

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

44-1
48

11116

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00065515 00000002 Folios: 61
Fecha (CIB): 2003-11-28 16:09:00
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRADO 329 COMPLETOS
Deendencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00065515

Solicitud de patente.

Solicitante: JENAPHARM GmbH & Co. KG.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Santafé de Bogotá, D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, obrando como apoderado en este negocio, atentamente digo a usted que acompaño al presente memorial los siguientes documentos, para que sean agregados al expediente de la referencia:

1. Copia certificada de la solicitud de patente estadounidense No. 09/386,141 presentada el 31 de agosto de 1999 y que ha servido de base para reivindicar la prioridad de esta solicitud, con su correspondiente traducción al castellano, hasta del capítulo Reivindicatorio.
2. Igualmente acompaño un documento traducido al castellano, en el que consta que los señores Kristof CHMALISZ, Walter ELGER y Gerd SCHUBERT son los solicitantes de la patente Norteamericana No. 09/386,141 base de la prioridad solicitada.
3. Acompaño un documento de cesión firmado por los solicitantes de esta patente en Estados Unidos, señores Kristof CHMALISZ, Walter ELGER y Gerd SCHUBERT, según el cual estos ceden a la sociedad JENAPHARM GmbH & Co. KG, domiciliada en Jena, Alemania, el invento solicitado en Estados Unidos

./.

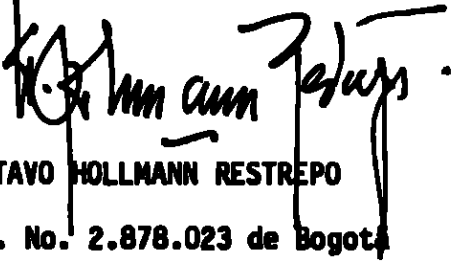
G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

45 2
49 :

-2-

bajo el No. 09/386,141 para Colombia y la cesión en cuestión conlleva el derecho a reclamar la prioridad correspondiente.

Señor Superintendente,



GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

C.C. No. 2.878.023 de Bogotá

T.P. No. 5903

1880.

PA 306734

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

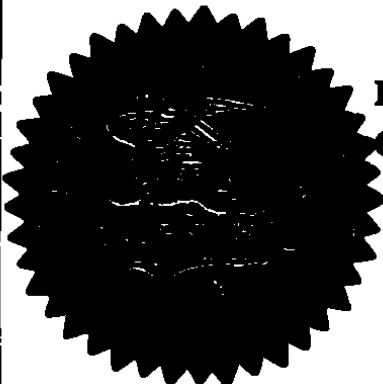
United States Patent and Trademark Office

September 25, 2000

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

APPLICATION NUMBER: 09/386,141

FILING DATE: August 31, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

L. Edelen

**L. EDELEN
Certifying Officer**

47-4
51

LAW OFFICES
MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.
ARLINGTON COURTHOUSE PLAZA I
SUITE 1400
1200 CLARENDON BOULEVARD
ARLINGTON, VIRGINIA 22201

TELEPHONE (703) 243-6111
CABLE USALAW
INTL. TELEX 64191
TELECOMPAR (703) 243-6110

Atty's Docket No. SCH-1712

Applicant(s) : Unknown

For : MESOPROGESTINS (PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS) FOR THE TREATMENT
AND PREVENTION OF BENIGN HORMONE DEPENDENT GYNECOLOGICAL DISORDERS

THE COMMISSIONER OF PATENTS & TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

SUBMISSION OF APPLICATION UNDER 37 CFR 1.53

Sir:

Herewith is the above-identified application for Letters Patent including:

Applicant(s) Name(s):

Assignee (by unrecorded assignment):

Pages of Application:	Specification	-	15
	Claims	-	2
	Abstract	-	1
	Sheets of Drawings	-	1

NO DECLARATION IS ATTACHED

- ☐ Preliminary Amendment
- ☐ Information Disclosure Statement
- ☐ The benefit under 35 USC 110 is claimed of the filing date of:
- ☐ A certified copy of the priority document(s) is attached.

Respectfully submitted,

MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.

By: Anthony J. Zelano (27,969)
Attorney for Applicants

AJZ:djc

Date: August 31, 1999

J
AB 52

51763AUSM1XX28-P

Mesoprogestins (progesterone receptor modulators) for the treatment and prevention of benign hormone dependent gynecological disorders

This invention relates to the treatment and prevention of major benign hormone dependent gynecological disorders, including the proliferative conditions such as endometriosis, uterine fibroids and postoperative peritoneal adhesions, as well as menstrual syndroms, dysfunctional bleeding (metrorrhagia, menorrhagia) and dysmenorrhea.

Classically, these disorders are treated with medium or high dose progestins. This treatment, which efficacy is sometimes variable, is, however, associated with undesirable side-effects, including metabolic changes (increase in LDL and decrease in HDL concentrations), effects on mood, and breakthrough bleeding.

More recently, competitive progesterone receptor antagonist (antiprogestins), including onapristone, RU 486 (mifepristone), have been proposed as a novel approach for the treatment of endometriosis and dysmenorrhea (EP 0 286 303 B1), uterine fibroids [Yen SSC (1993) Use of antiprogestins in the management of endometriosis and leiomyomata. In Donaldson, M:s., Dorfinger (eds). Clinical application of Mifepristone (RU 486) and other antiprogestins. National Academy Press, Washington, DC, pp. 189-208; Kettel L.M., Murphy A.A., Morales A.J. et al, (1996) Treatment of endometriosis with the antiprogesterone mifepristone (RU 486). Fertil Steril 65: 23-28], and uterine bleeding disorders (WO 96/23503).

A potential drawback of antiprogestins is that their misuse for abortion cannot be ruled out completely.

Endometriosis

0 1998-11-18

49
53

Endometriosis is a chronic disease characterized by ectopic growth of the endometrium, i.e. outside of the uterine cavity. The exact overall incidence of endometriosis is not known despite efforts to estimate how frequently it occurs and to fix the rates of occurrence in specific clinical situations (6,8,9,11). The figures range from 5% to 55%. The disease is characterized by histologically benign proliferation and function of the endometrial glands and stroma outside of their physiological location.

The ovary is the most common site of endometriosis (50-60%). Other commonly affected areas are: the uterosacral ligaments, cul-de-sac, uterovesical peritoneum, retrovaginal septum, and uterine ligaments. The endometriotic lesions may also be found on the organs, including the sigmoid colon, appendix, rectum, bladder, etc.

Endometriosis must be viewed as a disease of varying severity which frequently occurs in association with infertility and with significant dysfunction of pelvic pain. The clinical symptoms of endometriosis include dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain, dysuria, various genitourinary symptoms secondary to urethral obstruction and/or bladder invasion, painful defecation, rectal pressure, defecation urgency and bowel obstruction, bleeding abnormalities, including menorrhagia or metrorrhagia, infertility, primary or secondary, recurrent spontaneous abortions,

The major clinical symptoms are primary or acquired dysmenorrhea, dyspareunia and pelvic pain, especially in the ovulatory period.

The basic goals of medical therapy of endometriosis are to produce atrophy of endometriotic lesions and induce an acyclic hormone environment using GnRH-agonists/ -antagonists or continuous progestin treatment. Generally, these treatments produce a hypoestrogenic environment leading to the improvement of the disease.

The most frequently used progestins for medical therapy of endometriosis are danazol and gestrinone. Danazol is isoxazole derivative of 17-ethinyl testosterone with pronounced androgenic partial activity. Gestrinone is a derivative of 19-nortestosterone with potent gestagenic and androgenic properties. It has some advantages over danazol like less frequent administration, better contraceptive

09386141-0831

50/54

protection, and less influence on lipid metabolism. Danazol, the most widely used progestin is widely believed to act by suppressing cyclical gonadotrophin secretion, but there is growing evidence that this compound displays a multiple mechanism of action, including a direct inhibition of ectopic endometrial tissue. Treatment with danazol is associated with pronounced side effects. As many as 85% of women treated with danazol have side effects (67,68) such as: androgenic and anabolic changes (acne and oily skin, deepening of the voice, weight increase, increased LDL and decreased HDL concentrations, other side effects like edema, hypertension due to the glucocorticoid and mineralocorticoid partial activity of danazol, and intermenstrual bleeding.

Pituitary suppression can be achieved with GnRH-agonists and GnRH-antagonists. Different GnRH-agonists are currently used in treating endometriosis. This therapeutic regimen induces a profound hypoestrogenic, acyclic environment without exerting steroidal side effects. GnRH-analogs are effective in the treatment of endometriosis. Subjective and objective effects of this treatment are comparable to or even better than those of danazol (72-77). Signs and symptoms due to estrogen deprivation (hot flashes, psychic alterations, headache, tiredness, etc.) are the major side effects. In addition, GnRH-analogs therapy can induce osteoporosis (76,77). The possibility of accelerated bone loss during GnRH-analogs induced ovarian suppression is the major concern of an otherwise effective therapy for endometriosis.

In the meantime different add back regimens have been contemplated to substitute the estrogen suppression during GnRH-treatment by a selective estrogen receptor modulator (SERM) like raloxifene (SAG: WO 97/27863; Eli Lilly).

Menorrhagia

Menorrhagia is defined as menstrual bleeding >80 ml per period, a syndrome of unknown origin, is one of the most common problems in gynecology. 60% of women referred with menorrhagia have a hysterectomy within five years. The current medical treatment remains still unsatisfactory. The most commonly prescribed drug

09386141-08319

51-2
55

In Europe for an acute treatment during menstruation is norethisterone (~40%), followed by the nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) mefenamic acid (~30%) and the antifibrinolytic drug tranexamic acid (5%) (Intercontinental Medical Statistics 1994). The last compound seems to be most effective in women with ovulatory menorrhagia (blood loss reduction by 45%) after acute administration during bleeding. Recently, the levonorgestrel intrauterine system (Mirena) has been introduced for the prevention of menorrhagia. A recent study has shown that both the levonorgestrel intrauterine system (Mirena) and oral norethisterone administered at a dose of 5 mg three times daily from day 5 to 26 of the cycle for three cycles provided an effective treatment (prevention) of menorrhagia in term of reducing to within normal limits. However, both treatment regimens were associated with high level of intermenstrual bleeding (50% of women treated with Mirena and 38% receiving norethisterone) (Irvine et al., 1998).

Dysmenorrhea

Dysmenorrhea is caused by painful uterine contractions. Women with dysmenorrhea have higher intrauterine resting and peak pressures when compared to normal controls. The exact mechanism of pain in dysmenorrhea is still unclear. Dysmenorrhea is most likely caused by increased uterine contractions and basal tone as well as a vasoconstriction of the spiral arteries during menstruation (Pickels et al., 1965; Caspo et al., 1977). Prevention of both uterine contractions and vasoconstriction of uterine vessels should, therefore, provide a relief of perimenstrual pain. Dysmenorrhea can be classified as primary or secondary dysmenorrhea (Dawood 1985; 1990). In primary dysmenorrhea there are painful menstrual cramps but no visible pelvic pathology to account for them. In secondary dysmenorrhea, however, there is visible pelvic pathology (e.g. endometriosis) which causes the painful menstrual cramps.

