

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 653**

51 Int. Cl.:  
**A61K 47/48** (2006.01)  
**A61K 31/585** (2006.01)  
**B82Y 5/00** (2011.01)  
**A61P 15/18** (2006.01)  
**A61P 15/12** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01271230 .3**  
96 Fecha de presentación: **20.12.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1353699**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2003**

54 Título: **Complejos de inclusión de Beta-ciclodextrina-drospirenona**

30 Prioridad:  
**20.12.2000 EP 00610134**  
**20.12.2000 US 256483 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.05.2012**

73 Titular/es:  
**BAYER SCHERING PHARMA**  
**AKTIENGESELLSCHAFT**  
**MÜLLERSTRASSE 178**  
**13353 BERLIN, DE**

72 Inventor/es:  
**BACKENFELD, Thomas y**  
**HEIL, Wolfgang**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 380 653 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Complejos de inclusión de  $\beta$ -ciclodextrina-drospirenona

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un complejo de inclusión formado entre  $\beta$ -ciclodextrina y drospirenona, y a métodos para proporcionar un complejo de inclusión de este tipo. Además de ello, la presente invención se refiere al uso de dicho complejo de inclusión en composiciones farmacéuticas para uso como un medicamento en el tratamiento de síntomas asociados con la menopausia y en la contracepción femenina.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15 Drospirenona ( $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetileno-3-oxo-17 $\alpha$ -4-eno-21,17-carbolactona), que se puede preparar sustancialmente como se describe, p. ej., en los documentos US 4.129.564 o WO 98/06738, es sólo escasamente soluble en medios acuosos a diversos valores del pH.

20 La solubilidad en agua de un compuesto es extremadamente pertinente con respecto a su utilidad en la industria, particularmente en la industria farmacéutica, en donde existe un fuerte enlace entre solubilidad en agua y biodisponibilidad. La eficacia terapéutica de drospirenona se puede mejorar aumentando su solubilidad global en agua, proporcionando así vías de administración alternativas a las que prosiguen a través del tracto gastrointestinal, en donde la absorción es lenta y luego es rápidamente expulsada de la sangre circulante por parte del hígado.

25 Se conoce que ciclodextrinas solubilizan compuestos no polares y mejoran la absorción de determinados compuestos formando complejos con dichos compuestos. Las ciclodextrinas se derivatizan frecuentemente con el fin de mejorar la solubilidad o para alojar apropiadamente al compuesto de interés. Sin embargo, determinados compuestos no están bien alojados por parte de la cavidad de algunas de las moléculas de ciclodextrina.

30 Drospirenona, en su forma no complejada, es conocida a partir del documento DE 26 52 761, en el que se describe su uso como un compuesto diurético.

El documento EP 0 398 460 describe el uso de drospirenona para la contracepción y para síntomas asociados con la menopausia.

35 El documento US 4.596.795 describe un complejo entre  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrinas y derivados de las mismas con testosterona, progesterona y estradiol, y la solubilidad de dichos complejos.

40 El documento US 5.885.978 se refiere a una composición que comprende un esteroide adrenocortical y ciclodextrina preparada al enjaular el esteroide adrenocortical en la ciclodextrina utilizando un homomezclador.

45 El documento US 5.376.641 describe un método para producir un esteroide soluble en agua mezclando un esteroide y una beta-ciclodextrina ramificada juntos en agua durante un período de 4 a 24 horas bajo condiciones ambiente.

El documento US 5.376.641 describe un método para producir un esteroide soluble en agua complejando el esteroide con  $\beta$ -ciclodextrina ramificada.

50 El documento US 4.727.064 describe un método para mejorar las propiedades de disolución de un esteroide formando un sólido que comprende al menos uno de testosterona, progesterona y estradiol en calidad de un complejo de inclusión con una poli- $\beta$ -ciclodextrina y/o hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina destinada a la administración por vía bucal.

