

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

52 1
45

11117

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicion: 00065516 00065516 Folios: 60
Fecha (RND): 2000-11-29 16:10:10
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 CANCELACION
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00065516

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. 09/386,140 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 CHWALISZ, Walter ELGER y Gerd SCHUBERT son los solicitantes de la patente Norteamericana No. 09/386,140 base de la prioridad solicitada.
3. Acompaño un documento de cesión firmado por los solicitantes de esta patente en Estados Unidos, señores Kristof CHWALISZ, 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

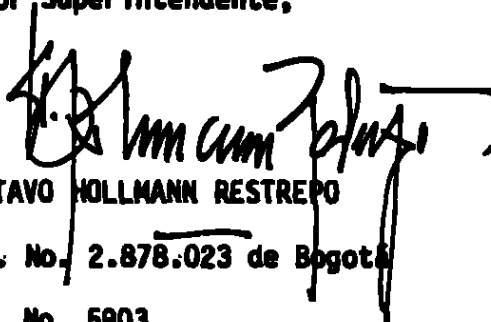
./.

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

46 83
-2-

bajo el No. 09/386,140 para Colombia y la cesión en cuestión conlleva el
derecho a reclamar la prioridad correspondiente.

Señor Superintendente,



GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

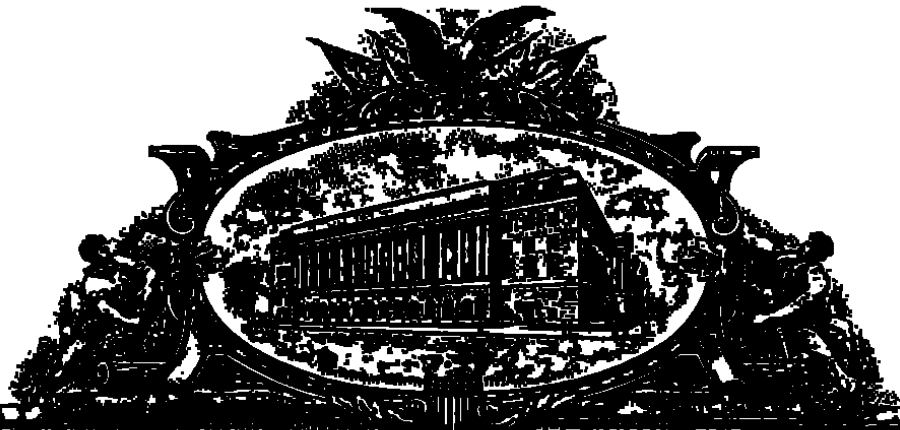
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá

T.P. No. 5903

RM.

1117 2
47 54

PA 106729



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: 09/386,140

FILING DATE: August 31, 1999



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

P. R. Grant

**P. R. GRANT
Certifying Officer**

48 4
55

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

TELEPHONE (703) 343-6111
CABLE USALAW
INTL TELEX 64191
TELECOPIER (703) 341-6410

Atty's Docket No. SCH-1713

Applicant(s) :

: MESOPROGESTINS (PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS) AS A COMPONENT OF
COMPOSITIONS FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY (HRT)

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 - 1
Abstract - 1
Sheets of Drawings - 1

NO DECLARATION IS ATTACHED

☐ Preliminary Amendment

☐ Information Disclosure Statement

☐ The benefit under 35 USC 119 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

49 88

51764AUSM1XX28-P

Mesoprogesterone (progesterone receptor modulators) as a component of compositions for Hormone Replacement Therapy (HRT)

The present invention relates to the field of hormone replacement therapy (HRT).

With the onset of menopause in women, so-called menopausal symptoms occur owing to altered hormone production. Because of reduced estrogen production, the risk of osteoporosis increases at the same time (reduction of bone tissue while retaining the same bone structure, due to increased bone degradation and/or reduced bone growth); likewise in postmenopausal women, a myocardial infarction rate that is significantly increased compared to premenopausal women and an increased incidence of other cardiovascular diseases are observed, which also can be attributed to reduced estrogen production.

Hormone replacement therapy (= HRT) with estrogens or with an estrogen/gestagen combination is currently the standard method for treating the symptoms that are associated with menopause (Ernster, V. L. et al. (1988): Benefits and Risks of Menopausal Estrogen and/or Progestin Hormone Use; Prev. Med. 17:201-223).

Estrogen exerts a protective action on the cardiovascular system, on the bones (reduction of the risk of osteoporosis), and on the central nervous system (avoidance of so-called "hot flashes"). However, the chronic use of estrogens in hormone replacement therapy leads to an increased risk of endometrial carcinoma (Ernster, V. L. et al. (1988): Benefits and Risks of Menopausal Estrogen and/or Progestin Hormone Use; Prev. Med. 17:201-223).

By simultaneously using a gestagen for hormone replacement therapy, the stimulating effect of estrogen on the endometrium is suppressed (Gibbeon, W. E., 1986, Biochemical and Histologic Effects of Sequential Estrogen/Progestin Therapy on the Endometrium of Postmenopausal Women; Am. J. Obstet. Gynecol. 154:46-

0938614 - 083199

6
50 52

61); in contrast, however, in the case of combined therapy with an estrogen and gestagen, the protective effects of the estrogenic components with respect to the plasma lipids can at least be attenuated (Lobo, R. (1992): The Role of Progestins in Hormone Replacement Therapy; Am. J. Obstet. Gynecol. 166: 1997-2004).

In addition, with an estrogen/gestagen treatment based on a hormone dosage that is lower than with an oral contraceptive agent, undesirable intracyclic menstrual bleeding can occur (Hillard, T. C. et al. (1992): Continuous Combined Conjugated Equine Estrogen-Progestagen Therapy: Effects of Medroxyprogesterone Acetate and Norethindrone Acetate on Bleeding Patterns and Endometrial Histologic Diagnosis; Am. J. Obstet. Gynecol. 167: 1-7).

Finally, recent findings show that many gestagens can increase the risk of breast cancer (Staffa, J. A. et al. (1992): Progestins and Breast Cancer: An Epidemiologic Review, 57: 473-491); King, R. J. B. (1991): A Discussion of the Roles of Estrogen and Progestin in Human Mammary Carcinogenesis; J. Ster. Biochem. Molec. Bio. 39: 8111-8118).

In summary, the picture that forms is that the known estrogen-mono- and estrogen/gestagen combination therapies do not represent any satisfactory options for treating the symptoms that are associated with menopause.

Recently, the use of "true" antiestrogens for the production of pharmaceutical agents for hormone replacement therapy (HRT) has also been proposed (EP-A-0 178 862). "True" antiestrogens refer, according to EP-A-0 178 862, for example, to tamoxifen, nafoxidine, MER-25, as well as those antiestrogens which act in a receptor-mediated manner and which at the same time also have an estrogenic (agonistic) partial action. This estrogenic partial action occurs in the uterus and in bone.

A disadvantage to such a pharmaceutical agent that contains a "true" antiestrogen with a partial estrogenic action is that, owing to the chronically estrogenic stimulation of the endometrium, such as occurs with use of estrogens, an increased risk of the development of an endometrial carcinoma exists (Fornander, T. et al. (1989):

0938 140.083199

51 58

Adjuvant Tamoxifen in Early Breast Cancer: Occurrence of New Primary Cancers: Lancet 21: 117-119).

In contrast, positive effects on the bone are produced by the partial estrogenic action of tamoxifen; in women, tamoxifen seems to partially prevent the degradation of the bone mass (Love, R. R. et al. (1992): Effects of Tamoxifen on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Breast Cancer, N. Engl. J. Med. 28:852-858).

In addition, studies on tamoxifen have shown that its antiestrogenic component is responsible for growth inhibition when used in the treatment of breast cancer in postmenopausal women (Buckley, M. M. T. et al. (1989): Tamoxifen: A Reappraisal of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use; Drugs 37: 451-490).

In addition, antiestrogens such as raloxifen for inhibiting bone degradation and for treating perimenopausal syndrome have become known (US Patent 5,393,763 or 5,391,557). Antiestrogens of this type show a clearly reduced agonistic (estrogenic) action on the endometrium, but exert a significantly estrogenic action on the bone. Since these substances are also not completely dissociated, however (i.e., they always have a residual estrogenic action on the endometrium), they can also result in a proliferation of the endometrium after long-term treatment.

