composición farmacéutica que comprende drospirenona y etinilestradiol con una mejorada velocidad de disolución. Un método de preparación de una formulación farmacéutica que comprende drospirenona y etinilestradiol a fin de mejorar su perfil de disolución. Dicha formulación puede ser utilizada para producir un efecto anovulatorio cuando es administrada correctamente en humanos.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 7-03-07.

Carrera 13.No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

45

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GRAD GERMAN

REFERENCIA	Radicación No.	7 22740
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/053759
	Fecha inicio fase nacional	09/03/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4324

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

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

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 13 ABR. 2007
adpall

~~73/04/07~~