55 El documento FR 2 515 187 describe complejos de inclusión entre  $\gamma$ -ciclodextrinas y diversos esteroides tales como el esteroide espirolactona.

El documento WO 96/02277 describe composiciones farmacéuticas que contienen complejos de ciclodextrina-clatrato de hormonas sexuales esteroideas para la protección frente a la degradación oxidativa de esteroideas.

## SUMARIO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a un complejo de inclusión entre  $\beta$ -ciclodextrina y  $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetileno-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21,17-carbolactona (drospirenona), en que la relación molar entre drospirenona y la  $\beta$ -ciclodextrina es 1:3.

10 La invención se refiere también a un método para producir el complejo de inclusión de acuerdo con la invención.

Un objeto de la presente invención consiste en aumentar la solubilidad en agua de drospirenona. La presente invención describe así, adicionalmente, métodos para mejorar la solubilidad de drospirenona, comprendiendo dicho método formar un complejo de inclusión entre drospirenona y  $\beta$ -ciclodextrina.

15 En un aspecto adicional de la invención, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un complejo de inclusión de drospirenona y  $\beta$ -ciclodextrina. Por consiguiente, en esta memoria se define el complejo de inclusión entre drospirenona y  $\beta$ -ciclodextrina para uso para la contracepción femenina o para el tratamiento de síntomas menopáusicos.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 La expresión "complejo de inclusión" pretende dar a entender un complejo en donde al menos un resto de drospirenona ha sido insertado por sí mismo, al menos parcialmente, en la cavidad de ciclodextrina.

25 En esfuerzos por mejorar la utilidad funcional de drospirenona, la investigación ha conducido a una nueva entidad química, un complejo de inclusión entre  $\beta$ -ciclodextrina y drospirenona en una relación molar de 3:1.

30 La  $\beta$ -ciclodextrina se puede modificar de manera que algunos o la totalidad de los hidroxilos primarios o secundarios del macrociclo, o ambos, se pueden alquilar o acilar. Métodos para modificar estos alcoholes son bien conocidos por la persona experta en la técnica, y muchos derivados están comercialmente disponibles. La  $\beta$ -ciclodextrina se puede modificar de manera que uno o más de los hidroxilos primarios o secundarios del macrociclo, o ambos, se pueden alquilar o acilar. Métodos para modificar estos alcoholes son bien conocidos por la persona experta en la técnica, y muchos están disponibles en el comercio. Así, algunos o la totalidad de los hidroxilos de  $\beta$ -ciclodextrina pueden haber sido sustituidos con un grupo O-R o un grupo O-C(O)-R, en donde R es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. R puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. Por consiguiente, O-C(O)-R puede ser un acetato. Además, R puede ser tal que derivatice  $\beta$ -ciclodextrina con el grupo 2-hidroxietilo, o el grupo 2-hidroxipropilo, comúnmente empleado. Además de ello, los alcoholes de  $\beta$ -ciclodextrina se pueden per-bencilar, per-benzoilar, o bencilar o benzoilar en sólo una cara del macrociclo, o en donde sólo 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 hidroxilos están bencilados o benzoilados. Los grupos hidroxilo de  $\beta$ -ciclodextrina pueden ser per-alquilados o per-acilados tal como per-metilados o per-acetilados, o alquilados o acilados, tal como metilados o acetilados en sólo una cara del macrociclo, o en donde sólo 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 hidroxilos están alquilados o acilados tal como metilados o acetilados.

45 Sin estar limitados a una manera particular en la que se forma el complejo de inclusión, se presume que el complejo de inclusión es un complejo de inclusión en donde interacciones hidrófobas favorecen la inclusión de restos hidrófobos procedentes de drospirenona en la cavidad de una molécula de  $\beta$ -ciclodextrina, dada la relativa hidrofobicidad de los numerosos grupos alquilo en la cavidad de la  $\beta$ -ciclodextrina.

50 El término "solubilidad" en relación con drospirenona pretende dar a entender la solubilidad del complejo de inclusión entre drospirenona y  $\beta$ -ciclodextrina en agua.