Accordingly, the necessary chronic use of an antiestrogen with a partial agonistic action in hormone replacement therapy can be considered harmful since stimulation of the endometrium can promote the development of endometrial carcinoma.

WO-EP 94/03408 proposes to avoid this permanent stimulation of the endometrium by simultaneously using a compound with a progesterone-antagonistic action as well as a compound with an antiestrogenic action while at the same time there is a partial agonistic action for the production of a pharmaceutical agent for hormone replacement therapy. In the case of such a pharmaceutical agent, the component with a progesterone-antagonistic action inhibits the changes that are caused by the partial estrogenic action of the antiestrogen (stimulation of the myometrium and endometrium) only in the uterus, while, however, the other estrogenic effects, which

09386140-083199

52 59

are highly desired in hormone replacement therapy, for example on bone and on the cardiovascular system, remain unchanged.

The administration of an estrogen, optionally together with a gestagen, both at very low dosages, which by themselves do not ensure stable bleeding behavior, combined with a periodic, one-time administration of an antiprogesterin (progesterone antagonist) for contraception and for hormone replacement therapy, is described in WO-A 93/17686. The progesterone antagonist ensures a reduction in breakthrough bleeding.

The joint, and preferably simultaneous use of a competitive progesterone antagonist with an estrogen without gestagen is described in WO-A 94/18983. The use of the estrogen according to this publication is done entirely according to the conventional principles of estrogen replacement therapy. The progesterone antagonist is used in an amount that inhibits the endometrial proliferation that is induced by estrogen.

WO-A 97/33589 discloses a pharmaceutical agent that contains in combination individual dosage units of an estrogen and individual dosage units of a competitive progesterone antagonist for separate, sequential administration of the competitive progesterone antagonist, which can be used for hormone replacement therapy, as well as packaging that contains this pharmaceutical agent.

In any case, chronic (e.g., daily) treatment with a progesterone antagonist can lead to side-effects, for example in the liver, because of the daily burden of the organism. Moreover, a potential drawback of antiprogesterins is that their misuse for abortion cannot be ruled out completely.

It is therefore the object of this invention to provide a pharmaceutical and a method for hormone replacement therapy (HRT) which avoids the aforementioned drawbacks and which provides further favourable features in HRT.

A further object of this invention is to provide application regimens for this pharmaceutical for HRT.

09385140-083199

This invention discloses the use of mesoprogesterone as pharmaceutical components for the manufacture of a medicament for hormone replacement therapy (HRT).

Another aspect is the combined use of an estrogen together with a mesoprogesterin for the manufacture of a medicament for HRT.

A further aspect of the invention is the use of the mesoprogesterin in a daily amount of 1.0 to 50.0 mg; more preferred is a daily dose of 5.0 to 25.0 mg mesoprogesterin and most preferred is a daily dose of 10.0 to 25.0 mg of a mesoprogesterin.

Yet another preferred aspect of the invention is to administer the mesoprogesterin in a daily dose to achieve and maintain substantial amenorrhoea due to inhibition of the estrogen-induced endometrial proliferation.

The pharmaceutical agents according to the invention* are suitable both for preventive use and for curative use in hormone replacement therapy (HRT), since degradation of bone mass is prevented by the estrogen and simultaneously the estrogen exerts a protective effect on the cardiovascular system and the undesirable stimulating effect on the endometrium is prevented by the antiproliferative action of the mesoprogesterin.

These pharmaceutical agents are thus especially suitable for long-term use in HRT.

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, i.e. as pharmaceutical components for the manufacture of a medicament for hormone replacement therapy (HRT) and as component for the combined use together with an estrogen for the manufacture of a medicament for HRT as well as in respective HRT-methods and methods of treating hormone deficiency and hormone irregularity symptoms in the peri-menopause, the menopause and post-menopause.

As mesoprogestins are preferred the compounds J 887, J 912, J 900, J 914 and J 958 J 887 [4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-oedm] and J 912 [4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-

54 10 81

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 958 [4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim] (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]oxim (German Patent Application 198 09 845.6)].

Further preferred mesoprogestins are

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim;

4-[17 β -Methoxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim;

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(chloromethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim;

4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-(O-methyl)oxim (all DE 43 32 283)

and

4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-[O-(phenylamino)carbonyl]oxim;

4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-[propionyl]oxim;

4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-[benzoyl]oxim (all DE 43 32 284).

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 antiprogestagenic 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

09386140-083199

pathologically modified tissues in which estrogens stimulate growth (endometriotic focuses, myomas, etc.).

The disclosure of these applications does not pertain to the use of the new compounds for hormone replacement therapy.

Also, a progestagenic activity of the compounds which is advantageous for the herein claimed indication HRT is not mentioned in these applications at all.

Further, the mentioned applications are silent about any active dose to be used to treat any of the therein mentioned conditions.

According to the invention mesoprogestins are defined as compounds possessing both agonistic and antagonistic activities at the progesterone receptor (PR) in vivo. As progestins and antiprogestins, mesoprogestins show high binding affinity to PR. However, mesoprogestins exhibit different pharmacodynamic properties compared to either progestins or antiprogestins. The presence of progesterone agonistic activity in mesoprogestins 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. Mesoprogestins fail to maintain pregnancy in ovariectomized pregnant rodents as mice and rats.

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 mesoprogestins 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 mesoprogestin 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).

TE
56 66

The mesoprogestins 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 progesterone or antiprogestins.

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

The PR antagonistic and agonistic properties of mesoprogestins 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 mesoprogestins 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 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 mesoprogesterin tested (J1042, J867, J956) reached the maximum effect of progesterone. J856 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

00386140-003189

14
58 65

compounds (W. Elger et al., in J. Steroid Biochem. Molec. Biol., Vol. 55, No. 3/4, 395-403, 1995; DE 44 29 398 A1 and DE 44 29 397 A1), can also be used in the pharmaceutical agent according to the invention.

- Finally, the orally bioavailable derivatives of 17 α - and 17 β -estradiol with a modified D-ring of the steroid skeleton are also suitable.
- The use of a natural estrogen (also conjugated estrogens) or a prodrug of a natural estrogen is preferred according to the invention.

The mesoprogestins can be used analogously as antiprogestins in the HRT-regimes together with an estrogen as is already otherwise disclosed.

Analogously to WO-A 94/18983 both active substances, estrogen and mesoprogestin, are administered simultaneously, either combined or separately, and continuously. This administration can be on a daily basis or in longer regular intervals depending on the release rate of the active substance from its pharmaceutical formulation or depending on the kinetic of the bioavailability of the respective active compound itself.

Another possibility to combine estrogen substitution and mesoprogestin therapy effectively follows the sequential administration regime disclosed for an estrogen/competitive progesterone antagonist-combination in WO-A 97/33589.

According to this regime the dosage units of the estrogen are intended for administration preferably over a period of 28 to 112 days.

In another embodiment the dosage units of the mesoprogestin are provided for administration over a period of at least 4 days and at most 30 days.

A special embodiment contains the dosage units of the mesoprogestin for administration over a period of 7 days.

The pharmaceutical agent is preferably designed in such a way that the dosage units of estrogen and the dosage units of the mesoprogestin are present together in the

00386140-083100

pharmaceutical agent in such a number that the sum of the number of daily dosage units of the estrogen and the dosage units of the mesoprogesterin is 28 or 28 plus 7 or 28 plus a multiple of 7.

The taking of this embodiment of the pharmaceutical agent according to the invention thus leads to an administration cycle that lasts exactly a certain number of weeks, but at least four weeks.

As examples, the following compositions can be used:

- 28 daily units of estrogen + 7 daily units of medroxyprogesterone, 28 daily units of estrogen + 14 daily units of medroxyprogesterone, 28 daily units of estrogen + 21 daily units of medroxyprogesterone, 56 daily units of estrogen + 21 daily units of medroxyprogesterone, etc.

Compositions of the pharmaceutical agent which are preferred as well are also possible, however, in which the number of the daily dosage units of estrogen and the number of dosage units of the mesoprogesterin are not in each case 7 or a multiple of 7: It is important only that the sum of these daily units can be divided by 7, i.e., the taking of the pharmaceutical agent leads to an exactly 4-week or multiple-week administration cycle.