Primary dysmenorrhea is one of the most frequent gynecologic complaints and affects as many as 50% of postpubertal females (Dawood 1985; 1990). With the availability of oral contraceptives and NSAIDs, both of which relieve primary dysmenorrhea effectively, the apparent prevalence rate may in fact be somewhat

TEB0-THT98E60

5256

lower. Ten percent of women with primary dysmenorrhea have severe pain to render them incapacitated for 1 to 3 days each month, a situation leading to significant absenteeism (Svennerud, 1958) and consequent economic loss (Dawood 1985). Dysmenorrhea is therefore a significant medical and economic problem and better (simpler, safer) treatment can reduce the burden of disease to women and society.

Primary dysmenorrhea appears to be a single disease entity while secondary dysmenorrhea can be caused by a variety of disorders, including endometriosis and uterine fibroids. In general the treatment for primary dysmenorrhea is medication, whereas secondary dysmenorrhea usually requires surgical therapy for the underlying pathology (exceptions: secondary dysmenorrhea caused by the presence of an IUDs and endometriosis). Primary dysmenorrhea is most prevalent among young women in their teens or early twenties, declining again after the age of 30 (Widholm, 1979). Primary dysmenorrhea can be diagnosed on the basis of medical history and clinical features, physical examination and transvaginal ultrasound scan to exclude uterine abnormalities (Dawood, 1990).

Combined OCs and NSAIDs are widely used for prevention or treatment of perimenstrual pain. Both medications are effective in about 80-90% women with primary dysmenorrhea [Dawood, 1990]. However, 10-20% women with severe primary dysmenorrhea are resistant to any treatment. In Germany ibuprofen (Urem^R, Gynofug^R) is the most popular NSAID in dysmenorrhea. However, not all women/girls with primary dysmenorrhoea wish to take OCs or can tolerate NSAIDs treatment. This is the case particularly with girls between 13-16. Alternative medical therapy employs tocolytic drugs such as calcium channel blockers (Sandah et al., 1979) or beta-aminimetics (Dawood, 1990). These act by suppressing uterine contractions but have not been found to be acceptable to patients, gynecologists and general physicians on a larger scale. The same applies to the progesterone releasing IUS. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) has been found to be only 30% effective in women with severe dysmenorrhea (Lundberg et al., 1985).

Therefore better tolerated and/or more accepted strategies to treat the aforementioned conditions are highly desirable.

09386141.0831

10
53
57

This invention discloses the use of mesoprogestins, a new class of progesterone receptor modulators (PRMs), for the treatment and prevention of benign hormone dependent gynecological disorders.

One aspect of the invention is the use of mesoprogestins for the manufacture of medicaments for the treatment of gynecological disorder such as endometriosis, uterine fibroids, postoperative peritoneal adhesions, dysfunctional bleeding (metrorrhagia, menorrhagia) and dysmenorrhea.

Another aspect of the invention is the use of mesoprogestins for the manufacture of medicaments for the prevention of gynecological disorders such as postoperative, peritoneal adhesions, dysfunctional uterine bleeding (metrorrhagia, menorrhagia) and dysmenorrhea.

Another aspect of the instant invention refers to the treatment and prevention of the above mentioned disorders in a female, preferably in a human female, in need of treatment or prevention of one or more of these disorders, with an effective amount of a mesoprogesterin.

Yet another aspect of the invention is the use of a daily dose of 0.5 to 100 mg mesoprogesterin for treatment of the mentioned conditions.

More preferred is a daily dose of 5.0 to 50 mg mesoprogesterin and most preferred is a daily dose of 10 to 25 mg of a mesoprogesterin.

As mesoprogestins i.e. compounds disclosed in DE 43 32 283 and in DE 43 32 284 are suitable for the purposes of the invention.

As mesoprogestins are preferred the compounds J867, J912, J 900, J 914 and J956 [J 867 [4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim] and J 912 [4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim] (both DE 43 32 283) and J 900 [4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-[O-(ethoxy)carbonyl]oxim], J 914 [4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-(O-acetyl)oxim] and J 956 [4-[17 β -Methoxy-17 α -

09386141.0831

5A-4
50

(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxdm] (all DE 43 32 284) and J1042 [4-{17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxdm (German Patent Application 198 09 845.6)] for the treatment and prevention of the above mentioned conditions as well as mesoprogesterin component in the pharmaceutical compositions and combinations mentioned thereafter which can also be used for treatment and prevention of the above mentioned conditions.

J 867 is described in DE 43 32 283 and J 900 and 914 are described in DE 43 32 284 as well as in corresponding patent applications as compounds having strong antiprogesterogenic and compared to RU 486 having markedly reduced antiglucocorticoid activity. Moreover these compounds are mentioned to have (indirect) antiestrogenic properties reflected by reduced uterine weights in cyclic guinea pigs.

These effects should promise the exertion of a particularly favorable influence on pathologically modified tissues in which estrogens stimulate growth (endometriotic focuses, myomas, etc.) but it is not said expressis verbis that just the described compounds should be suitable in these indications. Also, the mentioned applications are silent about any active dose to be used to treat the mentioned conditions. A progesterogenic activity of the compounds disclosed is not mentioned in these applications at all.

According to the invention mesoprogesterins are defined as compounds possessing both agonistic and antagonistic activities at the progesterone receptor (PR) in vivo. As progestins and antiprogesterins, mesoprogesterins show high binding affinity to PR. However, mesoprogesterins exhibit different pharmacodynamic properties compared to either progestins or antiprogesterins. The presence of progesterone agonistic activity in mesoprogesterins measured in commonly used biological tests in vivo represents the key property of this novel class of PRMs. This activity remains, however, below that of progesterone in the plateau of the dose response curve. Mesoprogesterins fail to maintain pregnancy in ovariectomized pregnant rodents as mice and rats.

D 386141-0031
TEST 141-0031

19/89
55

In the classical bioassay, the McPhail test, assessing progestagenic and antiprogestagenic effects in rabbits (Selye H., Textbook of Endocrinology, 1947, pp. 345-346), progesterone produces a maximum McPhail score of 4 (by definition). Treatment with a mesoprogesterin in the absence of progesterone leads, however, to a McPhail score which is higher than that under any dose of RU 486, i.e. above 0.5 - 1.0, preferentially 2.0 - 3.0, but to distinctly lower score than 4 at the plateau of the dose response curve at the clinically relevant doses for the claimed indications (i.e. 0.01 mg - 30 mg/rabbit).

The capacity of mesoprogesterins to antagonize progesterone function is also tested in the McPhail test using a progesterone dose which induces a McPhail score ranging between 3 and 4. A mesoprogesterin inhibits the effect of progesterone to a significant degree, but the maximum inhibition is below that which is inducible with RU 486 or other pure antiprogestins (e.g. onapristone).

The mesoprogesterins stabilize, therefore, the function of PR at an intermediate activity level providing the rationale for the novel clinical applications in gynecological therapy. Corresponding functional states cannot be achieved with progestins or antiprogestins.

Pharmacological results demonstrating the utility of the mesoprogesterins in the claimed indications

The PR antagonistic and agonistic properties of mesoprogesterins were assessed in estrogen-primed rabbits in the McPhail test according to Selye (Textbook of Endocrinology, 1947, pp. 345-346).

A) Assessment of PR agonistic properties of mesoprogesterins in rabbits (Figure 1 A)

The progestagenic activity of J867, J956, J1042 and RU 486 (dose range: 0.003-100 mg/rabbit) was evaluated in estradiol-primed juvenile rabbits after 4 days of subcutaneous (s.c.) treatment in the absence of progesterone). The progestagenic

09386141.08319

12
56/60

effect of the mesoprogestins was observed at doses equal to or higher than 0.03 mg/rabbit. Progesterone induced endometrial transformation at doses equal to or higher than 0.1 mg reaching a maximum effect at 1 mg/rabbit (approximately McPhail score 4). Neither mesoprogesterone tested (J1042, J867, J956) reached the maximum effect of progesterone. J956 showed a biphasic response in this test with a maximum effect of McPhail score 1.5 at 0.3-1 mg/rabbit.

B) Assessment of PR antagonistic properties of mesoprogestins in rabbits (Figure 1B)

Similarly, the antiprogestagenic activity of J867, J956, J1042 and RU 486 (dose range: 0.001-100 mg/rabbit) was evaluated in estradiol-primed juvenile rabbits after 4 days of subcutaneous (s.c.) treatment in the presence of progesterone (1 mg/rabbit s.c.). The first antiprogestagenic effect of the mesoprogestins and RU 486 was observed with a dose of 0.3-1 mg mg/rabbit (McPhail index 0 = no transformation; 4 = complete transformation). The antiprogestagenic activity of mesoprogestins at higher clinically relevant doses (i.e. 3-30 mg/rabbit) was lower than that of RU 486.

In the guinea pig model which allows a good prediction of the effects in humans with respect to the abortifacient activity (Elger W, Beler S., Chwallaz K, Fährlich M, Hasan SH, Henderson D, Neef G, Rohde R (1986): Studies on the mechanism of action of progesterone antagonists. J Steroid Biochem 25: 835-845) the mesoprogestins J 867, J 912, J 956, J 1042 lead up to 100 mg/kg/day to a maximal abortion rate of 20%.

The presence of agonistic activity at the progesterone receptor is beneficial with respect to endometrial protection, i.e. prevention of endometrial hyperplasia due to unopposed estrogen effect on endometrium. Signs of endometrial hyperstimulation were previously described after prolonged treatment of endometriosis with RU 486 (Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, et al., (1995) Endometrial effects of long-term, low-dose administration of RU 486, Fertil. Steril. 63: 761-766).

09386141-0831

57th
6+**Application forms of the mesoprogestins for the purposes of this invention:**

- oral dose range: 0.5 mg/day-100 mg/day
- Intramuscular 0.1 mg – 50 mg/day
- Intrauterine (IUS), intravaginal (gel, sponge)

General formulation:

Conventionally, for instance as described the basic patent applications for the compounds J867, J912, J958 (DE 43 32 283 and DE 43 32 284).

Combinations of the mesoprogestins according to the invention with other pharmacologically active compounds:**Endometriosis and uterine fibroids:**

- GnRH-agonist/-antagonist plus mesoprogesterin sequentially (2-3 months GnRH-agonist/antagonist followed by a mesoprogesterin for 3-6 months to maintain the therapeutical effect).
- Combined use of GnRH-agonist/-antagonist for 3-6 months with a mesoprogesterin (add back-therapy) in order to reduce GnRH-induced side effects (hot flashes, osteoporosis).
- The GnRH-agonist/-antagonist for the aforementioned purposes is selected from the group of leuprorelin (US 4,005,063), cetorelix (EP 0 299 402 B1), antide WO-A 89/01844), buserelin (GB 1 523 623), ramorelix (EP 0 541 791 A), zoladex (US 4,100,274), 2-(4-acetylamino-phenyl)-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]-pyridin-5-carbonic acid-ethyl-ester (WO-A 95/28405); 5-benzoyl-7-(2,6-difluorobenzyl)-4,7-dihydro-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-2-(4-propionylamidophenyl)-4-oxothieno[2,3-b]-

TEBO-141-0831

50-15
62

pyridine and Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-Pro-D-Ala-NH₂
(WO-A 92/20711).