55 La expresión "solubilidad total" se refiere a la concentración de drospirenona en una isoterma de solubilidad en fase, a saber a la solubilidad de drospirenona no complejada y complejada. La "solubilidad total" es una función de la concentración de  $\beta$ -ciclodextrina.

Dado que uno de los objetos de la presente invención consiste en incrementar la solubilidad y la solubilidad total de drospirenona, se prefiere que el complejo de inclusión sea tal que la solubilidad en agua total de drospirenona a 20°C se incremente en un factor de al menos 2, tal como de al menos 2,5, al menos 3, al menos 3,5 o al menos 4 en comparación con drospirenona en una forma no complejada.

5 De manera correspondiente, se prefiere que la solubilidad total de drospirenona en agua a 20°C se incremente en al menos  $9 \times 10^{-5}$  mol/L, tal como al menos  $1 \times 10^{-4}$  mol/L,  $2 \times 10^{-4}$  mol/L,  $3 \times 10^{-4}$  mol/L o  $3,5 \times 10^{-4}$  mol/L.

10 El complejo de inclusión puede existir en forma de un hidrato que contiene cantidades variables de agua tal como entre aproximadamente 1% y 25% de agua. El grado de hidratación puede variar de acuerdo con, entre otros motivos, el grado de sustitución de los hidroxilos y el método de preparación. El contenido en agua del complejo de inclusión puede depender de la manera de la que se almacene el complejo de inclusión, la temperatura, presión y humedad relativa. Así, cualquier discusión sobre la forma en estado sólido del complejo de inclusión de drospirenona-ciclodextrina comprende el intervalo de hidratos. El agua de los hidratos es parte del entramado cristalino y, así, al modificar el contenido en agua se puede cambiar el entramado cristalino y, posiblemente, algunas de las propiedades físicas del complejo de inclusión.

20 Como es conocido por la persona experta en la técnica, la propia  $\beta$ -ciclodextrina forma un complejo de inclusión con el agua. Así, la  $\beta$ -ciclodextrina utilizada en la preparación del complejo de inclusión de drospirenona- $\beta$ -ciclodextrina puede estar en una forma hidratada o en una forma anhidra.

25 Un objeto adicional de la invención consiste en proporcionar un método para producir un complejo de inclusión, que comprende la etapa de combinar  $\beta$ -ciclodextrina y drospirenona a una relación molar de 0,3:1 a 20:1, preferiblemente 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 ó 5:1, lo más preferiblemente 2:1 ó 3:1, particularmente 3:1.

30 El término "disolución" en relación con  $\beta$ -ciclodextrina o drospirenona y en relación con la preparación de un complejo de inclusión pretende comprender realizaciones en donde el soluto, a saber  $\beta$ -ciclodextrina o drospirenona, está total o parcialmente disuelto en el disolvente con el fin de formar una disolución homogénea, una disolución saturada, una disolución super-saturada, una suspensión acuosa espesa o una suspensión.

35 En la preparación del complejo de inclusión de acuerdo con la presente invención, la combinación de los componentes se puede realizar utilizando una disolución de  $\beta$ -ciclodextrina que comprende disolvente orgánico o una disolución acuosa tal como agua. En realizaciones sensibles de la invención, el disolvente comprende una mezcla de agua y un disolvente orgánico. El disolvente orgánico se puede seleccionar de cualquiera de los comúnmente utilizados en síntesis orgánicas tales como, pero no limitados a THF, cloruro de metileno, dietiléter, éter de petróleo, acetato de etilo, dioxano, DMF, DMSO, acetona, acetonitrilo, etanol, metanol, piridina o combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el disolvente orgánico es miscible con agua. Se prefieren disolventes polares tales como agua, metanol, etanol, DMSO, DMF y piridina, lo más preferiblemente agua o etanol, particularmente agua.