Yet another administration regime for HRT in which a mesoprogesterin is used as component starts with the administration of the mesoprogesterin alone in the perimenopause. Around the expected occurrence of the menopause an estrogen is administered in addition to the mesoprogesterin. Thereafter both components are administered together until the end of the treatment.

This leads to a reliable induction of amenorrhoea already during the perimenopause and guarantees the still required contraception in this stage of life. Otherwise alternative contraceptive measures would be necessary but these would achieve no amenorrhoea.

Perimenopausal women show an increased rate of breakthrough bleeding. This is mainly due to corpus luteum deficiency an inadequate progesterone production. The

16
60 67

estrogen production is generally maintained in perimenopausal women. The mesoprogesterin is, therefore, administered prior to the menopause in order to stabilize the endometrium. After the menopause, which can be assessed by the measurement of estrogen levels as it is well known to those skilled in the art, the mesoprogesterin will be given in combination with an estrogen or a mixture of estrogens.

After the menopause the mesoprogesterin cares for the endometrial protection required under the estrogen substitution therapy by suppressing endometrial proliferation. This combination of mesoprogesterin and estrogen according to the invention assures induction and maintenance of amenorrhoea during perimenopause.

Again, the administration can be on a daily basis or in longer regular intervals depending on the release rate of the active substance from its pharmaceutical formulation or depending on the kinetic of the bioavailability of the respective active compound itself.

Advantageously in all administration regimes the mesoprogesterin is administered in a dose being sufficient to achieve effective amenorrhoea from the beginning of the treatment. Such doses of mesoprogesterins being able to induce and maintain amenorrhoea can be determined by routine and conventional methods for instance by determining effectiveness in clinical trials.

Striking advantages of the herein disclosed HRT-methods compared to the classical estrogen/gestagen-HRT-preparations are amenorrhoea from the beginning of the treatment (estrogen/gestagen-preparations are leading to breakthrough bleedings in the first administration cycles and reduced effects on lipid metabolism and mood).

Compared to the regimen containing progesterone antagonists, the mesoprogesterins provide a much more balanced endometrial protection due to the inherent partial progestagenic activity. 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

00386140-083199

61 68

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).

On the other hand, the drawbacks of progestins, i.e. negative effects on lipid metabolism and mood and stimulatory effects on the mammary gland, are reduced or absent during mesoprogesterin treatment.

Further, there is no potential for misuse as an abortifacient because of the high doses of a mesoprogesterin needed to induce abortion.

According to all embodiments, estrogen can be present in dosage units that are intended for daily administration.

The mesoprogesterin can also be present in daily oral dosage units.

If the dosage units of the mesoprogesterin are provided for administration over a period of 7 days, these dosage units can advantageously be present in the form of a dosage unit that can be administered once a week.

In such a dosage unit that is to be administered once a week, the mesoprogesterin should preferably be prepared in a formulation that results in a delayed release of the active ingredient.

A delayed release of the mesoprogesterin can be achieved, for example, by formulating the dosage unit that is to be administered orally as a composite tablet or by providing the dosage unit that is to be administered orally with a timed-disintegration coating, as is readily known to one skilled in the art.

By derivatization, for example by esterification of a free hydroxy group in an effective precursor, the mesoprogesterin that is used for the production of the pharmaceutical agent according to the invention can also have a longer half-life than this precursor. As a result, a longer-lasting action is also achieved.

09386140-083199

62 61 78

The mesoprogesterin is preferably selected for this invention from the group of the compounds J867, J912, J956, J1042.

For the purposes of this invention, the formulation of the estrogen mesoprogesterin is done in a completely conventional manner, as is already known for the formulation of these compounds for their individual use in hormone replacement therapy for estrogen, for example Cyclo-Progynova, or as described for J867 in DE 43 32 283.

In particular, reference is also made to the information that is contained in WO-A 93/17686 and WO-A 94/18983.

In addition to oral administration of the estrogen and the mesoprogesterin, it is equally possible to administer one or both of the components transdermally, for example with a skin patch, which is best known for the administration of estrogen (Climara Patch).

In addition, administration can be done using an intrauterine release system (c.f. Mirena), but this variant is not preferred within the scope of this invention.

The administration of one or both components as a depot formulation is also possible.

Finally, all above-mentioned types of administration can be combined. For example, the estrogen can be administered transdermally with a skin patch, and the progesterone antagonist can be administered daily orally or one or more times as a depot formulation.

The estrogen is contained per daily dosage unit according to the invention in an amount of 1 to 2 mg of 17 β -estradiol or a bioequivalent amount of another estrogen.

As bioequivalent amounts of other estrogens for the purposes of this invention, the following amounts can be considered:

- ethinylestradiol 5-35 μ g
- conjugated estrogens 0.825 to 1.25 mg.

003 6140-0 3199

63 79 70

- In the case of transdermal administration of the estrogen, the transdermal administration system should release daily approximately 50 µg of 17β-estradiol or a bioequivalent amount of another estrogen.
- The administration of the estrogen using a vaginal cream or vaginal ring is also possible. The daily amounts are about 1.25 mg or 0.2 mg in the case of 17β-estradiol. In this case, these are only approximate values.

In the pharmaceutical agent according to the invention, the mesoprogesterin is contained in each dosage unit preferably in an amount such that, when used over the intended length of time, it is sufficient for amenorrhea to occur.

In an especially preferred embodiment of the pharmaceutical agent according to the invention, the mesoprogesterin is contained in each daily dosage unit in an amount that is equivalent to 0.5 mg to 50 mg, preferably 1 mg to 25 mg of J887.

The bioequivalent doses of a mesoprogesterin can be assessed in the McPhall test.

The packaging that contains the pharmaceutical agent according to the invention is prepared in such a way that, in addition to the component(s) mesoprogesterin (and estrogen) in the respectively intended form of administration (orally in the form of pills, coated tablets, etc. in a blister pack, as may be appropriate for estrogen and/or progesterone antagonists, or the estrogen as a skin patch and the progesterone antagonist in the form of pills, coated tablets, etc. in a blister or in a capsule as a depot that is to be administered once), said packaging also contains instructions for the use of the pharmaceutical agent (package insert).

00386140-083199

7/19
64

Claims

1. Use of mesoprogastins as a pharmaceutical component for the manufacture of a medicament for hormone replacement therapy (HRT).
2. Use of a mesoprogesterin according to claim 1 together with an estrogen for the manufacture of a medicament for HRT.
3. Use of a mesoprogesterin according to claim 1 or 2 in a daily amount of 1.0 to 50.0 mg.
4. Use according to claim 3 wherein the daily dose of the mesoprogesterin is 5.0 to 25.0 mg.
5. Use according to claim 4 wherein the daily dose is 10.0 to 25.0.
6. Use of J 867, J 812, J 856 and J 1042 as a mesoprogesterin according to anyone of the preceding claims 1 to 5.
7. Use of ethinylestradiol, estradiol, an estradiol ester or a 3-sulfamate of 17 β -ethinylestradiol or 17 β -estradiol as an estrogen according to claim 2.

41
65 37**Abstract**

The present invention refers to the use of mesoprogestins as pharmaceutical components for the manufacture of a medicament for hormone replacement therapy (HRT) and as component for the combined use together with an estrogen for the manufacture of a medicament for HRT as well as in respective HRT-methods and methods of treating hormone deficiency and hormone irregularity symptoms. Mesoprogestins 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.