Dysfunctional bleeding:

- Combination with cyclooxygenase inhibitors (e.g. mefenamic acid, aspirin)
- Combination with NO donors (e.g. nitroglycerin)
- Combination with an antifibrinolytic agent (e.g. tranexamic acid)

Regimes of application used for the different indications:

endometriosis and uterine fibroids

- see above under combinations

treatment of dysfunctional uterine bleeding:

- from the onset of bleeding until the cessation of bleeding

prevention of dysfunctional uterine bleeding:

- d1 up to the end of the third month daily (duration 28 to 60 days)

treatment of dysmenorrhoea:

- d1 up to cessation of the symptoms

prevention of dysmenorrhoea:

- from 3 days up to 28 days before beginning of menstruation

Examples:

1. Acute treatment of dysfunctional bleeding with a mesoprogesterin

Women exhibiting menorrhagia or other form of dysfunctional bleeding are treated for 1-10 days with 5-100 mg of J867 until the cessation of treatment.

09386141-0831 6 T880-14198E60

16
59
65

2. Prevention of dysfunctional bleeding with a mesoprogesterin

Women with menorrhagia or other form of dysfunctional bleeding are treated with 0.5-25 mg J867 starting on the first day of bleeding for 21-60 day.

3. Treatment of endometriosis

Women with endometriosis are treated for 3-6 months with 5-50 mg J 867, During treatment the reduction of pelvic pain was observed

4. Sequential treatment of endometriosis with an LHRH agonist and J867

Women with endometriosis are treated for 2-3 months with an LHRH agonist such as Lupron. After the cessation of LHRH-agonist therapy women are treated for the next 3-6 months with J 867 In order to avoid osteoporosis induced by prolonged treatment with LHRH agonist. During treatment with 5-50 mg J 867 the therapeutic effects of the LHRH-agonist are maintained. Treatment with J867 does not produce estrogen deficiency, since the plasma estradiol levels are at the level of the follicular phase.

5. Treatment of uterine fibroids

Women with endometriosis are treated for 3-6 months with 5-50 mg J 867, During treatment the reduction of pelvic pain was observed.

09386141-08319

60
64

Claims

1. Use of an effective amount of a mesoprogesterin for the treatment of benign hormone dependent gynecological disorders.
2. Use according to claim 1 wherein the gynecological disorder is: Endometriosis, uterine fibroids, postoperative peritoneal adhesions, dysfunctional bleeding (metrorrhagia, menorrhagia) and dysmenorrhea.
3. Use of an effective amount of a mesoprogesterin for the prevention of benign hormone dependent gynecological disorders.
4. Use according to claim 3 wherein the gynecological disorder is: Postoperative, peritoneal adhesions, dysfunctional uterine bleeding (metrorrhagia, menorrhagia) and dysmenorrhea.
5. Use according to anyone of the preceding claims 1 to 4, wherein the daily dose of mesoprogesterin is 0.5 to 100 mg.
6. Use according to claim 5, wherein the daily dose of mesoprogesterin is 5.0 to 50 mg.
7. Use according to claim 6, wherein the daily dose is 10 to 25 mg.
8. Use of J867, J912, J956 and J1042 according to anyone of preceding claims 1 to 7.
9. Pharmaceutical composition containing a GnRH-analog or antagonist and sequentially thereto a mesoprogesterin.
10. Pharmaceutical composition according to claim 9 for the treatment of endometriosis and uterine fibroids.

09386141-0831

61-18
85

11. Pharmaceutical composition according to claim 9 or 10, wherein the GnRH-analog or antagonist is selected from the group of leuprorelin, cetorelix, antide, buserelin, ramorelix, zoladex, 2-(4-acetylamino-phenyl)-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno[2,3-b]-pyridin-5-carboxylic acid ethyl ester, 5-benzoyl-7-(2,6-difluorobenzyl)-4,7-dihydro-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-2-(4-propionylamidophenyl)-4-oxothieno[2,3-b]-pyridine and Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-Pro-D-Ala-NH₂ and the mesoprogesterin is selected from the group of J887, J912, J956 and J1042.

6 1E80" YH198E60

62-14
66**Literature**

Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK (1995) Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. Br. J Obstet Gynaecol 102:401-406

Bonnar J, Sheppard BI (1986) Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid and tranexamic acid. BMJ 313:579-582

Intercontinental Medical Statistics Ltd. London:IMS,1994

Chwallaz K, Buhimschi I., Garfield R.E. (1996) Role of nitric oxide in obstetrics. Prenat Neonat Med 1,: 292-329.

Dawood MY (1984) Ibuprofen and dysmenorrhea. Am J Med 77: 87

Dawood MY (1985) Etiology and treatment of dysmenorrhoea Semin Reprod Endocrinol 3:283

Dawood MY (1990) Dysmenorrhoea Clin Obstet Gynaecol 33:168

Dawood MY (1985) Overall approach to managing dysmenorrhoea. In Dawood MY, McGuire JL, Demers LM, eds. Premenstrual syndrome and dysmenorrhoea. Baltimore: Urban Schwarzenberg, pp: 177

Lundberg T, Bondesson L, Lundstrom V (1985) Relief of primary dysmenorrhoea by transcutaneous electrical nerves stimulation. Acta Obstet Gynaecol Scand 64:491

Pittrof R, Lees C, Thompson C, Martin JF, Campbell S (1996) Glyceryl trinitrate patches reduce pain in women with severe dysmenorrhoea. Brit Med J 312:884

6. Williams, T , Pratt, J H: Endometriosis in 1000 consecutive celiotomies: medicine and management. Am J Obstet Gynaecol 129:245 (1977)

09388141.0880

63⁹⁰
67

8. Redwine D B: The distribution of endometriosis in the pelvis by age groups and fertility. *Fertil Steril* 47:173 (1987)
9. Houston D E: Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 6:167 (1984)
11. Chartman, D L, M D: Modern diagnosis of endometriosis state of the art. *J Reproduct Med* 33,11:861 (1988)
67. Dmowski, W P: Endocrine properties and clinical application of danazol. *Fertil Steril* 31:237 (1979)
68. Buttram, V C, Reiter, R C, Ward, S: Treatment of endometriosis with danazol: report of a 6-year prospective study. *Fertil Steril* 43: 3 (1985)
72. Ross, G L, Dowsatt, M, Mudge, J E, White, J O, Jeffcoats, S L: 266. The inhibitory effects of danazol, danazol metabolites, gestrinone and testosterone on the growth of human endometrial cells in vitro, item
73. Schröck, E, Monroe, S E, Henzl, M, Jaffe, R B: Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotrophin-releasing hormone (nafarelin). *Fertil and Steril* 44:5 (1985)
74. Lemay, A, Maheux, R, Huot, C, Blanchet J, Faure, N: Efficacy of intranasal or subcutaneous luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibition of ovarian function in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 158:233 (1988)
75. Cortes-Prieto, J, Lledo, A, Avila, C, Cortes-Garcia, L, D'acunto, A, Luisi, M, Comaru-Schally, A M, Schally, A V: Long-acting agonists of LH-RH in the treatment of large ovarian endometriomas. *Int J Fertil* 32,4:280 (1987)
76. Gudmundsson, J A, Ljunghall, S, Bergquist, C, Wide, L, Nilius, S J: Increased bone turnover during gonadotropin releasing hormone superagonist-induced

09386141-0831

64-21
68

ovulation inhibition. J Clin Endocrinol Metabol 65,1: 159 (1987)

77. Staingold, K A, Cedars, M, Lu, J K H, Randie, D, Judd, H L, Meldrum D R:
Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone
agonist. Obstet Gynecol 89,3:49 (1987)

09386141-0831

65²⁷
69**Abstract**

This present invention discloses the use of mesoprogesterone, a new class of progesterone receptor modulators (PRMs), for the treatment and prevention of benign hormone dependant gynecological disorders

a) for the treatment of gynecological disorder such as endometriosis, uterine fibroids, postoperative peritoneal adhesions, dysfunctional bleeding (metrorrhagia, menorrhagia) and dysmenorrhea;

b) for the prevention of gynecological disorders such as postoperative, peritoneal adhesions, dysfunctional uterine bleeding (metrorrhagia, menorrhagia) and dysmenorrhea and

c) a method of treatment and prevention of the above mentioned disorders in a female, preferably in a human female, in need of treatment or prevention of one or more of these disorders, with an effective amount of a mesoprogesterone.

Mesoprogesterones are defined as compounds possessing both agonistic and antagonistic activities at the progesterone receptor (PR) in vivo. They stabilize the function of PR at an intermediate level of agonistic and antagonistic. Corresponding functional states cannot be achieved with progestins or antiprogestins.

The daily dose of mesoprogesterone is 0.5 to 100 mg, preferably 5.0 to 50 mg and most preferably 10 to 25 mg.

