

61
20

11115

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00065517 00000001 Folios: 62
Fecha (RCB): 2000-11-28 16:09:47
Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLESI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00065517

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. 09/386,133 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. 09/386,133 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

./.

bajo el No. 09/386,133 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

mm.

PA 306726



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: 09/386,133

FILING DATE: August 31, 1999



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

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
FELSCOFIER (703) 243-6410

Atty's Docket No. SCH-1711

Applicant(s) : Unknown

For : MESOPROGESTINS (PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS) AS A COMPONENT OF
FEMALE CONTRACEPTIVES

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 - 12
Claims - 4
Abstract - 1
Sheets of Drawings - 2

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

52 66

51765AUSM1XX29-P (08/31/1999)

Mesoprogestins (Progesterone Receptor Modulators) as a component of female contraceptives

The present invention relates to the field of contraception. More particularly it relates to the use of mesoprogestins for the production of a pharmaceutical for female contraception, to a pharmaceutical preparation for female contraception and to a method of female contraception administering effective amounts of a mesoprogestin to a female desiring contraception.

For female oral contraception different pharmaceutical preparations are available.

The most prevalent form of oral contraception is a pill that combines both an estrogen and a progestin, a so-called combined oral contraceptive preparation. Apparently, the progestin acts to block gonadotropin releases (Inhibition of ovulation); the estrogen component provides endometrial control to diminish breakthrough bleeding.

Alternatively, there are contraceptive preparations that comprise progestin only. However, the progestin-only preparations (= progesterone-only pill = POP) have a more varied spectrum of side effects than do the combined preparations, especially more breakthrough bleeding. As a result, the combined preparations are the preferred oral contraceptives in use today (Sheth et al., Contraception, 25:243, (1982)).

Antiprogestins (also termed as „progesterone antagonists“ or „antigestagens“) are a class of compounds that block the progesterone receptor. For example, RU 486 (mifepristone) is a progesterone receptor antagonist. RU 486 binds to the progesterone receptor and produces a blockade of the binding of progesterone to it

53 66

receptor. When administered in the luteal phase of the menstrual cycle, RU 486 induces vaginal bleeding.

The prior art has demonstrated either inhibition of the ovulatory menstrual cycle or delayed endometrial maturation. It has been demonstrated in primate models that both a single injection of the antiprogesterin RU 486 (5 mg/kg i.m.) in the late follicular phase or a once weekly oral RU 486 dose of 25 mg prevented ovulation (Collins et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986, 63:1270-1276; Danforth et al., Contraception 1989, 40:195-200).

Using various study protocols which differed in regimen and dose, it has been demonstrated by several groups of investigators that RU 486 inhibits ovulation in women as well (Shoupe et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 1987, 157:1421-1426; Liu et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987, 65:1135-1140; Luukkainen et al., Fertil. Steril. 1988, 49:961-963).

A ovulation inhibiting activity has also been demonstrated for other progesterone antagonists than RU 486.

Consequently, several approaches for antioviulatory strategies to achieve contraception with progesterone antagonists have been suggested.

Also contraceptive approaches in which the RU 486 acts via implantation inhibition have been described.

In the so-called „LH+2“ treatment (Swahn et al., „The luteal effect of RU 486 administration during the early luteal phase on bleeding pattern, hormonal parameters and endometrium“, Human Reproduction 5, 4:402-408 (1990)) 2 days after occurrence of the LH peak (LH = Luteinizing Hormone) an ovulation-inhibiting dose of RU 486 is administered one time. The active compound is thus administered only after the time of ovulation in the luteal phase of the menstrual cycle (luteal contraception).

A contraception method using competitive progesterone antagonists is disclosed in W 83/23020. Below their ovulation inhibiting dose and the abortive dose progesterone antagonist, preferably after oral administration, achieve contraception in females, by inhibition of implantation. The method does not adversely affect the female's menstrual cycle and is without risk of aborting a previous implanted

00285133 = 082109

fertilized egg or a fetus. The application of the progesterone antagonist occurs at least once in the follicular phase of the female's menstrual cycle (i.e. before ovulation). The preferred frequency of administration is daily or it follows in regular intervals of some days, e.g. weekly or with a distance of 3 or 4 days between the single administrations of active compound.