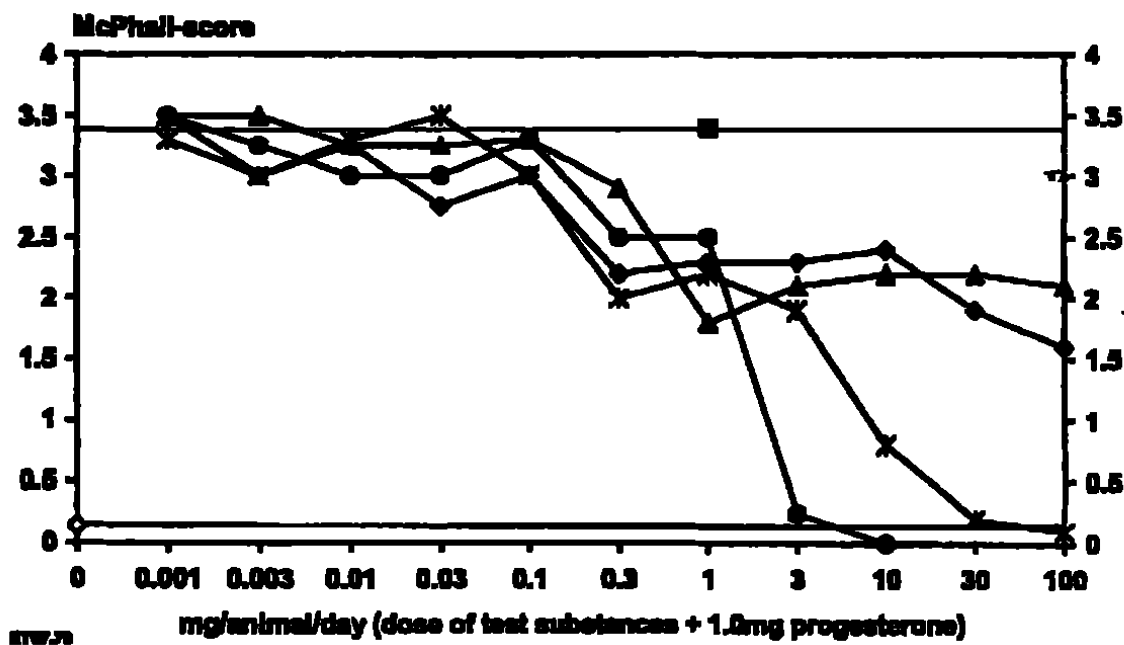
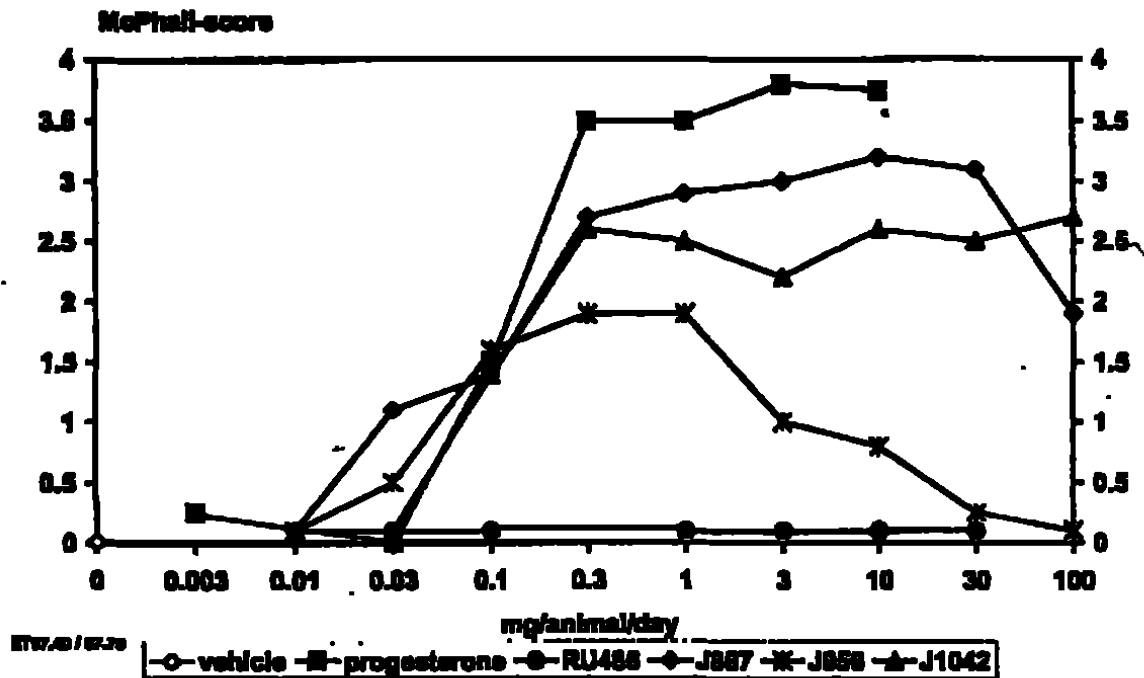
J867, J912, J956 and J1042 are the mesoprogestins preferred according to the invention.

00286140-083180-04198220

66 75

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)



67 1112
23
35

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: 09/386,140

FECHA DE PRESENTACIÓN: 31 de agosto de 1999

En nombre del COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS.

(Firmado) P.R. Grant 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):

68 24
26

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-1713

Solicitante(s):

Para: MESOPROGESTINAS (MODULADORES DE RECEPTOR DE PROGESTE-
RONA) COMO COMPONENTES DE COMPOSICIONES UTILIZADAS
PARA LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN HORMONAL (TRH)

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	1
Resumen	1
Dibujos	1

No se adjunta la declaración.

☐ Corrección preliminar

691 3 25
27

- ☐ 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

70 20 20

Mesoprogestinas (moduladores de receptor de progesterona) como componentes de composiciones utilizadas para la Terapia de Sustitución Hormonal (TRH)

La presente invención está relacionada con el campo de la terapia de sustitución hormonal (TRH)

Con la aparición de la menopausia en las mujeres, comienzan a presentarse lo que se conoce como síntomas menopáusicos provocados por alteraciones en la producción hormonal. Debido a la disminución que se produce en la producción de estrógenos, aumentan los riesgos de osteoporosis (disminución de los tejidos óseos, pero se mantiene la misma estructura ósea, como consecuencia de un aumento en la degeneración ósea y/o una disminución en el crecimiento de los huesos); de la misma manera, en las mujeres posmenopáusicas, se observa un aumento significativo en la tasa de infartos de miocardio en comparación con las mujeres premenopáusicas y un aumento en la aparición de otras enfermedades cardiovasculares que pueden atribuirse también a la menor producción de estrógenos.

La terapia de sustitución hormonal (TRH) con estrógenos o con una combinación de estrógenos / gestagen es en la actualidad el método más utilizado para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia (Ernster, V.L. y otros (1988): Benefits and Risks of Menopausal Estrogen and

71 - 22
78

/ or Progestin Hormone Use; Prev. Med. 17:201-223).

Los estrógenos ejercen una acción protectora en el sistema cardiovascular, en los huesos (disminución del riesgo de osteoporosis) y en el sistema nervioso central (se evitan los denominados "golpes de calor"). No obstante, el uso crónico de estrógenos en la terapia de sustitución hormonal lleva a un mayor riesgo de sufrir de un carcinoma en el endometrio (Ernster, V.L. y otros (1988): Benefits and Risks of Menopausal Estrogen and / or Progestin Hormone Use; Prev. Med. 17:201-223).

Al utilizar un gestagen en forma simultánea para la terapia de sustitución hormonal, el efecto estimulante de los estrógenos en el endometrio se suprime (Gibbson, W.E., 1986, Biochemical and Histologic Effects of Sequential Estrogen/Progestin Therapy on the Endometrium of Postmenopausal Women; Am. J. Obstet. Gynecol: 154:46-61); por el contrario, sin embargo, en el caso de la terapia combinada con un estrógeno y gestagen, los efectos protectores de los componentes estrogénicos respecto de los lípidos plasmáticos pueden al menos atenuarse (Lobo, R: (1992): The Role of Progestins in Hormone Replacement Therapy; Am. J. Obstet. Gynecol. 166:1997-2004).

Por otra parte, con tratamiento de estrógeno / gestagen sobre la base de un dosaje hormonal inferior que con un agente anticonceptivo oral, pueden presentarse hemorragias

72 28
80

menstruales intracíclicas indeseables (Hillard, T.C. y otros (1992): Continuous Combined Conjugated Equine Estrogen-Progestagen Therapy: Effects of Medroxyprogesterone Acetate and Norethindrone Acetate on Bleeding Patterns and Endometrial Histologic Diagnosis; Am J. Obstet. Gynecol. 167:1-7).

Por último, descubrimientos recientes demuestran que muchos gestagenes pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama (Staffa, J.A. y otros (1992): Progestins and Breast Cancer: An Epidemiologic Review; 57:473-491); King, R.J.B. (1991): A Discussion of the Roles of Estrogen and Progestin in Human Mammary Carcinogenesis; J. Ster. Biochem. Molec. Bio. 39:8111-8118).

En resumen, se puede concluir que las conocidas terapias que combinan estrógeno-mono y estrógeno / gestagen no constituyen una opción satisfactoria para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia.