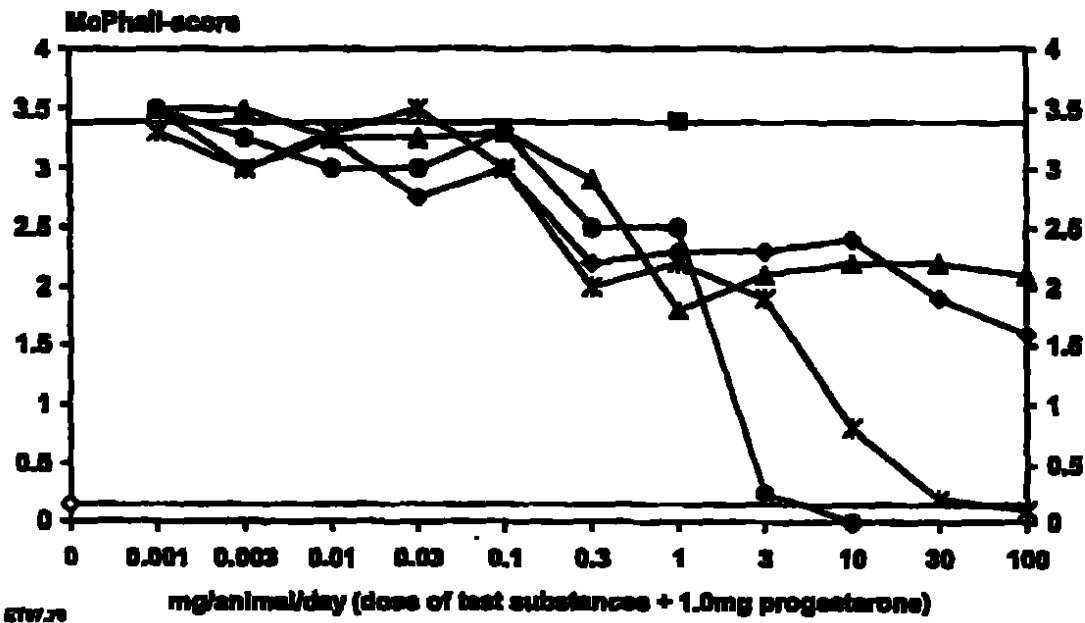
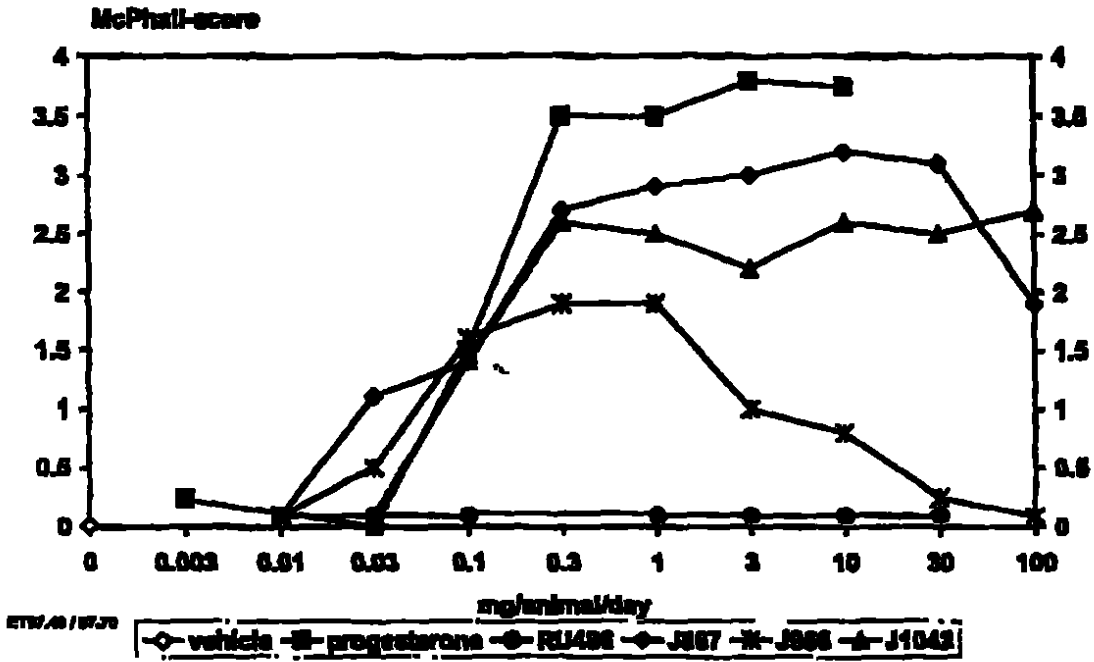
J867, J912, J958 and J1042 are the mesoprogesterones preferred according to the invention.

09386141-0831

6623
20

Figures 1A and 1B

Progesterone-like (above, Fig. 1A) and progesterone antagonistic (below, Fig. 1B) effects of PR-modulators in the uterus of estrogen primed immature rabbits (McPhail test)



11/16
67 24
x 52

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA -

A quien corresponda:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO - OFICINA DE PATENTES Y MARCAS

25 de septiembre del 2000

CERTIFICO QUE ADJUNTA A LA PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE ABAJO IDENTIFICADA QUE REUNIAN LOS REQUISITOS PARA LA ASIGNACIÓN DE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN EN VIRTUD DE 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD: 09/386,141

FECHA DE PRESENTACIÓN: 31 de agosto de 1999

En nombre del COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS.

(Firmado) L. Edelen Certificaciones.

·(La presente certificación se encuentra unida en forma inviolable a sus adjuntos y lleva una oblea dorada que dice): OFICINA DE PATENTES Y MARCAS - ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

(Adjuntos):

6825
2
73

MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.

ARLINGTON COURTHOUSE PLAZA 1; SUITE 1400; 2200 CLARENDON
BOULEVARD; ARLINGTON, VIRGINIA 22201; TELÉFONO (703) 243
6333; CABLE USALAW; TELEX INTERNACIONAL: 64191; FAX: (703)
243 6410

EXPEDIENTE DE ABOGADO SCH-1712

Solicitante(s): Desconocido(s)

Para: MESOPROGESTINAS (MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGES-
TERONA) PARA EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE TRAS-
TORNOS GINECOLÓGICOS BENIGNOS HORMONA-DEPENDIENTES

Comisario de Patentes & Marcas

Washington, DC 20231

PRESENTACION DE SOLICITUD de acuerdo con el art. 1.53 del
C.F.R. 37

Adjuntamos la solicitud de Patente mencionada anteriormente
que incluye:

Nombres de los solicitantes:

Cesionario (cesión no registrada):

Páginas de la solicitud:

Memoria descriptiva	15
Reivindicaciones	2
Resumen	1
Dibujos	1

No se adjunta la declaración.

☐ Corrección preliminar

2669
- 2A

- ☐ Hoja de información
- ☐ Se reivindica el beneficio de acuerdo con el artículo 35 USC 119, respecto de la fecha de solicitud de:
- ☐ Se adjunta una copia certificada del (de los) documento(s) de prioridad.

Atentamente, MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.

Anthony J. Zelano (27,696)

Abogado de los solicitantes

Fecha: 31 de agosto de 1999

7027
I
25

Mesoprogestinas (moduladores de receptores de progesterona) para el tratamiento y la prevención de trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes

La presente invención hace referencia al tratamiento y la prevención de los trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes más importantes, entre otros las condiciones prolíficas tales como la endometriosis, los fibromas uterinos y las adherencias peritoneales postoperatorias y síndromes menstruales, hemorragias disfuncionales (metrorragia, menorragia) y dismenorrea.

Por lo general, estos trastornos son tratados con dosis medias o elevadas de progestina. Este tratamiento, cuya eficacia varía de un caso a otro, genera no obstante efectos colaterales no deseados, tales como alteraciones metabólicas (aumento en las concentraciones de LDL y disminución de las de HDL), cambios en el estado de ánimo y hemorragias.

Hace poco tiempo, se sugirió el uso de antagonistas receptores de progesterona competitivos (antiprogestinas), tales como la onapristona, RU 486 (mifepristona), como un abordaje novedoso para el tratamiento de la endometriosis y la dismenorrea (EP 0 266 303 B1), fibromas uterinos [Yen SSC (1993) Use of antiprogestins in the management of endometriosis and leiomyomata. In Donaldson, M:s, Dorflinger (eds). Clinical application of Mifepristone (RU 486) and ot-

287
26

other antiproggestins. National Academy Press, Washington, DC, páginas 189-209; Kettel L. M., Murphy A.A., Morales A.J. et al., (1996) Treatment of endometriosis with the antiprogesterone mifepristone (RU 486). Fertil Steril 65: 23-28], y trastornos de hemorragia uterina (WO 96/23503).

Una desventaja de las antiprogestinas es que es imposible evitar totalmente que sean mal utilizadas como abortivas.

Endometriosis

La endometriosis es un trastorno crónico que se caracteriza por el crecimiento ectópico del endometrio, es decir, fuera de la cavidad uterina. A pesar de los esfuerzos que se han hecho por determinar la frecuencia con que se presenta la endometriosis y por establecer su tasa de aparición en situaciones clínicas específicas (6,8,9,11), la real incidencia de la endometriosis es desconocida. Las cifras oscilan entre el 5% y el 55%. La enfermedad se caracteriza por una proliferación histológicamente benigna y el funcionamiento de las glándulas y estroma endométricos fuera de su lugar fisiológico.

El ovario es el lugar donde se presenta endometriosis con mayor frecuencia (50-60%). Otras áreas que suelen verse afectadas son: los ligamentos uterosacrales, cul-de-sac, peritoneo uterovesical, septo retrovaginal y los ligamentos uterinos. Pueden encontrarse también lesiones endométricas

2972
37

en órganos tales como el colon sigmoideo, el apéndice, el recto, la vejiga, etc.

La endometriosis debe entenderse como una enfermedad de variada gravedad que se presenta en muchos casos acompañada por infertilidad y una disfunción significativa de dolor pélvico. Los síntomas clínicos de la endometriosis son entre otros la dismenorrea, la dispareunia, el dolor pélvico crónico, la disuria, varios síntomas genitourinarios secundarios a la obstrucción uretral y / o la invasión a la vejiga, defecación dolorosa, presión rectal, urgencia por defecar u obstrucción intestinal, anormalidades hemorrágicas, incluidas la menorragia o la metrorragia, infertilidad, primaria o secundaria, abortos espontáneos recurrentes.

Los síntomas clínicos más importantes son la dismenorrea primaria o adquirida, la dispareunia y el dolor pélvico, en especial durante el período ovulatorio.

Los objetivos principales de la terapia médica de la endometriosis consisten en generar atrofia de las lesiones endometrióticas e inducir un entorno hormonal acíclico mediante el uso de agonistas / antagonistas de GnRH o un tratamiento continuo con progestina. Generalmente, estos tratamientos generan un entorno hipoestrogénico que lleva a la mejoría de la enfermedad.

Las progestinas más comúnmente utilizadas en terapias médicas de la endometriosis son el danazol y la gestrinona.

73 30
70

El danazol es un derivado de la isoxazola de testosterona 17-etinilo con actividad parcialmente androgénica pronunciada. La gestrinona es un derivado de 19-nortestosterona con propiedades gestagénicas y andrógenas potentes. Tiene ciertas ventajas superiores al danazol tales como menor frecuencia de administración, protección anticonceptiva superior y menor influencia en el metabolismo lípido. Se considera que el danazol, la progestina más comúnmente utilizada, suprime la secreción de gonadotropina cíclica, pero cada vez hay más evidencias de que este compuesto presenta un mecanismo de acción múltiple que incluye la inhibición directa del tejido endométrico ectópico. El tratamiento con danazol conlleva fuertes efectos colaterales. El 85% de las mujeres tratadas con danazol sufre de efectos colaterales (67,68) tales como: alteraciones andrógenas y anabólicas (acné y piel grasa, voz más grave, aumento de peso, aumento en las concentraciones de LDL y disminución en las de HDL), otros efectos secundarios como edemas, hipertensión provocada por la actividad parcialmente glucocorticoide y mineralcorticoide del danazol y hemorragias entre menstruaciones.

La supresión pituitaria puede lograrse con agonistas de GnRH y antagonistas de GnRH. En el tratamiento de la endometriosis suelen utilizarse distintos agonistas de GnRH. Este régimen terapéutico genera un entorno acíclico hipoestrogénico profundo sin provocar efectos colaterales esteroideos.

7434
5 29

Los análogos de GnRH son efectivos en el tratamiento de la endometriosis. Los efectos subjetivos y objetivos de este tratamiento pueden compararse o hasta considerarse mejores que los del danazol (72-77). Las señales y síntomas provocados por la falta de estrógeno (accesos de calor repentinos, alteraciones psíquicas, dolores de cabeza, cansancio, etc.) son los efectos colaterales más importantes. Además, la terapia con análogos de GnRH puede provocar osteoporosis (76,77). La posibilidad de que se produzca una pérdida ósea acelerada durante la supresión ovárica inducida por análogos de GnRH es la principal preocupación de las terapias efectivas contra la endometriosis.

Mientras tanto, se han buscado muchos otros regímenes para sustituir la supresión de estrógeno durante el tratamiento con GnRH por medio de un SERM, tal como el raloxifeno (SAG: WO 97/27863; Eli Lilly).