WO 94/18982 teaches a method of inhibiting fertilization of an oocyte which comprises administering a fertilizing inhibitory amount of an antiprogestin to an ovulatory mammal. The amount is insufficient either to prevent ovulation or to interfere with the regularity of the ovarian menstrual cycle of the mammal. The preferred frequency of administration is daily.

According to one aspect of the present invention mesoprogestins are used as a component for the production of a pharmaceutical for female contraception. They can be used either as single pharmaceutically active principle in female contraceptives or they can be used together with an estrogen.

According to one aspect of the invention the mesoprogestins, either alone or in combination with estrogens, are used in a regular, cyclical administration regime. This shall mean that the mesoprogestins are administered in identical and repeating administration cycles as long as contraception is desired.

A cycle starts with the administration of a mesoprogesterin or mesoprogesterin / estrogen containing dosage unit followed daily by further dosage units thereof. Each cycle is completed by a period in which no active dosage units („pill-free“ days) or in which placebos are administered.

Alternatively in case of mesoprogesterin / estrogen administration the administration cycle can be completed by further administration of estrogen only containing dosage units.

A new application cycle starts on the first day after completion of the „pill free“ or placebo phase, respectively or after the phase in which estrogen only containing dosage units have been administered.

In all cases day 1 in the first administration cycle is the first day of bleeding in the female's menstrual cycle in which the contraceptive treatment starts.

SS 8/60

One embodiment of the mesoprogesterin only administration provides for administering the mesoprogesterin containing dosage units up to day 180 at the maximum. Under the continuous daily treatment (1 to 25 mg mesoprogesterin/day) a reversible amenorrhoea is induced and maintained. The contraceptive effect is due to endometrial effects (endometrial suppression) of the mesoprogesterin. Consequently the endometrium is not prepared for implantation of a fertilized egg. To achieve the contraceptive effect it is sufficient to administer the mesoprogesterin in dosages to prevent nidation. The dose of the mesoprogesterin can also be ovulation inhibiting but this is not essential to achieve the contraceptive effect and to induce and maintain amenorrhoea.

Preferably the mesoprogesterin only administration takes place for 3 months at the maximum (this allows to check the contraceptive reliability of the method).

Compared to other contraceptive regimes which use progestins only the above described administration regime leads to a better bleeding behaviour. Compared to the minipill (progesterone only pill) and to subcutaneous implants loaded with a progestin (Norplant) less breakthrough bleedings are observed.

With the methods using a progesterone antagonist as disclosed in WO 93/23020 and WO 94/18982 the normal cycle was maintained.

A next embodiment of the mesoprogesterin only administration provides for administering the mesoprogesterin containing dosage units up to day 21, 22, 23, 24 or 25 either followed by a period of 7, 6, 5, 4 or 3 days during which no active compound is administered or followed by the administration of 7, 6, 5, 4 or 3 placebo pills so as to complete a 28 day long cycle. On the next day the next cycle starts with the administration of a mesoprogesterin containing dosage unit, etc..

In this last mentioned administration regime the mesoprogesterin acts like a progestin by blocking the ovulation and inducing amenorrhoea and triggering withdrawal bleeding. Breakthrough bleedings are not induced. The withdrawal bleeding is due to endometrial transformation induced by the mesoprogesterin. Consequently, in this embodiment the mesoprogesterin has to be administered, at least in the luteal phase of the female's menstrual cycle, in an ovulation-inhibiting dose.

A variant of the last mentioned embodiment (not yet claimed) is to administer dosage units containing mesoprogesterin in an ovulation inhibiting dose exclusively during the

luteal phase of the female's menstrual cycle (no administration in the follicular phase).