Recientemente, se propuso el uso de antiestrógenos "reales" para producir agentes farmacéuticos para la terapia de sustitución hormonal (TRH) (EP-A-0 178 862). Los antiestrógenos "reales" son, según EP-A-0 178 862, por ejemplo, tamoxifeno, nafoxidina, MER-25 y aquellos antiestrógenos que actúan en forma mediada por el receptor y que al mismo tiempo disponen de una actividad parcialmente estrogénica (agonístico). Esta actividad parcialmente estrogénica se presenta en el útero.

23 29
81

Una desventaja de dicho agente farmacéutico que contiene un antiestrógeno "real" con actividad parcialmente estrogénica es que, debido a la estimulación estrogénica crónica del endometrio, tal como ocurre con el uso de los estrógenos, existe mayor riesgo de que se desarrolle un carcinoma endométrico (Fornander, T. Y otros (1989): Adjuvant Tamoxifen in Early Breast Cancer: Occurrence of New Primary Cancers: Lancet 21:117-119).

Contrariamente, se producen efectos positivos en los huesos por la actividad estrogénica parcial del tamoxifeno; en las mujeres, el tamoxifeno parece prevenir en parte la degeneración de la masa ósea (Love, R.R. y otros (1992): Effects of Tamoxifen on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Breast Cancer; N.Engl.J.Med. 26:852-856).

Además, estudios del tamoxifeno que se han llevado a cabo demostraron que su componente antiestrogénico es el responsable de la inhibición del crecimiento cuando se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas (Buckley, M. M. T. y otros(1989); Tamoxifen: A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use; Drugs 37: 451-490).

Además, se han dado a conocer antiestrógenos tales como el raloxifeno para inhibir la degeneración ósea y tratar el síndrome perimenopáusico (Patente estadounidense 5.393.763 o 5.391.557). Los antiestrógenos de este tipo presentan una

79 80
81

actividad agonística (estrogénica) claramente reducida, aunque ejercen una actividad estrogénica significativa en los huesos. No obstante, dado que estas sustancias no están completamente disociadas (es decir, siempre tienen una actividad estrogénica residual en el endometrio), pueden resultar también en una proliferación en el endometrio luego de un tratamiento prolongado.

De la misma manera, el uso crónico necesario de un antiestrógeno con actividad agonística parcial en la terapia de sustitución hormonal puede considerarse dañino, pues la estimulación del endometrio puede fomentar el desarrollo de carcinoma endométrico.

WO-EP 94/03408 propone evitar esta estimulación permanente del endometrio utilizando en forma simultánea un compuesto con actividad antagonística de progesterona así como un compuesto con una actividad antiestrogénica en tanto al mismo tiempo existe actividad agonística parcial para la producción de un agente farmacéutico para la terapia de sustitución hormonal. En el caso de dicho agente farmacéutico, el componente con actividad antagonística de progesterona inhibe los cambios provocados por la actividad estrogénica parcial del antiestrógeno (estimulación del miometrio y el endometrio) sólo en el útero, en tanto, sin embargo, los otros efectos estrogénicos, ampliamente deseables en la terapia de sustitución hormonal, p.ej. en los huesos y en el sis-

75 - 37
83

tema cardiovascular, no se ven modificados.

La administración de un estrógeno, opcionalmente junto con un gestagen, ambos en dosis muy pequeñas, que por sí mismos no aseguran un comportamiento hemorrágico estable, combinada con la administración única periódica de una anti-progestina (antagonista de progesterona) para la anticoncepción y la terapia de sustitución hormonal, se describe en WO-A 93/17686. El antagonista de progesterona asegura una reducción en la aparición de hemorragias.

En WO-A 94/18983 se describe el uso conjunto, y preferentemente simultáneo, de un antagonista de progesterona competitivo con un estrógeno sin gestagen. El uso del estrógeno de acuerdo con esta publicación se hace completamente de acuerdo con los principios convencionales de la terapia de sustitución hormonal. El antagonista de progesterona se utiliza en una cantidad que inhibe la proliferación endométrica inducida por el estrógeno.

WO-A 97/33589 descubre un agente farmacéutico que contiene en combinación unidades de dosaje individual de un estrógeno y unidades de dosaje individual de un antagonista de progesterona competitivo para la administración secuencial separada del antagonista de progesterona competitivo, que puede utilizarse para la terapia de sustitución hormonal y para el envase que contiene este agente farmacéutico.

Sea cual fuere el caso, el tratamiento crónico (por

ejemplo, diario) con un antagonista de progesterona puede conllevar efectos colaterales, por ejemplo, en el hígado, dada la carga diaria del organismo. Además, una desventaja potencial de las antiprogestinas es que es difícil evitar por completo el mal uso de las mismas como abortivos.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es el de proporcionar un producto farmacéutico y un método para la terapia de sustitución hormonal (TRH) que no sufra de las desventajas antes mencionadas y que ofrezca más cualidades favorables para la TRH.

Otro objetivo de la presente invención es el de proporcionar regímenes de aplicación para este producto farmacéutico para TRH.

La presente invención descubre el uso de mesoprogestinas como componentes farmacéuticos o para la fabricación de un medicamento para la terapia de sustitución hormonal (TRH).

Otro aspecto es el uso combinado de un estrógeno junto con una mesoprogestina para la fabricación de un medicamento para TRH.

Aun otro aspecto de la presente invención es el uso de la mesoprogestina en una cantidad diaria de 1,0 a 50,0 mg; más preferentemente en una dosis diaria de 5,0 a 25,0 mg de mesoprogestina y más preferentemente una dosis diaria de 10,0 a 25,0 mg de una mesoprogestina.

Aun otro aspecto preferido de la invención es el de administrar la mesoprogestina en una dosis diaria para alcanzar y mantener una amenorrea sustancial debido a la inhibición de la proliferación endométrica inducida por estrógeno.

Los agentes farmacéuticos de la presente invención son adecuados tanto para el uso preventivo como para el curativo en la terapia de sustitución hormonal (TRH), dado que la degeneración de la masa ósea se ve prevenida por el estrógeno y a su vez el estrógeno ejerce un efecto de protección en el sistema cardiovascular y el efecto estimulante no deseado en el endometrio se ve prevenido por la actividad antiproliferante de la mesoprogestina.

Estos agentes farmacéuticos son, por lo tanto, especialmente adecuados para el uso prolongado en la TRH.

Como mesoprogestinas, i.a. los compuestos que se descubren en DE 43 32 283 y en DE 43 32 284 son adecuados a los fines de la invención, es decir, como componentes farmacéuticos para la fabricación de un medicamento para la terapia de sustitución hormonal (TRH) y como componente para el uso combinado junto con un estrógeno para la fabricación de un medicamento para TRH así como en métodos de TRH respectivos y métodos para tratar la insuficiencia hormonal y los síntomas de irregularidad en la perimenopausia, la menopausia y la posmenopausia.

Como mesoprogestinas se prefieren los compuestos J867,

78 89
86

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 -Hidroxi-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-[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)].

Las mesoprogestinas más preferidas son:

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(etoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-oxima;
4-[17 β -Metoxi-17 α -(etoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-oxima;
4-[17 β -Hidroxi-17 α -(clorometilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-oxima;
4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)- (O-metil)oxima (todos (DE 43 32 283)
y
4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-[O-(fenilamino)carbonil]oxima;

29 25
20 84

4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-[propionil]oxima;

4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-[benzoil]oxima (todos DE 43 32 284).

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 antiprogestagénica 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 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

80-36
41 00

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 para las indicaciones alegadas (es decir, 0,01 mg-30 mg / conejo).

La capacidad de las mesoprogestinas para antagonizar la función de la progesterona se testea también en la prueba de McPhail mediante una dosis de progesterona que induce un resultado de McPhail que varía entre 3 y 4. Una 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 de 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.

Las propiedades antagonísticas y agonísticas de PR de 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 PR de las mesoprogestinas en conejos (Figura 1 A).

La actividad progestagénica de J867, J956, J1042 y RU 486 (escala de dosis: 0,003-100 mg/conejo) fue evaluada en conejos jóvenes preparados con estradiol luego de 4 días de tratamiento subcutáneo (s.c.) en ausencia de progesterona).