45 Una disolución de  $\beta$ -ciclodextrina, según se describe arriba, en cualquier concentración o grado de homogeneidad, se puede combinar con drospirenona sólida. Alternativamente, la disolución de  $\beta$ -ciclodextrina se puede combinar con una disolución de drospirenona. En la realización en la que una disolución de  $\beta$ -ciclodextrina se combina con drospirenona sólida, la drospirenona puede estar en su forma micronizada.

50 En la realización en la que una disolución de  $\beta$ -ciclodextrina se combina con una disolución de drospirenona, la drospirenona puede estar total o parcialmente disuelta en un disolvente orgánico o agua. Disolventes orgánicos se pueden seleccionar de cualquiera de los conocidos por la persona experta en la técnica tales como, pero no limitados a THF; cloruro de metileno; dietiléter, éter de petróleo, acetato de etilo, dioxano, DMF, DMSO, acetona, acetonitrilo, etanol, metanol, piridina o combinaciones de los mismos.

55 Se deduce que una disolución de drospirenona, tal como se describe arriba, en cualquier grado de homogeneidad y en cualquier concentración se puede combinar con  $\beta$ -ciclodextrina sólida en la preparación de un complejo de inclusión entre  $\beta$ -ciclodextrina y drospirenona.

Alternativamente, drospirenona sólida y  $\beta$ -ciclodextrina sólida se pueden combinar en sus formas sólidas y luego combinar con agua o un disolvente orgánico.

5 En una realización preferida de la invención, un método para producir un complejo de inclusión comprende las etapas de disolver  $\beta$ -ciclodextrina en agua, opcionalmente con ayuda de calentamiento, para formar una disolución de  $\beta$ -ciclodextrina; disolver drospirenona en un disolvente seleccionado del grupo que comprende agua y etanol o mezclas de los mismos, opcionalmente con ayuda de calentamiento, para formar una disolución de drospirenona; combinar la disolución de  $\beta$ -ciclodextrina y la disolución de drospirenona para formar una disolución combinada; agitar la disolución combinada, preferiblemente al tiempo que se mantiene la disolución en o por debajo de 25°C; 10 filtrar el precipitado resultante; lavar el precipitado con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, etanol, éter y acetona, preferiblemente, en donde el disolvente se enfría hasta por debajo de 25°C; opcionalmente, suspender el sólido resultante en un disolvente, preferiblemente acetona, y lavar el material suspendido con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, etanol, éter y acetona, preferiblemente en donde el disolvente se enfría hasta por debajo de 25°C; separar sustancialmente la totalidad del disolvente del material sólido. Preferiblemente, el disolvente se separa mediante secado por pulverización o, alternativamente, mediante liofilización. 15

El método de preparación puede comprender, además, la mezclado mecánica, agitación o sacudimiento, o el calentamiento de las disoluciones o componentes combinados. 20

En realizaciones de la invención en las que se utiliza un disolvente orgánico en la combinación de drospirenona o  $\beta$ -ciclodextrina, el complejo de inclusión formado puede contener una o más moléculas de dichos disolventes, dependiendo del método de secado, precipitación o cristalización. Alternativamente, el complejo puede existir en forma de un hidrato que contiene cantidades variables de agua. 25

Una preparación típica del complejo de inclusión de drospirenona-  $\beta$ -ciclodextrina puede ser como sigue: drospirenona se disuelve en un disolvente tal como acetona o etanol. La  $\beta$ -ciclodextrina se disuelve en agua a una temperatura entre 20 y 100°C, tal como entre 30 y 90°C, tal como entre 40 y 80°C, preferiblemente entre 40 y 60°C, tal como en o cerca de 40°C, 45°C, 50°C, 55°C o 60°C. La disolución de drospirenona se añade a la disolución de  $\beta$ -ciclodextrina, y la suspensión obtenida se agita a 20-30°C durante algunas horas, tal como aproximadamente 0,5 a 48 horas, luego se agita a 2°C durante algunas horas. El producto cristalizado se aísla y seca. En un procedimiento alternativo, la disolución de drospirenona se añade a la disolución de  $\beta$ -ciclodextrina, y la suspensión obtenida se agita a temperaturas por debajo de 25°C. 30