Amenorrhoea inducing doses of mesoprogestins can be determined by methods known to a person skilled in the art for example in clinical studies.

Generally the daily dose of the mesoprogestin will be in the range of 1 to 25 mg.

If an estrogen is administered in addition to the mesoprogestin both active components are administered from day 1 (see above) to day 21, 22, 23, 24 or 25 of the female's menstrual cycle either followed by a period of 7, 6, 5, 4 oder 3 days.. during which no active compound is administered or followed by the administration of 7, 6, 5, 4 or 3 only estrogen containing dosage units or followed by the administration of 7, 6, 5, 4 or 3 placebo pills, respectively so as to complete a 28 day long administration cycle. On the next day the next cycle starts with the administration of a mesoprogestin/estrogen containing dosage unit, etc..

The estrogen is used in an daily amount of 10 to 30 µg ethinyl estradiol or a bioequivalent amount thereof.

The regular, cyclical administration regimes of an mesoprogestine, optionally in combination with an estrogen, are illustrated in detail in Figure 2.

The use of a mesoprogestin in a discontinuous, non-cyclical administration regime is the use as a so-called demand pill which has to be administered only around the time point of sexual intercourse for which contraception is desired. Preferably the administration is before sexual intercourse („medicinal condom“). For details c.f. WO 93/23020.

A further aspect of the invention refers to a pharmaceutical combination product (composition) containing a mesoprogestin together with an estrogen.

Yet another aspect of the invention deals with pharmaceutical preparations for female contraception comprising daily dosage units of a mesoprogestin.

All the aspects of the pharmaceutical preparation according to the invention are apparent from claims 25 to 38.

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

These aforementioned compounds, for instance 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 -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim] (all DE 43 32 284) are described 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 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 female contraception or to pharmaceutical preparations for this purpose.

Also, a progestagenic activity of the compounds which is advantageous for the herein claimed indication contraception 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 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 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 progestins 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).

59/ 12/ 32

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

The progestagenic activity of J867, J956, 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)] 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. 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., Chwalisz K, Fährnrich M, Hasan SH, Henderson D, Neef G, Rohde R (1988): 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 mesoprogesterin is preferably selected for this invention from the group of the compounds J867, J812, J956, J1042.

Further preferred mesoprogesterins 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).

The amount per daily dosage is in the range of 1 to 25 mg of mesoprogesterin.

As estrogens, all estrogenically active compounds are suitable for the purposes of this invention.

- Estrogens that can be used within the scope of this invention are, for example, ethinylestradiol, 17 β -estradiol as well as its esters such as estradiol-3-benzoate, estradiol-17-valerate, -cypionate, -undecylate, -enanthate and/or other estradiol esters (US-PS 2,611,773, US-PS 2,990,414, US-PS 2,054,271, US-PS 2,225,419 and US-PS 2,156,599) and conjugated estrogens.
- Estradiol-, ethinylestradiol- and estrone-3-sulfamates, for example estrone-N,N-dimethylsulfamate, estrone-N,N-diethylsulfamate, ethinylestradiol-3-N,N-dimethylsulfamate, ethinylestradiol-3-N,N-diethylsulfamate, ethinylestradiol-3-

61

24

N,N-tetramethylenesulfamate, estrone sulfamate, estradiol-3-sulfamate, estradiol-3-N,N-dimethylsulfamate, estradiol-3-N,N-diethylsulfamate, ethinylestradiol-3-sulfamate, which all represent prodrugs for the corresponding 3-hydroxy 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.

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

The estrogen 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.

For the purposes of this invention, the formulation of the mesoprogesterin and optionally the estrogen is done in a completely conventional manner, as is already

00385133-000100

known for the formulation of these compounds for their individual use as described for J867 in DE 43 32 283 and for estrogen therapy, for example Cyclo-Progynova.

In particular, reference is also made to the information that is contained in the mentioned prior art documents.