82 28
15 90

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 PR 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 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 mesoprogesterinas J 867, J 912, J 956, J 1042 llevan hasta 100 mg/kg/día a una tasa de aborto máxima del 20%.

Formas y regímenes de aplicación de los estrógenos y las mesoprogesterinas a los propósitos de esta invención:

El aspecto estrogénico de esta invención es análogo a la terapia de reemplazo de estrógenos convencional. Por lo tanto, todo compuesto que sea efectivo como estrógeno puede ser utilizado en las dosis conocidas y de acuerdo con los métodos conocidos para la terapia de sustitución hormonal.

Como estrógenos, todos los compuestos estrogénicamente activos son adecuados a los fines de la invención.

- Los estrógenos que pueden utilizarse dentro del alcance de esta invención son, por ejemplo, el etinilestradiol, 17 β -estradiol así como sus ésteres tales como estradiol-3-benzoato, estradiol-17-valerato, -ciopionato, -undecilato, -enantato y / u otros ésteres de estradiol (US-PS 2.611.773, US-PS 2.990.414, US-PS 2.054.271, US-PS 2.225.419 y US-PS 2.156.599) y estrógenos conjugados.
- Estradiol-, etinilestradiol- y estrona-3-sulfamatos, por ejemplo estrona-N,N-dimetilsulfamato, estrona-N,N-dietilsulfamato, etinilestradiol-3-N,N-dimetilsulfama-

84 15 40 92

to, sulfamato de estrona, estradiol-3-sulfamato, estradiol-3-N,N-dimetilsulfamato, estradiol-3-N,N-diethylsulfamato, etinilestradiol-3-sulfamato, todos los cuales representan prodrogas para los compuestos correspondientes de 3-hidroxi (W. Elger y otros, en J Steroid Biochem.Molec.Biol., Vol. 55, N° 3/4, 395-403, 1995; DE 44 29 398 A1 y DE 44 29 397 A1), pueden utilizarse en el agente farmacéutico de acuerdo con la invención.

- Finalmente, los derivados oralmente biodisponibles de 17α - y 17β -estradiol con un anillo D modificado del esqueleto esteroide también son adecuados.
- El uso de un estrógeno natural (también estrógenos conjugados) o una prodroga de un estrógeno natural es preferible de acuerdo con la invención.

Las mesoprogestinas pueden utilizarse en forma análoga como antiprogestinas en los regímenes de TRH junto con un estrógeno tal como ya se ha descubierto.

En forma análoga con WO-A 94/18983, ambas sustancias activas, el estrógeno y la mesoprogestina, se administran en forma simultánea, ya sea combinadas o en forma separada, y en forma continua. La administración puede hacerse en forma diaria o con intervalos más prolongados regulares según cuál sea la tasa de liberación de la sustancia activa desde su formulación farmacéutica o según la cinética de la biodisponibilidad del compuesto activo respectivo mismo.

85 47
26 93

Otra posibilidad de combinar la sustitución de estrógeno y la terapia de mesoprogestina sigue en forma efectiva el régimen de administración descubierto para una combinación antagonista de progesterona competitiva / estrógeno en WO-A 97/33589.

De acuerdo con este régimen las unidades de dosaje del estrógeno deben ser administradas preferentemente durante un período de 28 a 112 días.

En otra realización, las unidades de dosaje de la mesoprogestina deben administrarse durante un período de al menos 4 días y como máximo 30 días.

Una realización especial contiene las unidades de dosaje de la mesoprogestina para ser administradas durante un período de 7 días.

El agente farmacéutico está diseñado preferentemente de manera tal que haya presencia de unidades de dosaje de estrógeno y unidades de dosaje de la mesoprogestina juntas en el agente farmacéutico en una cantidad tal que la suma de la cantidad de unidades de dosaje diarias del estrógeno y las unidades de dosaje de la mesoprogestina sea de 28 o 28 más 7 o 28 más un múltiplo de 7.

Esta realización del agente farmacéutico de acuerdo con la invención lleva por tanto a un ciclo de administración que dura exactamente una cierta cantidad de semanas, pero al menos cuatro semanas.

86 12 42
94

Las siguientes composiciones pueden usarse como ejemplo:

- 28 unidades diarias de estrógeno + 7 unidades diarias de mesoprogestina, 28 unidades diarias de estrógeno + 14 unidades diarias de mesoprogestina, 28 unidades diarias de estrógeno + 21 unidades diarias de mesoprogestina, 56 unidades diarias de estrógeno + 21 unidades diarias de mesoprogestina, etc..

Las composiciones del agente farmacéutico preferidas también son posibles, no obstante, siempre que la cantidad de unidades de dosaje diario de estrógeno y la cantidad de unidades de dosaje de la mesoprogestina no sean en cada caso 7 o un múltiplo de 7: es importante sólo que la suma de estas unidades de dosaje diario sea divisible por 7, es decir, que la toma del agente farmacéutico lleve a un ciclo de administración de varias semanas o exactamente 4 semanas.

Aun otro régimen de administración de TRH en que la mesoprogestina se utiliza como componente comienza con la administración de la mesoprogestina sola en la perimenopausia. Cerca de la aparición de la menopausia se administra un estrógeno además de la mesoprogestina. Luego de ello, ambos componentes se administran juntos hasta finalizar el tratamiento.

Esto lleva a una inducción de amenorrea confiable durante la perimenopausia y garantiza la anticoncepción, que

81 43 28 25

sigue siendo importante en esta etapa de la vida. Otros métodos anticonceptivos serían necesarios pero no alcanzarían la amenorrea.

Las mujeres perimenopáusicas presentan una tasa mayor de aparición de hemorragias. Esto se debe principalmente a insuficiencia de lúteo corporal y a una producción de progesterona inadecuada. La producción de estrógenos suele mantenerse en las mujeres perimenopáusicas. Por lo tanto, la mesoprogestina se administra previo a la menopausia para estabilizar el endometrio. Pasada la menopausia, que puede evaluarse midiendo los niveles de estrógeno tal como los expertos en la materia conocen, la mesoprogestina se proporcionará en combinación con un estrógeno o una mezcla de estrógenos.

Luego de la menopausia la mesoprogestina se ocupa de la protección endométrica necesaria bajo la terapia de sustitución hormonal de estrógenos suprimiendo la proliferación endométrica. Esta combinación de mesoprogestina y estrógeno de acuerdo con la invención asegura la inducción y manutención de la amenorrea durante la menopausia.

Una vez más, la administración puede ser diaria o con intervalos regulares más prolongados, según cuál sea la velocidad de liberación de la sustancia activa desde su formulación farmacéutica o la cinética de la disponibilidad del compuesto activo respectivo.

44
19 96

Una ventaja consiste en que en todos los regímenes de administración, la mesoprogestina se administra en una dosis suficiente para lograr una amenorrea efectiva desde el comienzo del tratamiento. Tales dosis de mesoprogestina capaces de inducir y mantener amenorrea pueden establecerse mediante los métodos de rutina convencionales, como por ejemplo, estableciendo su efectividad en ensayos clínicos.

Los sorprendentes beneficios de los métodos de TRH que se descubren aquí en comparación con las preparaciones de TRH de estrógeno/gestagen clásicas son: la amenorrea desde el comienzo del tratamiento (las preparaciones de estrógeno/gestagen llevan a la aparición de hemorragias en los primeros ciclos de la administración y sus efectos son reducidos en el metabolismo lípido y el estado de ánimo).

En comparación con el régimen que consta de antagonistas de progesterona, las mesoprogestinas proporcionan una protección endométrica mucho más equilibrada debido a la actividad progestagénica parcial inherente. En lo que respecta a la protección endométrica, la presencia de actividad agonística en el receptor de progesterona es beneficiosa respecto de la protección endométrica, pues previene la hiperplasia endométrica gracias al efecto del estrógeno sin oposición en el endometrio. Con anterioridad se describieron signos de hiperestimulación endométrica luego de un tratamiento prolongado con RU 486 (Murphy AA, Kettel LM, Mora-

89 48
20 97

les AJ, y otros (1995) Endometrial effects of long-term, low-dose administration of RU 486, Fértil. Steril. 63: 761-766).

Por otra parte, las desventajas de la progestina como los efectos negativos en el metabolismo lípido y el estado de ánimo y los efectos estimulantes de la glándula mamaria, se ven reducidos o ausentes durante el tratamiento con mesoprogestina.