Menorragia

La menorragia puede definirse como una hemorragia menstrual de >80 ml por período, un síndrome de origen desconocido que constituye uno de los problemas ginecológicos más comunes. El 60% de las mujeres a las que se diagnostica menorragia deberán ser sometidas a una histerectomía dentro de los cinco años. El tratamiento médico actual es insatisfactorio. La droga más comúnmente recetada para llevar a cabo un tratamiento severo durante la menstruación es la noretis-

3275
8075

terona (~40%), seguida de la droga antiinflamatoria no esteroide (NSAID), ácido mefenámico (~30%) y la droga antifibrinolítica ácido tranexámico (5%) (Intercontinental Medical Statistics 1994). El último compuesto parece ser el más efectivo en las mujeres con menorragia ovulatoria (45% de reducción en la pérdida de sangre) luego de una administración severa durante la hemorragia. Hace poco tiempo, se presentó el sistema intrauterino levonorgestrel (Mirena) para prevenir la menorragia. Un estudio reciente demostró que tanto el sistema intrauterino levonorgestrel (Mirena) como la noretisterona oral administrada en una dosis de 5 mg tres veces al día desde el día 5 al 26 del ciclo durante tres ciclos constituye un tratamiento efectivo (prevención) de la menorragia pues permite una reducción a límites normales. No obstante, ambos regímenes de tratamiento presentaron un alto nivel de hemorragias intermenstruales (50% de las mujeres tratadas con Mirena y 36% con noretisterona) (Irvine y otros, 1998).

Dismenorrea

La dismenorrea es provocada por contracciones uterinas dolorosas. Las mujeres que lo padecen sufren de un mayor reposo intrauterino y presiones pico en comparación con los controles normales. Aun no se conoce cuál es el mecanismo exacto del dolor en la dismenorrea. La dismenorrea es provocada muy probablemente por un aumento en las contracciones

33
81

uterinas y el tono basal y por la vasoconstricción de las arterias espirales durante la menstruación (Pickels y otros, 1965; Caspo y otros, 1977). Por lo tanto, prevenir las contracciones uterinas y la vasoconstricción de los vasos sanguíneos uterinos aliviaría el dolor perimenstrual. La dismenorrea puede clasificarse como primaria o secundaria (Dawood 1985; 1990). En la dismenorrea primaria se presentan calambres menstruales dolorosos, pero no hay ninguna patología pélvica visible que de cuenta de ellos. En la dismenorrea secundaria, no obstante, existe una patología pélvica visible (por ejemplo, la endometriosis) que provoca los calambres menstruales dolorosos.

La dismenorrea primaria es una de las causas de queja más frecuentes y afecta al 50% de las mujeres en la pospubertad (Dawood 1985; 1990). Con la disponibilidad de anticonceptivos orales y NSAID, que alivian la dismenorrea primaria en forma efectiva, la tasa de frecuencia puede ser algo menor. El diez por ciento de las mujeres que sufren de dismenorrea primaria tiene dolores severos que las obligan a permanecer inactivas durante 1 a 3 días, lo que conlleva ausentismo de los lugares de trabajo (Svennerud, 1959) y en consecuencia, pérdidas económicas (Dawood 1985). Por lo tanto, la dismenorrea es un problema médico y económico significativo y un mejor tratamiento (más simple y rápido) podría reducir la carga que esta enfermedad significa para mu-

39
77
82

jeres y la sociedad.

La dismenorrea primaria parece ser una enfermedad de entidad individual, en tanto la dismenorrea secundaria puede ser provocada por una multiplicidad de trastornos, entre otros la endometriosis y los fibromas uterinos. Por lo general, el tratamiento para la dismenorrea primaria es la medicación y para la secundaria suele ser necesario recurrir a terapias quirúrgicas para resolver las patologías subyacentes (a excepción de la dismenorrea secundaria provocada por la presencia de DIU y endometriosis). La dismenorrea primaria es más frecuente en mujeres jóvenes durante la adolescencia y disminuye hacia los treinta años de edad (Widholm, 1979). La dismenorrea primaria puede diagnosticarse sobre la base de la historia médica y las características físicas, exámenes físicos y ultrasonido transvaginal para descartar anomalías uterinas (Dawood, 1990).

Comúnmente, se utilizan ACO y NSAID combinados para prevenir o tratar los dolores perimenstruales. Ambas medicaciones son efectivas en el 80-90% de las mujeres con dismenorrea primaria (Dawood, 1990). No obstante, el 10-20% de las mujeres con dismenorrea primaria severa es resistente a todos los tratamientos. En Alemania, el ibuprofeno (Urem^R, Gynofug^R) es el NSAID más común en la dismenorrea. No obstante, no todas las mujeres que sufren de dismenorrea primaria desean tomar ACO o pueden tolerar el tratamiento de

358
83

NSAID. Esto es lo que suele ocurrir con niñas de entre 13 y 16 años de edad. Las terapia médicas alternativas utilizan drogas tocolíticas, tales como bloqueadores del conducto de calcio (Sanad y otros, 1979) o betamiméticos (Dawood, 1990). Estos suprimen las contracciones uterinas pero no han sido aceptados entre los pacientes, ginecólogos y médicos en general a mayor escala. Lo mismo es aplicable al IUS liberador de progesterona.

La estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS) ha demostrado efectividad en sólo el 30% de las mujeres con dismenorrea severa (Lundberg y otros, 1985).

Por lo tanto, es ampliamente necesario contar con estrategias más tolerables y / o más aceptadas para tratar las dolencias antes mencionadas.

La presente invención descubre el uso de mesoprogestinas, una nueva clase de moduladores de receptores de progesterona (PRM), para el tratamiento y la prevención de trastornos ginecológicos benignos dependientes de hormonas.

Un aspecto de la invención es el uso de mesoprogestinas para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de trastornos ginecológicos tales como la endometriosis, los fibromas uterinos, las adherencias peritoneales postoperatorias, la hemorragia disfuncional (metrorragia, menorragia) y la dismenorrea.

Otro aspecto de la invención es el uso de mesoprogesti-

10 36 84 70

nas para la fabricación de medicamentos para la prevención de trastornos tales como adherencias peritoneales postoperatorias, hemorragia uterino disfuncional (metrorragia, menorragia) y dismenorrea.

Otro aspecto de la presente invención hace referencia al tratamiento y la prevención de los trastornos antes mencionados en una mujer, preferentemente humana, que necesite un tratamiento o prevención de uno o más de estos trastornos con una cantidad efectiva de una mesoprogestina.

Aun otro aspecto de la presente invención es el uso de una dosis diaria de 0,5 a 100 mg de mesoprogestina para el tratamiento de las condiciones antes mencionadas.

Aun más preferible es una dosis diaria de 5,0 a 50 mg de mesoprogestina y más preferible es una dosis diaria de 10 a 25 mg de una mesoprogestina.

Como mesoprogestinas i.a. compuestos descubiertos en DE 43 32 283 y en DE 43 32 284 son adecuados a los fines de la invención.

Como mesoprogestinas se prefieren los compuestos J867, J912, J900, J914 y J956 [J867[4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-oxima] y J912[4-[17 β -Hidroxí-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-oxima] (ambos DE 43 32 283) y J900[4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)- [O-(etoxi)carbonil]oxima], J914[4-

11-3300
8500

[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)- (O-acetilo)oxima] y J956[4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)- [O-(etilamino)carbonil]oxima] (todos DE 43 32 284) y J1042[4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)- [O-(etiltio)carbonil]oxima (Solicitud de patente alemana 198 09 845.6)] para el tratamiento y la prevención de las condiciones antes mencionadas tanto como el componente de mesoprogesterina en las composiciones farmacéuticas y combinaciones mencionadas a partir de allí que pueden utilizarse también para el tratamiento y la prevención de las condiciones antes mencionadas.

J 867 se describe en DE 43 32 283 y J 900 y 914 se describen en DE 43 32 284 tanto como en las solicitudes de patente correspondientes como compuestos que disponen de actividad antiprogesteragénica y en comparación con RU 486 tienen una actividad antiglucocorticoide marcadamente reducida. Por otra parte, estos compuestos, según se menciona, disponen de propiedades antiestrogénicas (indirectas) que se ven reflejadas por un peso uterino reducido en conejillos de Indias cíclicos.

Estos efectos deberían ser prometedores de ejercer una influencia particularmente favorable en tejidos patológicamente modificados en los que los estrógenos estimulan el crecimiento (focos endometrióticos miomas, etc.) pero no se

33
2681

dice en forma expresa que los compuestos descritos deberían ser adecuados en estas indicaciones. Además, las solicitudes mencionadas no mencionan absolutamente nada acerca del uso de una dosis activa para tratar las condiciones mencionadas. No se menciona tampoco ninguna clase de actividad progestagénica de los compuestos descubiertos.

De acuerdo con la invención, las mesoprogestinas se definen como compuestos que poseen actividad tanto agonística como antagonística en el receptor de progesterona (PR) in vivo.

Como progestinas y antiprogestinas, las mesoprogestinas muestran una alta afinidad de ligazón a PR. No obstante, las mesoprogestinas exhiben propiedades farmacodinámicas diferentes en comparación con las progestinas o las antiprogestinas. La presencia de actividad agonística de progesterona en las mesoprogestinas medida en pruebas biológicas comúnmente utilizadas in vivo representa la propiedad clave de esta nueva clase de MRP. Esta actividad permanece, sin embargo, debajo de la de la progesterona en la meseta de la curva de respuesta a la dosis. Las mesoprogestinas no logran mantener el embarazo en roedores preñados ovariectomizados como ratones y ratas.

En el bioensayo clásico, la prueba de McPhail, que evalúa los efectos progestagénicos y antiprogestagénicos en conejos (Seyle H., Textbook of Endocrinology, 1947, páginas

345-346), la progesterona produce un resultado máximo de McPhail de 4 (por definición). El tratamiento con una mesoprogestina en ausencia de progesterona lleva, no obstante, a un resultado de McPhail superior al de cualquier dosis de RU 486, es decir, superior a 0,5-1,0, preferentemente 2,0-3,0, pero a un resultado distintivamente inferior a 4 en la meseta de la curva de respuesta a la dosis en las dosis clínicamente relevantes (es decir, 0,01 mg-30 mg/conejo).

La capacidad de las mesoprogestinas para antagonizar la función de la progesterona se prueba también en la prueba de McPhail mediante una dosis de progesterona que induce un resultado de McPhail que varía entre 3 y 4. La mesoprogestina inhibe el efecto de la progesterona hasta un grado significativo, pero la inhibición máxima está por debajo de la que puede inducirse con RU 486 u otras antiprogestinas puras (por ejemplo, la onapristona).

Por lo tanto, las mesoprogestinas estabilizan la función de PR en un nivel de actividad intermedio, lo que proporciona la argumentación para las nuevas aplicaciones clínicas en la terapia ginecológica. Las progestinas o las antiprogestinas no permiten alcanzar estados funcionales correspondientes.

Resultados farmacológicos que demuestran la utilidad de las mesoprogestinas según las indicaciones.

Las propiedades antagonísticas y agonísticas de PR de

14 40 83

las mesoprogestinas fueron evaluadas en conejos preparados con estrógenos en la prueba de McPhail de acuerdo con Seyle (Textbook of Endocrinology, 1947, páginas 345-346).