El complejo de inclusión se puede preparar por métodos descritos en o similares a los descritos en los Ejemplos 2 y 3. 35

El producto cristalizado se puede lavar con agua, acetona y/o cualquier otro disolvente con el fin de separar por lavado el material no complejo. El disolvente utilizado para lavar el producto cristalizado se puede pre-enfriar hasta por debajo de 25°C. El producto cristalizado se puede secar sobre un agente de secado tal como  $P_2O_5$  o cualquier otro conocido por la persona experta en la técnica en un desecador o armario de vacío durante varias horas o días. También se puede enfriar en el desecador durante el secado, o verse sometido a un secado por pulverización o liofilización. 40

Un objetivo adicional de la invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica que comprende un complejo de inclusión de drospirenona y ciclodextrina según se describe arriba, junto con uno o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica se puede adaptar para ser administrada por vía oral, parenteral, a través de la mucosa o tópica, vaginal, subcutánea o nasal. La composición puede comprender de 0,1 mg a 10 mg de drospirenona, dependiendo de su aplicación terapéutica. 45

El complejo de inclusión de drospirenona y  $\beta$ -ciclodextrina puede utilizarse como un medicamento. El complejo de inclusión de drospirenona y  $\beta$ -ciclodextrina puede utilizarse para la preparación de una composición farmacéutica para la contracepción femenina o para el tratamiento de síntomas menopáusicos. 50

En realizaciones adecuadas de la presente invención, una composición farmacéutica puede comprender un complejo de inclusión entre drospirenona y  $\beta$ -ciclodextrina y puede comprender, además, una o más sustancias 55

terapéuticamente activas. La sustancia terapéuticamente activa es preferiblemente un esteroide. La sustancia terapéuticamente activa se puede complejar con ciclodextrina. La composición farmacéutica puede comprender un complejo de inclusión de drospirenona y  $\beta$ -ciclodextrina, una sustancia terapéuticamente activa tal como estrógeno o progestógeno o un gestágeno junto con uno o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS EJEMPLOS

El Ejemplo 1 compara la solubilidad de drospirenona en agua con la solubilidad de una muestra de un complejo de inclusión que consiste esencialmente en una relación molar 1:1 entre  $\beta$ -ciclodextrina y drospirenona y con una muestra que consiste esencialmente en una relación molar de 2:1 entre  $\beta$ -ciclodextrina y drospirenona. El ejemplo ilustra el incremento en la solubilidad de drospirenona mediante complejación con  $\beta$ -ciclodextrina. El ejemplo describe, además, la estabilidad del complejo 1:1.

10

Los Ejemplos 2 y 3 describen dos métodos alternativos para la preparación de un complejo entre drospirenona y  $\beta$ -CD ( $\beta$ -ciclodextrina).

15

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 representa la estructura de drospirenona,  $\beta$ -ciclodextrina.  $\beta$ -ciclodextrina es un macrociclo que consiste en 7 unidades de azúcar.

20

#### EJEMPLOS

##### Ejemplo 1

25

##### *Solubilidad de drospirenona*

Los datos siguientes se obtuvieron con la técnica del diagrama de solubilidad en fase (PSD – siglas en inglés) en disoluciones acuosas a 20°C. Se proporcionan las constantes de estabilidad del compuesto de inclusión a partir de  $\beta$ -CD y drospirenona

30

Constante de estabilidad del complejo 1:1	$K_{11} = 2,2 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}$
Solubilidad de drospirenona	$S_{DP} = 4,14 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ ( $1,51 \times 10^{-2} \text{ g/L}$ )
Solubilidad del complejo 1:1	$S_{1:1} = 3,88 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ ( $0,516 \text{ g/L}$ )
Solubilidad del complejo 1:2	$S_{1:2} = 3,79 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ ( $0,1 \text{ g/L}$ )