Además, no existen riesgos de que sea utilizada como abortiva debido a que para inducir un aborto se necesitan altas dosis de mesoprogestina.

De acuerdo con todas las realizaciones, puede haber presencia de estrógeno en unidades de dosaje destinadas a la administración diaria.

También puede haber presencia de mesoprogestina en unidades de dosaje oral diario.

Si las unidades de dosaje de la mesoprogestina se proporcionan durante un período de 7 días, tales unidades pueden proporcionarse en la forma de una unidad de dosaje administrable una vez a la semana.

En las dosis a administrar una vez por semana, la mesoprogestina debe estar preparada preferentemente en una formulación que libere el ingrediente activo en forma retardada.

Para lograr que la mesoprogestina sea liberada en forma retardada, se puede por ejemplo, formular la unidad de dosa-

46
90 21 98

je que se administrará en forma oral como una tableta compuesta o con una unidad de dosaje de administración oral con un revestimiento de desintegración cronometrada, tal como ya es de amplio conocimiento en el arte.

Por derivatización, por ejemplo mediante la esterificación de un grupo hidroxilo libre en un precursor efectivo, la mesoprogesterina que se utiliza para la producción del agente farmacéutico de acuerdo con la invención puede también tener un período de vida medio más prolongado que su precursor. Como resultado, se logra también una actividad de mayor duración.

La mesoprogesterina se selecciona preferentemente para esta invención del grupo conformado por los compuestos J867, J956, J1042.

A los fines de la invención, la formulación de la mesoprogesterina de estrógeno se lleva a cabo en forma totalmente convencional, tal como ya se conoce para estos compuestos para su uso individual en la terapia de sustitución hormonal para el estrógeno, por ejemplo, Ciclo-Pogynova, o tal como se describe para J867 en DE 43 32 283.

En particular, se hace referencia también a la información que contiene WO-A 93/17686 y WO-A 94/18983.

Además de la administración oral del estrógeno y la mesoprogesterina, es igualmente posible administrar uno o ambos componentes en forma transdérmica, por ejemplo con un parche

91 43
22 99

cutáneo, más conocido para la administración de estrógeno (Climara Patch).

Por otra parte, la administración puede llevarse a cabo mediante un sistema de liberación intrauterina (Mirena), pero esta variante no es preferible dentro del alcance de esta invención.

La administración de uno o ambos componentes como formulación de depósito también es posible.

Por último, pueden combinarse todos los tipos de administración antes mencionados. Por ejemplo, el estrógeno puede administrarse en forma transdérmica con un parche, y el antagonista de progesterona puede administrarse en forma diaria o una o más veces como formulación de depósito.

El estrógeno por dosaje diario de acuerdo con la invención se presenta en cantidades de 1 a 2 mg de 17 β -estradiol o una cantidad bioequivalente de otro estrógeno.

A los efectos de la presente invención, las siguientes cantidades pueden ser consideradas como cantidades bioequivalentes de otros estrógenos:

- etinilestradiol 5-35 μ g
- estrógenos conjugados 0,625 a 1,25 mg.
- En el caso de la administración transdérmica del estrógeno, el sistema de administración transdérmica debería liberar por día aproximadamente 50 μ g de 17 β -estradiol o una cantidad bioequivalente de otro estrógeno.

48
92 25 100

- También es posible administrar el estrógeno mediante el uso de una crema vaginal o un aro vaginal. Las cantidades diarias son de aproximadamente 1,25 mg o 0,2 mg en el caso de 17 β -estradiol. En este caso, los valores son sólo aproximados.

De acuerdo con la invención, en el agente farmacéutico la cantidad de mesoprogestina contenida en cada dosaje es preferentemente una cantidad que, cuando se utiliza durante el período adecuado, es suficiente para lograr la aparición de amenorrea.

De acuerdo con la invención, en una realización preferida del agente farmacéutico, la cantidad de mesoprogestina de cada dosaje diario es equivalente a 0,5 mg a 50 mg, preferentemente 1 mg a 25 mg de J867.

Las dosis bioequivalentes de una mesoprogestina pueden evaluarse con la prueba de McPhail.

El envase que contiene el agente farmacéutico de acuerdo con la invención se prepara de manera tal que, junto con la mesoprogestina (y el estrógeno) en la forma adecuada de administración (en forma oral en forma de píldoras, pastillas revestidas, etc. en un envase blister, tal como sea adecuado para los antagonistas de estrógeno y/o progesterona, o el estrógeno como un parche dérmico y el antagonista de progesterona en forma de píldoras, pastillas revestidas, etc. en un blister o una cápsula como depósito a admi-

93 ~~48~~
~~24~~ 101

nistrar una sola vez), dicho envase presenta las instrucciones de uso del agente farmacéutico (dentro del envase).

94/25 00
102

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Uso de mesoprogestinas como componente farmacéutico para la fabricación de un medicamento para la terapia de sustitución hormonal (TRH).
2. Uso de una mesoprogestina de acuerdo con la reivindicación 1 junto con un estrógeno para la fabricación de un medicamento para TRH.
3. Uso de una mesoprogestina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en una cantidad diaria de 1,0 a 50,0 mg.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3 donde la dosis diaria de mesoprogestina es de 5,0 a 25,0 mg.
5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4 donde la dosis diaria es de 10,0 a 25,0.
6. El uso de J867, J912, J856 y J1042 como una mesoprogestina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. El uso de etinilestradiol, estradiol, un éster estradiol o un 3-sulfamato de 17 β -etinilestradiol o 17 β -estradiol como un estrógeno de acuerdo con la reivindicación 2.

Resumen

La presente invención hace referencia al uso de mesoprogestinas como componentes farmacéuticos para la fabricación de un medicamento para la terapia de sustitución hormonal (TRH) y como componente para el uso combinado junto con un estrógeno para la fabricación de un medicamento para TRH así como en métodos de TRH respectivos y en métodos para tratar la insuficiencia hormonal y síntomas de irregularidad hormonal. Las mesoprogestinas se definen como compuestos que disponen de actividades tanto agonísticas como antagónicas en el receptor de progesterona (RP) in vivo. Estabilizan la función del RP en un nivel intermedio entre agonístico y antagonístico. Las progestinas y las antiprogestinas no permiten alcanzar estados funcionales correspondientes.

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

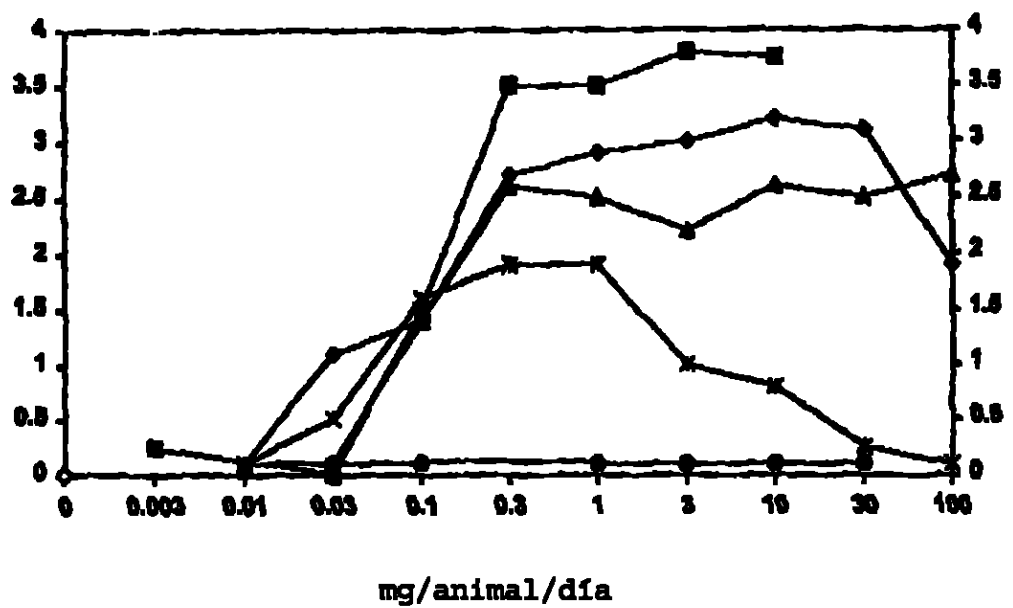
96 37 104

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).