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 10 to 30 µg of ethinylestradiol or a bioequivalent amount of another estrogen.

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 amenorrhoea to occur.

In an 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 1 to 25 mg of J 887.

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

76
63 76

The packaging that contains the pharmaceutical preparation according to the invention is prepared in such a way that, in addition to the one or two components 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 mesoprogesterin and/or estrogen, or the estrogen as a skin patch and the mesoprogesterin 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).

09386133-083189

79
66 29

26. Pharmaceutical preparation according to claim 25 wherein consecutively to the mesoprogesterin up to 7 placebos or measures to indicate up to 7 pill free days are provided.
27. Pharmaceutical preparation according to claim 28 wherein 21, 22, 23, 24 or 25 daily dosage units of the mesoprogesterin and 7, 6, 5, 4 or 3 placebos or measures to indicate 7, 6, 5, 4 or 3 pill free days are provided.
28. Pharmaceutical preparation according to claims 26 or 27 wherein in addition to the mesoprogesterin containing dosage units estrogen containing dosage units are provided.
29. Pharmaceutical preparation according to claim 28 wherein the mesoprogesterin and the estrogen are contained in common dosage units.
30. Pharmaceutical preparation according to claim 28 wherein the mesoprogesterin and the estrogen are contained in separate dosage units.
31. Pharmaceutical preparation comprising daily dosage units containing a mesoprogesterin and a estrogen or a mixture of estrogens wherein these dosage units are provided for administration for 21, 22, 23, 24 or 25 days and wherein consecutively to these mesoprogesterin/estrogen dosage units 7, 6, 5, 4 or 3 dosage units containing only estrogen or a mixture of estrogens are provided so that in total dosage units for administration for 28 days are provided.
32. Pharmaceutical preparation according to claim 31 wherein the mesoprogesterin and the estrogen are contained in common dosage units.
33. Pharmaceutical preparation according to claim 31 wherein the mesoprogesterin and the estrogen are contained in separate dosage units.
34. Pharmaceutical preparation according to anyone of preceding claims 25 to 33 wherein the mesoprogesterin is J 867, J 912, J 956, J 1042.
35. Pharmaceutical preparation according to anyone of preceding claims 28 to 34 wherein the estrogen is ethinylestradiol, estradiol, estradiol ester or a 3-sulfamate of 17 β -ethinylestradiol or 17 β -estradiol.
36. Pharmaceutical preparation according to anyone of preceding claims 25 to 35 wherein the daily dosage unit contains 1 to 25 mg of mesoprogesterin.