35

##### Ejemplo 2

##### *Preparación de un complejo entre drospirenona y $\beta$ -CD*

24 mmol de la  $\beta$ -ciclodextrina se disuelven en 970 mL de agua a 45°C y, a lo largo del curso de 30 min, se añaden gota a gota 8 mmol de drospirenona disueltos en 90 mL de etanol. Después de lavar con 5 mL adicionales de etanol, de enfriar hasta la temperatura ambiente, de agitar a la temperatura ambiente durante 22 h y de agitar en un baño de hielo (4°C) durante 3 h, el precipitado se separó por filtración con succión en una frita G4. Después, el complejo resultante se lavó dos veces con 100 mL de agua helada cada vez y dos veces con 50 mL de la acetona enfriada con hielo. Después se seca en un desecador sobre pentóxido de fósforo.

40

##### Ejemplo 3

##### *Preparación de un complejo entre drospirenona y $\beta$ -CD*

45

15,5 g de  $\beta$ -CD se disuelven en 1000 mL de agua, calentando si es necesario. 1,468 g de drospirenona se pesan

50

## ES 2 380 653 T3

en la disolución acuosa de ciclodextrina. La suspensión se agita a la temperatura ambiente durante 72 h. Luego se agita a +2°C durante 3 h. El sólido se separa por filtración con succión en una frita G4 y se lava dos veces con 100 mL de agua cada vez. Los cristales se suspenden dos veces en 50 mL de acetona y se separan por filtración con succión cada vez. Luego se lavan con 100 mL de agua. Los cristales húmedos se secan en vacío sobre pentóxido de fósforo.

5

## REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un complejo de inclusión entre  $\beta$ -ciclodextrina y drospirenona, en donde el complejo de inclusión entre drospirenona y la  $\beta$ -ciclodextrina está en una relación molar de 1:3.
- 2.- El complejo de inclusión de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, una o más sustancias terapéuticamente activas.
- 10 3.- Un método para producir un complejo de inclusión según se define en la reivindicación 1, que comprende combinar  $\beta$ -ciclodextrina y drospirenona en una relación molar de 0,3:1 a 20:1.
- 4.- El método de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende la combinación de una disolución de drospirenona con una disolución de  $\beta$ -ciclodextrina.
- 15 5.- El método de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende la combinación de drospirenona sólida con una disolución de  $\beta$ -ciclodextrina.
- 20 6.- El método de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en el que la disolución de  $\beta$ -ciclodextrina comprende un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, etanol, acetona, acetonitrilo, metanol, DMSO, piridina o combinaciones de los mismos, preferiblemente agua.
- 25 7.- El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la disolución de drospirenona comprende un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, etanol, acetona, acetonitrilo, metanol, DMSO, piridina o combinaciones de los mismos, preferiblemente agua o etanol.
- 30 8.- El método de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende las etapas de:  
disolver  $\beta$ -ciclodextrina en agua, opcionalmente con calentamiento, para formar una disolución de  $\beta$ -ciclodextrina;  
disolver drospirenona en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua y etanol o mezclas de los mismos, opcionalmente con calentamiento, para formar una disolución de drospirenona;  
combinar la disolución de  $\beta$ -ciclodextrina y la disolución de drospirenona para formar una disolución combinada;  
agitar la disolución combinada, preferiblemente al tiempo que se mantiene la disolución en o por debajo de 25°C;  
35 filtrar el precipitado resultante;  
lavar el precipitado con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, etanol, éter y acetona, preferiblemente en donde el disolvente se enfría hasta por debajo de 25°C;  
opcionalmente, suspender el sólido resultante en un disolvente, preferiblemente acetona, y lavar el material suspendido con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, etanol, éter y acetona,  
40 preferiblemente en donde el disolvente se enfría hasta por debajo de 25°C;  
separar sustancialmente la totalidad del disolvente del material resultante o suspendido.
- 45 9.- El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la separación de disolvente se realiza mediante secado por pulverización.
- 10.- El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la separación del disolvente es mediante liofilización.
- 50 11.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-10 que comprende, además combinar una sustancia terapéuticamente activa a la disolución combinada, la disolución de drospirenona o la disolución de  $\beta$ -ciclodextrina.
- 55 12.- Una composición farmacéutica que comprende un complejo de inclusión de drospirenona y  $\beta$ -ciclodextrina según se define en la reivindicación 1 ó 2, junto con uno o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 13.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, destinada a ser administrada por