A) Evaluación de las propiedades agonísticas de RP de las mesoprogestinas en conejos (Figura 1 A).

Se evaluó la actividad progestagénica de J867, J956, J1042 y RU 486 (escala de dosis: 0,003-100 mg/conejo) en conejos jóvenes preparados con estradiol luego de 4 días de tratamiento subcutáneo (s.c.) en ausencia de progesterona. El efecto progestagénico de las mesoprogestinas se observó en dosis iguales o superiores a 0,03 mg / conejo. La progesterona indujo transformación endométrica en dosis iguales o superiores a 0,1 mg y alcanzó un efecto máximo de 1 mg / conejo (resultado de McPhail aproximado: 4). Ninguna de las mesoprogestinas testeadas (J 1042, J 867, J 956) alcanzó el efecto máximo de la progesterona. J 956 demostró una respuesta bifásica en esta prueba con un efecto máximo de resultado de McPhail de 1,5 a 0,3-1 mg / conejo.

B) Evaluación de las propiedades antagonísticas de RP de las mesoprogestinas en conejos (Figura 1B).

De la misma manera, la actividad antiprogestagénica de J867, J956, J1042 y RU486 (escala de dosis: 0,001-100 mg / conejo) fue evaluada en conejos jóvenes preparados con estradiol luego de 4 días de tratamiento subcutáneo (s.c.) en presencia de progesterona (1 mg/conejo s.c.). El primer

4761
15 89

efecto antiprogestagénico de las mesoprogestinas y RU 486 se observó con una dosis de 0,3-1mg mg/conejo (índice de McPhail 0 = sin transformación; 4 = transformación completa). La actividad antiprogestagénica de las mesoprogestinas en dosis superiores clínicamente relevantes (es decir, 3-30 mg / conejo) fue inferior a la de RU 486.

En el modelo de conejillos de Indias que permite lograr una buena predicción de los efectos en humanos con respecto a la actividad abortiva (Elger W, Beier S., Chwalisz K, Fahnrich M, Hasan SH, Henderson D, Neef G, Rohde R (1986); Studies on the mechanism of action of progesterone antagonists. J Steroid Biochem 25: 835-845) las mesoprogestinas J 867, J 912, J 956, J 1042 llevan hasta 100 mg/kg/día a una tasa de aborto máxima del 20%.

La presencia de actividad agonística en el receptor de progesterona resulta beneficiosa respecto de la protección endométrica, es decir, la prevención de la hiperplasia endométrica debido al efecto sin oposición del estrógeno en el endometrio. Con anterioridad se describieron signos de hiperestimulación endométrica luego de un tratamiento prolongado de endometriosis con RU 486 (Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ y otros (1995) Endometrial effects of long-term, low-dose administration of RU 486, Fertil. Steril. 63: 761-766).

Formas de aplicación de las mesoprogestinas a los pro-

4785
16 90

positos de esta invención:

- Escala de dosis oral: 0,5 mg/día-100 mg/día
- Intramuscular 0,1 mg-50 mg/día
- Intrauterino (IUS), intravaginal (gel, tampón)

Formulación galénica:

Convencionalmente, por ejemplo como lo describen las solicitudes de patentes básicas para los compuestos J867, J912, J956 (DE 43 32 283 y DE 43 32 284).

Combinaciones de las mesoprogestinas de acuerdo con la invención con otros compuestos farmacológicamente activos:

Endometriosis y fibromas uterinos:

- Agonistas / antagonistas de GnRH más mesoprogestina en forma secuencial (2-3 meses de agonista / antagonista de GnRH seguido de una mesoprogestina durante 3-6 meses para mantener el efecto terapéutico.
- Uso combinado de agonista / antagonista de GnRH durante 3-6 meses con una mesoprogestina con el objeto de disminuir los efectos colaterales inducidos por GnRH (golpes de calor, osteoporosis).
- El agonista / antagonista de GnRH con los fines antes mencionados se selecciona del grupo que consiste en leuprorelina (US 4.005.063), cetrorelix (EP 0.299.402 B1), antida WO A 89/01944), buserelina (GB 1.523.623), ramorelix (EP 0.541.791 A), zoladex (US 4.100.274, éster etilo 2-(4-acetilaminofenil)-4,7-dihidro-7-(2-meto-

436
12 91

xibenzilo)-3-(N-metilo-N-benzilaminometilo)-4-oxotieno[2,3-b]-piridina-5-ácido carbónico (WO-A 95/28405), 5-benzoflo-7-(2,6-difluorobenzilo)-4,7-dihidro-3-(N-metilo-N-benzilaminometilo)-2-(4-propionilamidofenilo)-4-oxotieno[2,3-b]-piridina y Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-Pro-D-Ala-NH₂ (WO-A 92/20711).

Hemorragia disfuncional:

- Combinación con inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, ácido mefenámico, aspirina)
- Combinación con donantes NO (por ejemplo, nitroglicerina)
- Combinación con un agente antifibrinolítico (por ejemplo, ácido tranexámico).

Regímenes de aplicación utilizados para diferentes indicaciones:

Endometriosis y fibromas uterinos

- Ver lo anterior en combinaciones

Tratamiento del hemorragia uterino disfuncional:

- Desde la aparición del hemorragia hasta que cesa.

Prevención del hemorragia uterino disfuncional:

- d1 hasta la finalización del tercer mes todos los días (duración de 28 a 60 días)

Tratamiento de la dismenorrea:

- d1 hasta que cesan los síntomas

Prevención de la dismenorrea:

44
28 92
87

- desde 3 días hasta 28 días antes de que comience la menstruación

Ejemplos:

1. Tratamiento severo de una hemorragia disfuncional con una mesoprogestina

Las mujeres que presentan menorragia u otra forma de hemorragia disfuncional son tratadas durante 1 a 10 días con 5-100 mg de J867 hasta que cesa el tratamiento.

2. Prevención de la hemorragia disfuncional con una mesoprogestina

Las mujeres que sufren de menorragia u otra forma de hemorragia disfuncional son tratadas con 0,5-25 mg de J867 desde el primer día de hemorragia durante 21 a 60 días.

3. Tratamiento de la endometriosis

Las mujeres que sufren de endometriosis son tratadas durante 3 a 6 meses con 5-50 mg de J867. Se observó una disminución en el dolor pélvico durante el tratamiento.

4. Tratamiento secuencial de la endometriosis con un agonista de LHRH y J867.

Las mujeres que sufren de endometriosis son tratadas durante 2 a 3 meses con un agonista de LHRH como Lupron, por ejemplo. Al finalizar la terapia con el agonista de LHRH las mujeres son sometidas a un tratamiento durante los siguientes 3 a 6 meses con J867 con el fin de evitar la osteoporosis provocada por el tratamiento prolongado con LHRH.

Durante el tratamiento con 5-50 mg de J867, se mantienen los efectos terapéuticos del agonista de LHRH. El tratamiento con J867 no provoca insuficiencia de estrógenos dado que los niveles de estradiol del plasma están al nivel de la fase folicular.

5. Tratamiento de los fibromas uterinos

Las mujeres con endometriosis son tratadas durante 3 a 6 meses con 5-50 mg de J867. Se observó una disminución del dolor pélvico durante el tratamiento.

89 46
20 94

REIVINDICACIONES

1. El uso de una cantidad efectiva de una mesoprogestina para el tratamiento de trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes.
2. El uso tal como se indica en la Reivindicación 1, donde el trastorno ginecológico es: endometriosis, fibromas uterinos, adherencias peritoneales postoperatorias, hemorragias disfuncionales (metrorragia, menorragia) y dismenorrea.
3. El uso de una cantidad efectiva de una mesoprogestina para la prevención de trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes.
4. El uso tal como se indica en la Reivindicación 3 donde el trastorno ginecológico es : adherencias peritoneales postoperatorias, hemorragia uterina disfuncional (metrorragia, menorragia) y dismenorrea.
5. El uso tal como se indica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, donde la dosis diaria de mesoprogestina es 0,5 a 100 mg.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la dosis diaria de mesoprogestina es 5,0 a 50 mg.
7. El uso tal como se indica en la reivindicación 6, donde la dosis diaria es de 10 a 25 mg.
8. El uso de J867, J912, J956 y J1042 tal como se indica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 7.
9. Composición farmacéutica que contiene un análogo o

4790
21 95

un antagonista de GnRH y en forma secuencial a la misma una mesoproggestina.

10. La composición farmacéutica que se indica en la reivindicación 9 para el tratamiento de endometriosis y fibromas uterinos.

11. La composición farmacéutica que se indica en las reivindicaciones 9 o 10, donde el análogo o antagonista de GnRH se selecciona del grupo que consiste en leuprorelina, cetrorelix, antida, buserelina, ramorelix, zoladex, éster etilo 2-(4-acetilaminofenil)-4,7-dihidro-7-(2-metoxibenzi-lo)-3-(N-metilo-N-benzilaminometilo)-4-oxotieno[2,3-b]-piridina-5-ácido carbónico (WO-A 95/28405), 5-benzofilo-7-(2,6-difluorobenzilo)-4,7-dihidro-3-(N-metilo-N-benzilaminometilo)-2-(4-propionilamidofenilo)-4-oxotieno[2,3-b]-piridina y Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys (Mor) -Pro-D-Ala-NH₂ y la mesoproggestina se selecciona del grupo conformado por J867, J912, J956 y J1042.

22-48
96 91

Bibliografia

- Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK (1995) Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. Br. J Obstet Gynecol 102:401-406
- Bonnar J, Sheppard B1 (1996) Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid and tranexamic acid. BMJ 313:579-582
- Intercontinental Medical Statistics Ltd. London:IMS, 1994
- Chwalisz K., Buhimschi I., Garfield R.E. (1996) Role of nitric oxide in obstetrics. Prenat Neonat Med 1,: 292-329.
- Dawood MY (1984) Ibuprofen and dysmenorrhea. Am J Med 77: 87
- Dawood MY (1985) Etiology and treatment of dysmenorrhoea Semin Reprod Endocrinol 3:283
- Dawood MY (1990) Dysmenorrhoea Clin Obstet Gynaecol 33:168
- Dawood MY (1985) Overall approach to managing dysmenorrhoea. In Dawood MY, McGuire JL Demers LM, eds. Premenstrual syndrome and dysmenorrhoea. Baltimore: Urban Schwarzenberg, página: 177
- Lundberg T, Bondesson L, Lundstrom V (1985) Relief of primary dysmenorrhoea by transcutaneous electrical nerves stimulation. Acta Obstet Gynaecol Scand 64:491
- Pittrof R, Lees C, Thompscin C, Martin JF, Campbell S (1996) Glyceryl trinitrate patches reduce pain in women with severe dysmenorrhoea. Brit Med J 312:884

23 48 92 97

6. Williams, T , Pratt, J H: Endometriosis in 1000 consecutive celiotomies: medicine and management. Am J Obstet Gynecol 129:245 (1977)
8. Redwine D B: The distribution of endometriosis in the pelvis by age groups and fertility. Fertil Steril 47:173 (1987)
9. Houston D E: Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. Epidemiol Rev 6:167 (1984)
11. Chartman, D L, M D: Modern diagnosis of endometriosis state of the art. J Reproduct Med 33,11:861 (1988)
67. Dmowski, W P: Endocrine properties and clinical application of danazol. Fertil Steril 31:237 (1979)
68. Buttram, V C, Reiter, R C, Ward, S: Treatment of endometriosis with danazol: report of a 6-year prospective study. Fertil Steril 43: 3 (1985)
72. Rose, G L, Dowsett, M, Mudge, J E, White, J O, Jeffcoate, S L: 266. The inhibitory effects of danazol, danazol metabolites, gestrinone and testosterone on the growth of human endometrial cells in vitro, item
73. Schriock, E, Monroe, S E, Henzi, M, Jaffe, R B: Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotropin-releasing hormone (nafarelin). Fertil and Steril 44:5 (1985)
74. Lemay, A, Maheux, R, Ht'jot, C, Blanchet J, Faure, N: Efficacy of intranasal or subcutaneous luteinizing hormone-

24-50
98 93

releasing hormone agonist inhibition of ovarian function in the treatment of endometriosis. Am J Obstet Gynecol 158:233 (1988)

75. Cortes-Prieto, J, Lledo, A, Avila, C, Cortes-Garcia, L, D'acunto, A, Luisi, M, Comaru-Schally, A M, Schally, A V: Long-acting agonists of LH-RH in the treatment of large ovarian endometriomas. Int J Fertil 32,4:290 (1987).