ORIGINAL: 08319

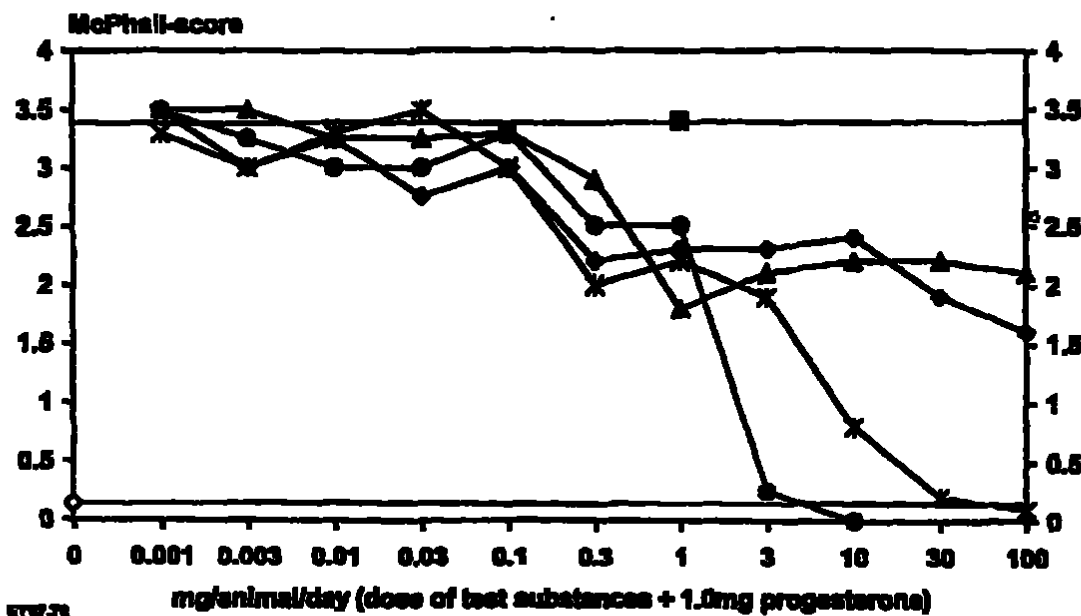
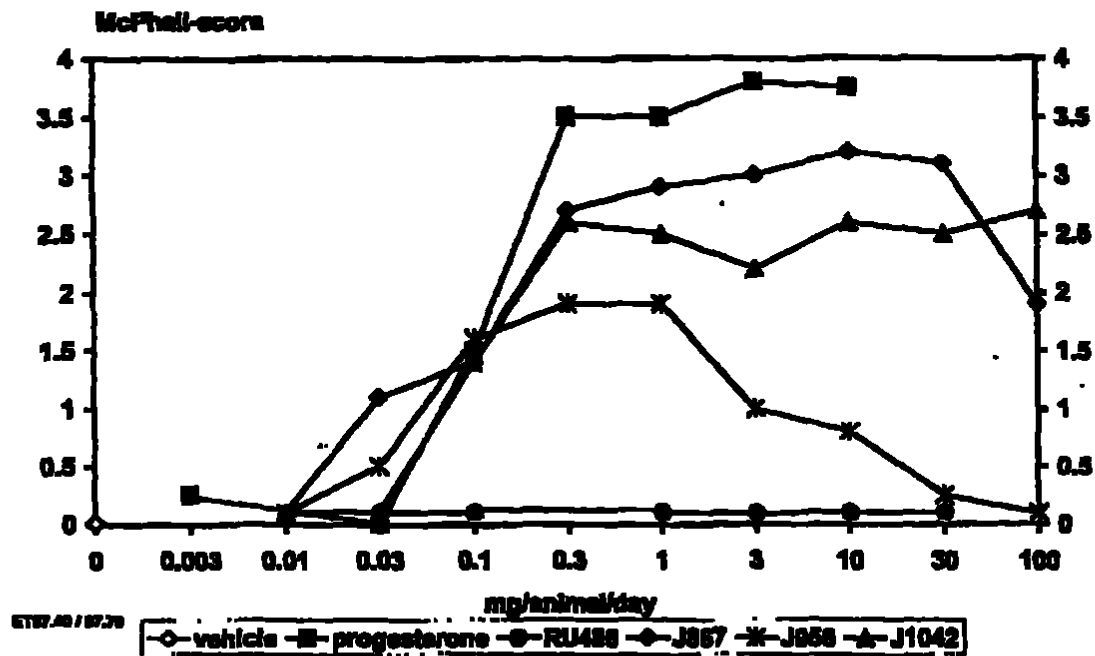
20
67 88

37. Pharmaceutical preparation according to anyone of preceeding claims 28 to 33, 35 and 36 wherein the daily dosage unit contains 10 to 30 µg ethinylestradiol or a bioequivalent amount of another estrogen.
38. Pharmaceutical preparation according to anyone of preceeding claims 25 to 37 wherein the daily dosage unit contains an amenorrhoea inducing and amenorrhoea maintaining amount of a mesoprogesterin.

00386133-003149

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)



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: 09/386,133

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):

1115
21
24
25

72 25
86

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-1711

Solicitante(s): Desconocido(s)

Para: MESOPROGESTINAS (MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGES-
TERONA) COMO COMPONENTES DE ANTICONCEPTIVOS FEMENINOS

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	12
Reivindicaciones	4
Resumen	1
Dibujos	2

No se adjunta la declaración.