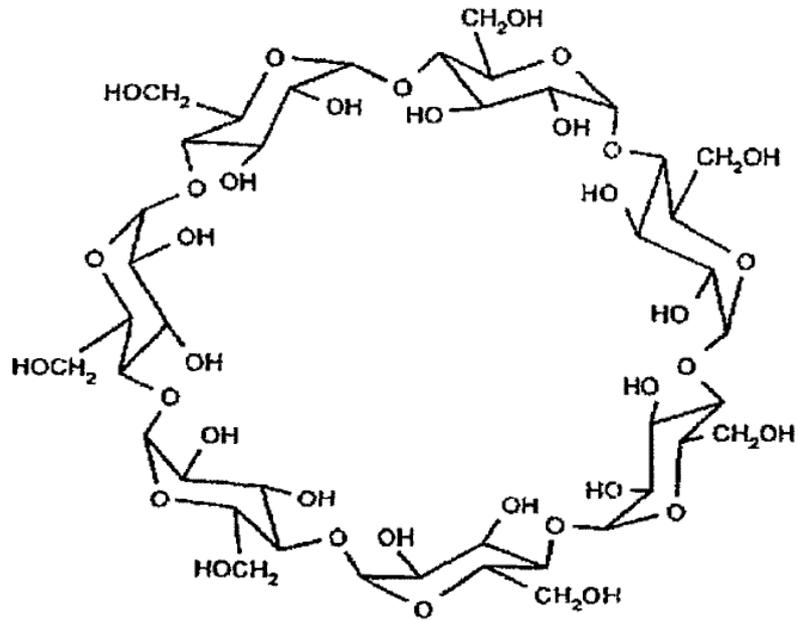
administración oral, parenteral, a través de la mucosa o tópica, vaginal, subcutánea o nasal.

14.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en donde la cantidad de drospirenona es de 0,1 mg a 10 mg.

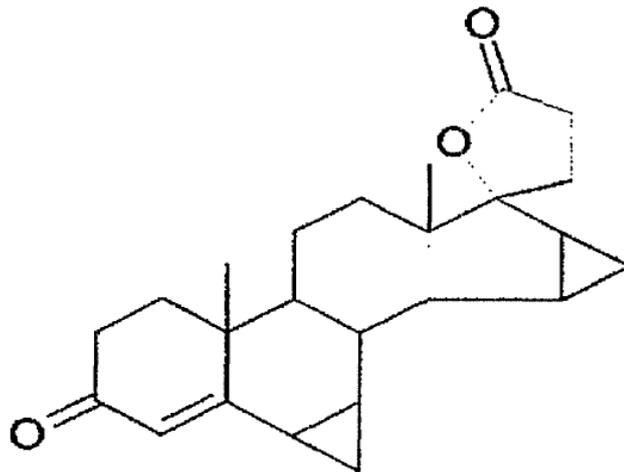
5 15.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-14, que comprende, además, una o más sustancias terapéuticamente activas.

16.- Un complejo de inclusión según la reivindicación 1 ó 2 para uso para la contracepción femenina.

10 17.- Un complejo de inclusión según la reivindicación 1 ó 2, para uso en el tratamiento de síntomas menopáusicos.



$\beta$ -ciclodextrina



Drospirenona

Fig. 1