Figura 1A:

Resultado de McPhail

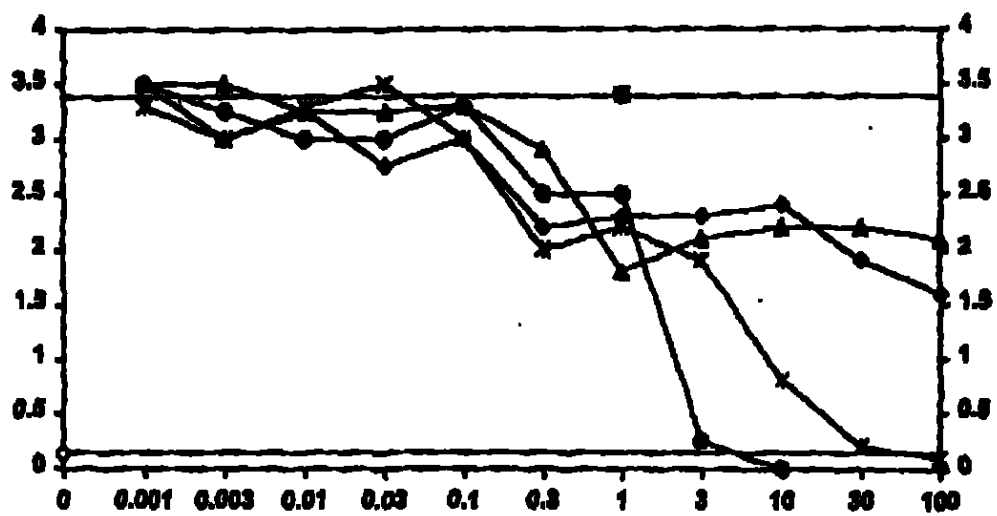


vehículo - progesterona - RU486 - J867 - J956 - J1042

97 ~~52~~
~~20~~ 105

Figura 1B:

Resultado de McPhail



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

98
SCR-1713
106

Eing. FDS
0.8. Dez. 1999
1179

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) AS A COMPONENT OF COMPOSITIONS FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY (HRT)

- ☐ for which an application for Letters Patent to be filed in the United States Patent and Trademark Office was accepted on even date.
- ☒ for which U.S. Application Serial No. 09326140 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-Aktien Gesellschaft
Burling, Germany

Jenapharm GmbH & Co. KG
Jena, Germany

hereinafter referred to as the ASSIGNEE, is desirous of assigning 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 extensions 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 extensions thereof, and in and to any and all priority and/or convention rights or benefits accruing or to accrue with respect to the filing or securing of patents in the United States and/or any foreign country thereon. 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 extensions thereof, with all the rights, powers, privileges and advantages in anywise arising from or pertaining 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 extensions thereof, for the use and benefit of ASSIGNEE and its assigns and legal representatives, in as ample and beneficial a manner as all laws and purposes of the ASSIGNOR could 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 Patents thereon.

AND ASSIGNEE undertakes 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 grant(s) the full name of William, White, Zappa & Associates, P.C. the power to insert on 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 witnessed by ASSIGNOR.

1st	FULL NAME OF FIRST OR FIRST NAMED INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
	Walter ELGER	<i>Walter Elger</i>	13. Dec. '99
2nd	FULL NAME OF SECOND JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
	Kristof CHWALISZ	<i>Kristof Chwalisz</i>	6.11.99
3rd	FULL NAME OF THIRD JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
	Gerd SCHUBERT	<i>Gerd Schubert</i>	06.12.99
4th	FULL NAME OF FOURTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
5th	FULL NAME OF FIFTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
6th	FULL NAME OF SIXTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
7th	FULL NAME OF SEVENTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
8th	FULL NAME OF EIGHTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
9th	FULL NAME OF NINTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
10th	FULL NAME OF TENTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
11th	FULL NAME OF ELEVENTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE
12th	FULL NAME OF TWELFTH JOINT INVENTOR	INVENTOR'S SIGNATURE	DATE

99

J-5
107

CESION

SCH-1713

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

MESOPROGESTINAS (MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA)

COMO COMPONENTES DE COMPOSICIONES UTILIZADAS PARA

LA TERAPIA DE SUSTITUCION HORMONAL (TRE)

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. 09/386,140.

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 56 108

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 Chwallisz
- 3) Dr. Gerd Schubert

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 09/386,140

presentada el
on

31 de agosto de 1999

denominada
entitled

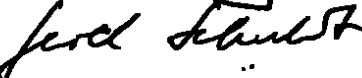
Mesoprogestinas (moduladores de receptores de proges-
terona) como componentes de composiciones utilizadas
para la Terapia de Sustitución Hormonal (HRT)

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) 

102 58
40

UR-Nr. 891 / 2000

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

Freistaat Thüringen)
S S
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 , 2. Herr Dr. Kristof CHWALISZ
geb. am : 28. 08. 1941 , geb. am : 02. 04. 1952
Käthe Kollwitz Str. 13 , JENA 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.

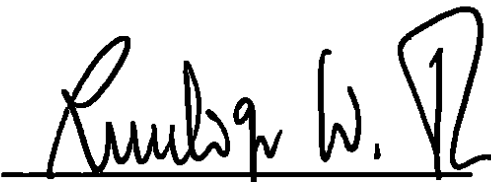
Als öffentlicher Notar bestätige ich , daß die vor-
stehend erwähnten Personen ihre Unterschriften als
Assignors leisteten . Jede dieser Personen wies sich
aus durch Vorlage seines Personalausweises .

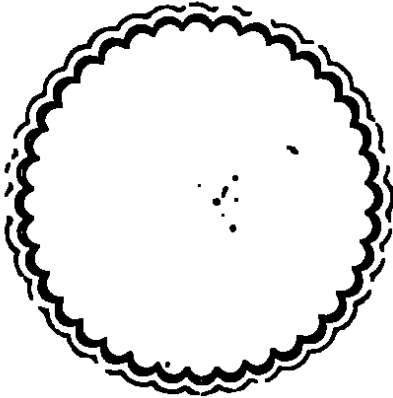
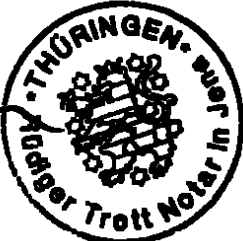
IN WITNESS WHEREOF , I have hereunto set
my hand and affixed my official seal the day and
year of this certificate first above written .

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

Jena , September 19 , 2000

Jena , den 19. September , 2000


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



103 89
11

Zwischenbeglaubigung

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des

Notars Herrn Rüdiger Trott

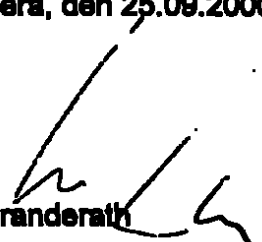
(Amtsbezeichnung, Name)

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

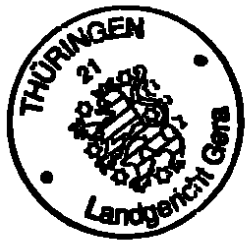
Zugleich wird bescheinigt, dass der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

Aktenzeichen: 910 E1 - 125/00

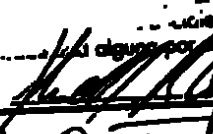
Gera, den 25.09.2000


Granderath
Präsident des Landgerichts

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



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlin, Octubre 30/2000 No. 260
El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA:
Que Dr. Granderath que autoriza el
presente documento a la persona expresada
las funciones Presidente del Tribunal
Regional de Gera, Turingen
y que son los que son los que
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.


Howell Ricardo Quimbaya
Segundo Secretario de



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES

Cinientos dólares 22.00 us\$

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

476677

Rosario Ambray

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

ROSEBASSONE
RESPONSABLE DEL TENDIDO

2000 NOV 22 11:03:20

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

104 112 60

[TRADUCCION OFICIAL]

Registro Notarial No. 691/2000

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, Berlin,
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. 476677 el 22 de Noviembre del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ

Traductor Oficial

Dec. 911 de Mayo 1900 LEXICONTROL

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
394528
Cuya firma aparece en el
documento descansa
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2020 NOV 27 A 9 28
JEFE DE ORGANIZACIONES
SANTAE DE BOGOTA D.C.

[Handwritten signature]