☐ Corrección preliminar

☐ Hoja de información

- 26
73 84
- ☐ 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

74/27
1/88

**Mesoprogestinas (Moduladores de Receptores de Progesterona)
como componentes de anticonceptivos femeninos**

La presente invención hace referencia al campo de la anticoncepción. Más particularmente, se relaciona con el uso de mesoprogestinas para elaborar un producto farmacéutico para la anticoncepción femenina, con una preparación farmacéutica para la anticoncepción femenina y con un método de anticoncepción femenina que consiste en administrar cantidades efectivas de una mesoprogestina a mujeres que desean contar con anticoncepción.

Existen diferentes preparaciones farmacéuticas disponibles para producir anticonceptivos orales femeninos.

La forma más utilizada de anticonceptivo oral es una píldora que combina un estrógeno con una progestina, denominada preparación anticonceptiva oral combinada. La progestina actúa bloqueando la liberación de gonadotropina (inhibición de la ovulación); el componente de estrógeno proporciona un control endométrico para disminuir la aparición de sangrado.

Por otra parte, existen preparaciones anticonceptivas que sólo contienen progestina. Sin embargo, las preparaciones de progestina como único componente (= píldora únicamente de progesterona = POP) tienen un espectro más variado de efectos colaterales que las preparaciones combinadas, en es-

25 25
2 89

pecial pues se cuenta con mayor hemorragia. Como resultado, las preparaciones combinadas son los anticonceptivos orales de uso preferido en la actualidad (Sheth y otros, Contraception, 25: 243, (1982)).

Las antiprogestinas (conocidas también como "antagonistas de progesterona" o "antigestagenes") son una clase de compuesto que bloquea el receptor de progesterona. Por ejemplo, RU 486 (mifepristona) es un antagonista receptor de progesterona. RU 486 se liga al receptor de progesterona y genera un bloqueo de la ligazón de progesterona con su receptor. Cuando se administra en la fase luteal del ciclo menstrual, RU 486 provoca hemorragias vaginales.

Las técnicas anteriores demostraron inhibición del ciclo menstrual ovulatorio o retrasos de maduración en el endometrio. Se ha demostrado en modelos primate que tanto una inyección de la antiprogestina RU 486 (5 mg/kg i.m.) en la fase folicular última o una dosis semanal oral de RU 486 de 25 mg evitan la ovulación (Collins y otros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986, 63:1270-1276; Danforth y otros, Contraception 1989, 40: 195-200).

Mediante varios protocolos de estudio con regímenes y dosis diferentes, varios grupos de investigadores demostraron que RU 486 también inhibe la ovulación en las mujeres (Shoupe y otros, Am.J.Obstet. Gynecol. 1987, 157:1421-1426; Liu y otros, J.Clin.Endocrinol. Metab. 1987, 65: 1135-1140;

76 29
40

Luukkainen y otros, Fertil. Steril. 1988, 49: 961-963).

Se ha demostrado también la actividad inhibitoria de la ovulación en otros antagonistas de progesterona además de RU 486.

En consecuencia, se han sugerido varios abordajes diferentes como estrategias antiovulatorias para lograr anticoncepción con antagonistas de progesterona.

También se han descrito abordajes anticonceptivos en los que RU 486 actúa inhibiendo la implantación.

En el tratamiento denominado "HL+2" (Swahn y otros, The luteal effect of RU 486 administration during the early luteal phase on bleeding pattern, hormonal parameters and endometrium, Human Reproduction 5, 4: 402-408 (1990)) 2 días después de la aparición del pico de HL (HL = hormona luteinizante) se administra una dosis inhibitoria de ovulación de RU 486. El compuesto activo se administra por tanto sólo luego del período de ovulación en la fase luteal del ciclo menstrual (anticoncepción luteal).