76. Dudmundsson, JA, Ljunghall, S, Bergquist, C, Wide, L, Nillius, SJ: Increased bone turnover during gonadotropin releasing hormone superagonist-induced ovulation inhibition. J Clin Endocrinol Metabol 65,1:159 (1987).

77. Steingold, KA, Cedars, M, Lu, JKH, Randle, D, Judd, H L, Meldrum D R: Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. Obstet Gynecol 69, 3:49.

Resumen

La presente invención descubre el uso de mesoprogestinas, una nueva clase de moduladores de receptor de progesterona (MRP), para el tratamiento y la prevención de trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes:

- a) para el tratamiento de trastornos ginecológicos tales como la endometriosis, los fibromas uterinos, las adherencias peritoneales postoperatorias, la hemorragia disfuncional (metrorragia, menorragia) y la dismenorrea;
- b) para prevenir trastornos ginecológicos tales como las adherencias peritoneales postoperatorias, hemorragia uterina disfuncional (metrorragia, menorragia) y dismenorrea y
- c) un método para tratar y prevenir los trastornos antes mencionados en una hembra, preferentemente una hembra humana, que necesite tratamiento o prevención de uno o más de los mencionados trastornos con una cantidad efectiva de mesoprogestina.

Las mesoprogestinas se definen como compuestos que disponen de actividad tanto agonística como antagonística en el receptor de progesterona (RP) in vivo. Estabilizan la función de PR en un nivel intermedio entre agonístico y antagonístico. Las progestinas y las antiprogestinas no permiten lograr los mismo estados funcionales.

La dosis diaria de mesoprogestina es de 0,5 a 100 mg, prefe-

95-52
26-100

rentemente de 5,0 a 50 mg y más preferentemente de 10 a 25 mg.

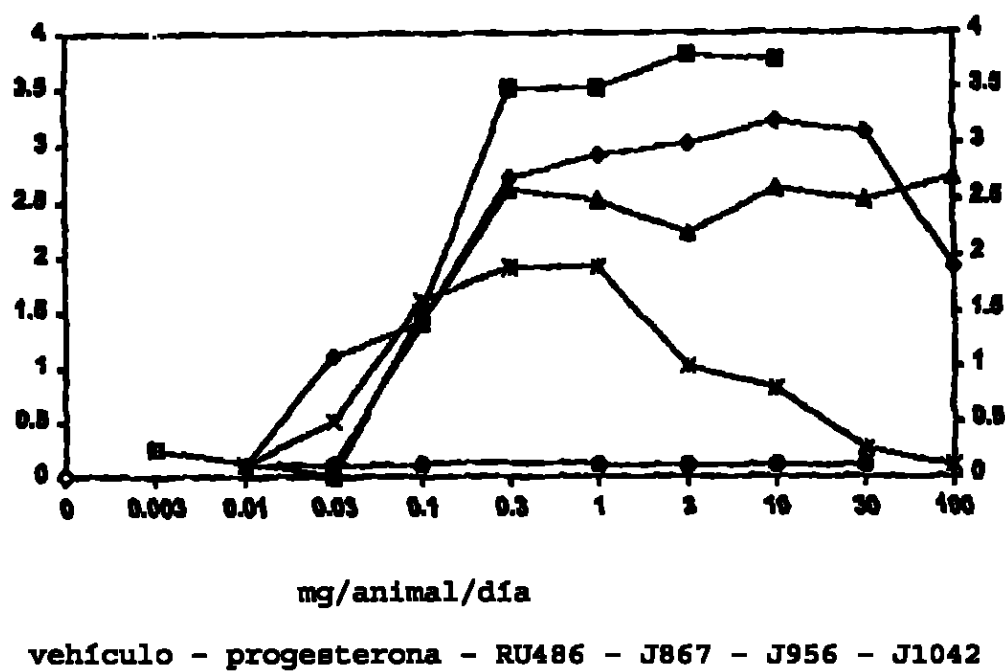
J867, J912, J956 y J1042 son las mesoprogestinas preferidas de acuerdo con la invención.

83/6
101

Figuras 1A y 1B

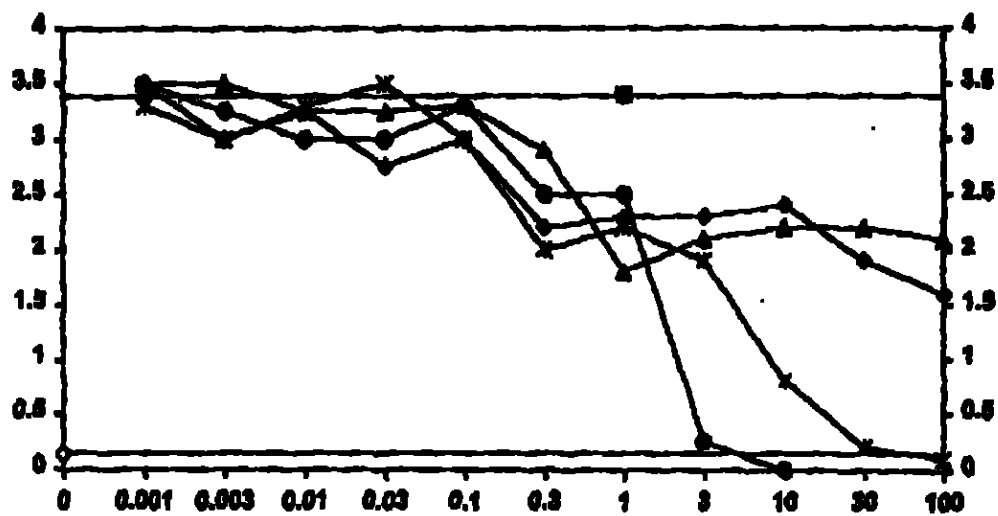
Efectos tipo progesterona (arriba, Figura 1A) y antagónicos de progesterona (debajo, Figura 1B) de los moduladores de RP en el útero de conejos inmaduros preparados con estrógeno (prueba de McPhail).

Resultado de McPhail



5497
102
38

Resultado de McPhail



mg/animal/día (dosis de sustancias de prueba + 1,0 mg de progesterona).

11/15/67

9855
SCH-1712 103

WHEREAS the below named inventor (if only one inventor is named below) or inventors (if plural inventors are named below) hereinafter referred to as the ASSIGNOR invented a certain improvement relating to

MESOPROGESTINS (PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS) FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF BENIGN HORMONE DEPENDENT GYNECOLOGICAL DISORDERS

- ☐ for which an application for Letters Patent to be filed in the United States Patent and Trademark Office was executed on even date.
- ☒ for which U.S. Application Serial No. 09/386,141 for Letters Patent was filed in the U.S. Patent and Trademark Office on August 31, 1999
- ☐ for which an International Application was filed on _____ at _____, designating the United States.

AND WHEREAS Behring-Werkzeuggesellschaft Jenapharm GmbH & Co. KG
Martin, Germany Jena, Germany

hereinafter referred to as the ASSIGNOR, is desirous of securing the entire right, title, and interest in and to said invention and application, including any and all divisions and continuations thereof, and any and all Letters Patent which may be granted thereon, including any and all renewals, extensions, continuations and continuations thereof.

NOW, WITNESSETH that for good and valuable consideration, the receipt whereof is hereby acknowledged, ASSIGNOR hereby assigns, sells, and transfers to ASSIGNEE, its assigns and legal representatives, the entire and exclusive right, title and interest in and to said invention and application, including any and all divisions and continuations thereof, and any and all Letters Patent which may be granted thereon, including any and all renewals, extensions, continuations and continuations thereof, and in and to any and all priority under convention rights or benefits accruing or to accrue with respect to the filing or securing of patents in the United States and/or any countries foreign thereto, SAID ASSIGNEE, its assigns and legal representatives to have, hold, exercise, and enjoy said invention and application, including any and all divisions and continuations thereof, and any and all Letters Patent which may be granted thereon, including any and all renewals, extensions, continuations and continuations thereof, with all the rights, powers, privileges and advantages in any-wise arising from or appurtenant thereto, for and during the term or terms of any and all such Letters Patent when granted, including any and all renewals, extensions, continuations and continuations thereof, for the use and benefit of ASSIGNEE and its assigns and legal representatives, in as simple and beneficial a manner in all letters and purposes as the ASSIGNOR might or could have held and enjoyed the same, if the assignment had not been made.

AND ASSIGNEE hereby agrees to execute all papers that may be necessary to file applications in the United States and foreign countries for said invention and to assign the same to said ASSIGNEE, its assigns and legal representatives and to execute any other papers that may be needed in connection with filing said applications and securing Letters Patent thereon.

AND ASSIGNEE authorized and requests the Commissioner of Patents and Trademarks to issue a Letters Patent on said application, and on any and all divisions and continuations thereof, to ASSIGNEE, its assigns and legal representatives, in accordance herewith.

The undersigned hereby grants the law firm of Miller, White, Ziemer & Associates, P.C. the power to insert in this assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent and Trademark Office for recording of this document.

IN TESTIMONY WHEREOF this assignment is executed by ASSIGNOR.