WO 93/23020 describe un método anticonceptivo en el que se utilizan antagonistas de progesterona competitivos. Por debajo de su dosis inhibitoria de ovulación y la dosis abortiva los antagonistas de progesterona, preferentemente luego de la administración oral, logran la anticoncepción femenina por inhibición de implantación. El método no afecta en forma adversa al ciclo menstrual femenino y no presenta riesgos

77 80
91

de aborto luego de que el huevo o el feto se han implantado. La aplicación del antagonista de progesterona se presenta al menos una vez en la fase folicular del ciclo menstrual femenino (es decir, antes de la ovulación). La frecuencia de administración preferida es diaria o sigue en intervalos regulares de varios días, por ejemplo, en forma semanal o con una distancia de 3 o 4 días entre las administraciones individuales del compuesto activo.

WO 94/18982 enseña un método para inhibir la fertilización de un oocito que consiste en administrar una cantidad inhibitoria de fertilización de una antiprogestina a un mamífero ovulatorio. La cantidad es insuficiente tanto para evitar la ovulación como para interferir en la regularidad del ciclo menstrual ovárico del mamífero. La frecuencia de administración preferible es la diaria.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, las mesoprogestinas se utilizan como componente para la elaboración de un producto farmacéutico para la anticoncepción femenina. Pueden utilizarse como un principio farmacéuticamente activo en anticonceptivos femeninos o con un estrógeno.

De acuerdo con un aspecto de la invención las mesoprogestinas, ya sea solas o en combinación con estrógenos, se utilizan con un régimen de administración regular y cíclico. Esto significa que las mesoprogestinas se administran en ciclos idénticos y repetitivos siempre que se desee anticon-

78-81
5 92

cepción.

Un ciclo comienza con la administración de una mesoprogestina o mesoprogestina/estrógeno que contiene una unidad de dosaje seguida de más unidades de dosaje. Cada ciclo se completa con un período en que no se administran unidades de dosaje activas (días sin píldoras) o placebos.

Por otra parte, en el caso de la administración de mesoprogestina / estrógeno, el ciclo de administración puede completarse con la administración de más estrógenos que sólo contengan las unidades de dosaje.

El primer día luego de completada la fase sin píldoras o placebo comienza un nuevo ciclo de aplicación, o luego de la fase en que el estrógeno que sólo contiene las unidades de dosaje ha sido administrado.

En todos los casos el día 1 del primer ciclo de administración es el primer día de hemorragia en el ciclo menstrual femenino en que comienza el tratamiento anticonceptivo.

Una realización de la administración de mesoprogestina solamente da lugar a la administración de mesoprogestina que contenga unidades de dosaje hasta el día 180 como máximo. Con un tratamiento diario continuo (1 a 25 mg de mesoprogestina por día) se logra y mantiene una amenorrea reversible. El efecto anticonceptivo se debe a los efectos endométricos (supresión endométrica) de la mesoprogestina. En consecuen-

79 82
93

cia, el endometrio no está preparado para la implantación de un huevo fertilizado. Para lograr el efecto anticonceptivo es suficiente con administrar la mesoprogestina en dosajes que eviten la anidación. La dosis de mesoprogestina también puede inhibir la ovulación, aunque hacerlo no es algo esencial para alcanzar un efecto anticonceptivo e inducir y mantener amenorrea.

Preferentemente, la única administración de mesoprogestina tiene lugar durante 3 meses como máximo (esto permite comprobar la confiabilidad anticonceptiva del método). En comparación con otros regímenes anticonceptivos que utilizan progestinas, sólo el régimen que se describió hasta aquí logra una mejor conducta hemorrágica. En comparación con la minipíldora (píldora que sólo contiene progesterona) y con los implantes subcutáneos cargados con progestina (Norplant) se observan menos apariciones de hemorragia.

Con los métodos que emplean un antagonista de progesterona tal como se describe en WO 93/23020 y WO 94/18982 se mantuvo el ciclo normal.