201	FULL NAME OF SOLE OR FIRST NAMED INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
	Kristof CHWALISZ	<i>Kristof Chwalisz</i>	6.11.99
202	FULL NAME OF SECOND JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
	Walter ELGER	<i>Walter Elger</i>	15. Dec. 99
203	FULL NAME OF THIRD JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
	Gerd SCHUBERT	<i>Gerd Schubert</i>	06. 7. 99
204	FULL NAME OF FOURTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
205	FULL NAME OF FIFTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
206	FULL NAME OF SIXTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
207	FULL NAME OF SEVENTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
208	FULL NAME OF EIGHTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
209	FULL NAME OF NINTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
210	FULL NAME OF TENTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
211	FULL NAME OF ELEVENTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
212	FULL NAME OF TWELFTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE

99 86
104

CESION

SCH-1712

CONSIDERANDO QUE los inventores mencionados abajo, de aquí en adelante llamados CEDENTES, inventaron cierto mejoramiento referente a

MESOPROGESTINAS (MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA)

PARA EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCION DE TRASTORNOS

GINECOLOGICOS BENIGNOS HORMONA-DEPENDIENTES

para el cual se presentó el día 31 de Agosto de 1999 ante la Oficina de Marcas y Patentes de los E.U. la solicitud de patente de privilegio serie No. 09/386,141.

Y CONSIDERANDO QUE la compañía Jenapharm GmbH & Co. KG domiciliada en Jena, Alemania, de aquí en adelante llamada CESIONARIA, desea adquirir el entero derecho, título e interés en y sobre dicha invención y solicitud, incluyendo todas y cada una de las divisiones y continuaciones de ella, y todas y cada una de las patentes de privilegio que sean otorgadas para ella, incluyendo todas y cada una de sus renovaciones, re-expediciones, re-exámenes y prolongaciones.

ENTONCES SEPASE que por una remuneración buena y valiosa, cuyo recibo se acusa mediante la presente, los CEDENTES ceden, venden y transfieren a la CESIONARIA, a sus asignatarios y a sus representantes legales, el entero y exclusivo derecho, título e interés en y sobre la invención y la solicitud mencionadas, incluyendo todas y cada una de sus divisiones y continuaciones, y todas y cada una de las patentes de privilegio que sean otorgadas para ella, incluyendo todas y cada una de sus renovaciones, re-expediciones, re-exámenes y prolongaciones, y en y sobre todos y cada uno de los derechos de prioridad y/o de convención o beneficios que le correspondan respecto al registro o al aseguramiento de patentes en los Estados Unidos y/o en los países extranjeros, para que la mencionada CESIONARIA, sus asignatarios y representantes legales tengan, posean y disfruten dicha invención y solicitud, incluyendo todas y cada una de sus di-

100-57
105

visiones y continuaciones, y todas y cada una de las patentes de privilegio que sean otorgadas para ella, incluyendo todas y cada una de sus renovaciones, re-expediciones, re-exámenes y prolongaciones, con todos los derechos, poderes, privilegios y ventajas que surjan o hagan parte de ella, por y durante el período o períodos de todas y cada una de dichas patentes de privilegio cuando sean otorgadas, incluyendo todas y cada una de sus renovaciones, re-expediciones, re-exámenes y prolongaciones, para el uso y beneficio de la CESIONARIA, de sus asignatarios y representantes legales, de una manera amplia y beneficiosa para todos los propósitos que los CEDENTES podrían tener y disfrutar si esta cesión no se hubiera efectuado.

Y LOS CEDENTES acuerdan ejecutar todos los documentos que sean necesarios para presentar solicitudes de patente en los Estados Unidos y en los países extranjeros y cederlas a la mencionada CESIONARIA, a sus asignatarios y representantes legales, y ejecutar todos los demás documentos que puedan ser necesarios para presentar dichas solicitudes y asegurar las correspondientes patentes de privilegio.

Y LOS CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes y Marcas para que expida una patente de privilegio sobre la mencionada solicitud, y sobre todas y cada una de sus divisiones y continuaciones, a nombre de la CESIONARIA, de sus asignatarios y representantes legales, de acuerdo con la presente.

Los suscritos otorgan a la compañía de abogados Miller, White, Zelano & Branigan poder para incluir en esta cesión toda identificación adicional que sea necesaria o deseable para cumplir con las normas de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos para el registro de este documento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL los CEDENTES ejecutan esta cesión

Kristof CHWALISZ (firma), 6.12.1999

Walter ELGER (firma), 13.12.1999

Gerd SCHUBERT (firma), 06.12.1999

CESION DE PRIORIDAD

Priority Assignment

El/los abajo firmado
The undersigned

- 1) Dr. Walter Elger
- 2) Dr. Kristof Chwalisz
- 3) Dr. Gerd Schuberg

residente/s en
residing at

- 1) Schorlemer Allee 12B, Berlin
- 2) Lobber Steig 7a, Berlin
- 3) Käthe-Kollwitz-strasse 13, Jena
Rep. Fed. de Alemania

quien/es ha/n solicitado en
who has/have filed in

Los Estados Unidos de América

la solicitud de patente
patent application No.

Nº 09/386,141

presentada el
on

31 de agosto de 1999

denominada
entitled

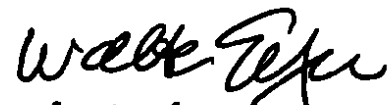
Mesoprogestinas (moduladores de receptores de proges-
terona) para el tratamiento y la prevención de trastornos
ginecológicos benignos hormona-dependientes.

por medio de la presente, cede su Interés en el Invento como para
hereby assign/s his/their title and interest onto the invention
COLOMBIA se refiere, y autoriza a
regarding COLOMBIA, and authorize/s

JENAPHARM GMBH & CO. KG

para que solicite a su propio nombre en COLOMBIA una patente bajo la
to apply for a patent in his/their own name in COLOMBIA, under the
Convención Internacional de París.
Paris International Convention.

Dado y firmado en agosto, 29 de 2000
Given and signed in

- 1) 
- 3) 

2) 

UR-Nr. 694 / 2000

State of Thüringen)
SS
City of J e n a)

Freistaat Thüringen)
SS
Stadt J e n a)

On the 19th day of September , 2000 personally
appeared before me at Jenapharm GmbH &
Co. KG in 07745 JENA , Otto-Schott-Str. 15

Am 19. September des Jahres 2000 erschien vor
mir in den Geschäftsräumen der Jenapharm
GmbH & Co. KG in 07745 Jena, Otto-Schott-Str.15

1. Herr Dr. Gerd SCHUBERT ,
geb. am : 28. 08. 1941 ,
Käthe Kollwitz Str. 13 , JENA

2. Herr Dr. Kristof CHWALISZ
geb. am : 02. 04. 1952
Lobber Steig 7 a , BERLIN

3. Herr Dr. Walter ELGER
geb. am : 25. Dezember 1938
Immischstraße 2 , APOLDA

I , as Notary Public , certify , that the persons mentioned
before , signed before me as Assignors .
Each person identified himself by presenting his official
identity card.

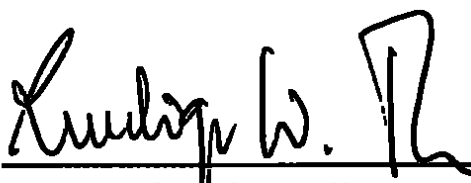
Als öffentlicher Notar bestätige ich , daß die vor-
stehend erwähnten Personen ihre Unterschriften als
Assignors leisteten . Jede dieser Personen wies sich
aus durch Vorlage seines Personalausweises .

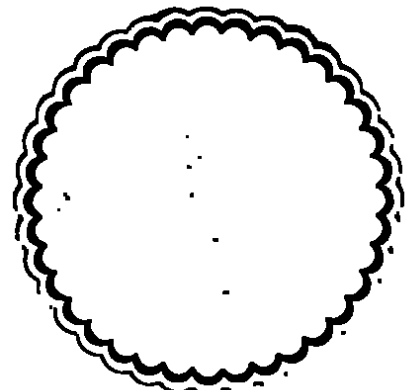
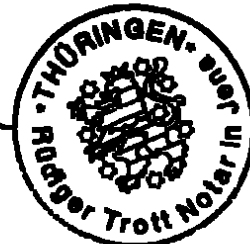
IN WITNESS WHEREOF , I have hereunto set
my hand and affixed my official seal the day and
year of this certificate first above written .

Zum Zeichen dafür habe ich dies Dokument
unterschrieben und mit meinem Amtsiegel
versehen am vorbezeichneten Datum.

Jena , September 19 , 2000

Jena , den 19. September , 2000


Notary Public - Notar
Saalbahnhofstr. 10 , 07743 JENA / Germany



103-60
108

Zwischenbeglaubigung

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des

Notars Herrn Rüdiger Trott

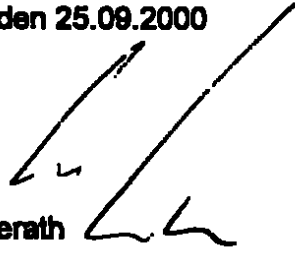
(Amtsbezeichnung, Name)

in Jena und die Echtheit des beigedruckten Dienststempels (Dienstsiegels) werden
hiermit bestätigt.

Zugleich wird bescheinigt, dass der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

Aktenzeichen: 910 E1 - 125/00

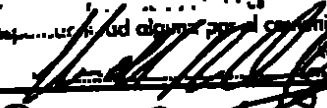
Gera, den 25.09.2000

Granderath 
Präsident des Landgerichts

(Ort, Datum, Unterschrift, Name und Amtsbezeichnung,
Dienststempel bzw. Dienstsiegel)*



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlin, Octubre 30/2000 No. 259
El suscrito Cónsul Gr... CERTIFICA
Que Granderath ... autoriza el
presente documento u... expresado
las funciones Presidente del Tribunal
Regional de Gera - Turingen
y que la firma y se... como suyas
son las que uso y a...
El Cónsul no asume resp... al documento.


Howell Ricardo Quintana
Segundo Secretario de



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES

(Veintidos dólares 22.00 us\$)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

476678
Harold Arumbayo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 NOV 22 12:13:20

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA C.A.

104-61
109

[TRADUCCION OFICIAL]

Registro Notarial No. 694/2000

Estado de Thuringen, Ciudad de Jena

El día 19 de Septiembre del 2000 comparecieron personalmente ante el suscrito Notario en el domicilio de la compañía Jenapharm GmbH & Co. KG en 07745 Jena, Otto-Schott-Str. 15, los Señores

1. Dr. Gerd Schubert, nacido el 28.08.1941,
domiciliado en Käthe Kollwitz Str. 13, Jena;
2. Dr. Kristof Chwalisz, nacido el 02.04.1952,
domiciliado en Lobber Steig 7 a, Berlín,
3. Dr. Walter Elger, nacido el 25 de Diciembre de 1938,
domiciliado en Immischstraße 2, Apolda.

Yo, como Notario Público, certifico que las personas mencionadas arriba firmaron en mi presencia como cedentes. Cada uno de ellos se identificó mediante su documento oficial de identidad.

En testimonio de lo cual yo he colocado aquí abajo mi firma y mi sello oficial el día de hoy, 19 de Septiembre del 2000.

Rüdiger Trott, Notario Público en Jena/Alemania

(Firma y Sello Oficial)

Legalizacion

Se confirma la autenticidad de la firma que aparece arriba, perteneciente al Notario Señor Rüdiger Trott en Jena y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma. Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Registro No. 910 E1 - 125/00

Gera, 25.09.2000

Granderath, Presidente del Tribunal Regional de Gera/Thuringen

(Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del inglés fue legalizado bajo el sello No. 476678 el 22 de Noviembre del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

M. Méndez S.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Jorge
384530

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000. NOV 27 A 9 28

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.