Otra realización de la administración de mesoprogestina únicamente consiste en administrar las unidades de dosaje que contienen mesoprogestina hasta el día 21, 22, 23, 24 o 25 ya sea seguidas de un período de 7, 6, 5, 4 o 3 días durante los cuales no se administra ningún componente activo o seguido de la administración de 7, 6, 5, 4 o 3 píldoras de

placebo para completar un ciclo de 28 días de largo. Al día siguiente comienza el nuevo ciclo con la administración de una unidad de dosaje con mesoprogestina, etc.

En el último régimen de administración que se mencionó la mesoprogestina actúa como una progestina mediante el bloqueo de la ovulación y la inducción de amenorrea y el accionamiento de la sustracción del hemorragia. No se provocan apariciones de hemorragia. La sustracción de la hemorragia se debe a la transformación endométrica inducida por la mesoprogestina. En consecuencia, en esta realización se debe administrar mesoprogestina, al menos en la fase luteal del ciclo menstrual femenino, en una dosis que inhiba la ovulación. Una variante de la realización antes mencionada (que aún no ha sido reivindicada) consiste en administrar unidades de dosaje que contengan mesoprogestina en una dosis inhibitoria de ovulación exclusivamente durante la fase luteal del ciclo menstrual femenino (sin administración en la fase folicular).

Las dosis de mesoprogestinas que producen amenorrea pueden ser determinadas por métodos conocidos por las personas experimentadas en el arte, por ejemplo, en los estudios clínicos.

Generalmente, la dosis diaria de la mesoprogestina está dentro de la escala de 1 a 25 mg.

Si un estrógeno se administra además de la mesoproges-

81 34 95

tina, ambos componentes activos se administran desde el día 1 (ver antes) hasta el día 21, 22, 23, 24 o 25 del ciclo menstrual femenino ya sea seguido de un período de 7, 6, 5, 4 o 3 días durante los cuales no se administran compuestos activos o seguidos por la administración de 7, 6, 5, 4 o 3 unidades de dosaje que sólo contienen estrógeno o seguidos de una administración de 7, 6, 5, 4 o 3 píldoras de placebo, de manera de completar un ciclo de administración de 28 días. El día siguiente, comienza el ciclo siguiente con la administración de una unidad de dosaje que contiene mesoprogestina / estrógeno, etc.

El estrógeno se utiliza en una cantidad diaria de 10 a 30 µg de estradiol etinilo o una cantidad bioequivalente.

En la Figura 2 se ilustran en detalle los regímenes de administración cíclica regular de una mesoprogestina, opcionalmente en combinación con un estrógeno.

El uso de una mesoprogestina en un régimen de administración discontinuo no cíclico es el uso de la denominada píldora de demanda que debe administrarse sólo alrededor del momento en que se produce el acto sexual para el cual se desea la anticoncepción. Preferentemente, la administración se realiza antes del acto sexual (condón medicinal). Para más detalles ver WO 93/23020.

Otro aspecto de la invención hace referencia a una combinación farmacéutica (composición) que contiene una meso-

82 85
96

progestina junto con un estrógeno.

Aun otro aspecto de la invención trata de las preparaciones farmacéuticas para la anticoncepción femenina que consisten en unidades de dosaje de una mesoproggestina. Todos los aspectos de la preparación farmacéutica de acuerdo con la invención se hacen evidentes en las reivindicaciones 25 a 38.

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

Los compuestos antes mencionados, como por ejemplo J867 [4-[17-Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-oxima] y J912[4-[17-Hidroxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-oxima] (ambos DE 43 32 283) y J900[4-[17-Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-[O-(etoxi)carbonil]oxima], J914[4-[17-Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-(O-acetilo)oxima] y J956[4-[17-Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-[O-(etilamino)carbonil]oxima] (todos DE 43 32 284) se describen como compuestos con una fuerte actividad antiprogestagénica y en comparación con RU 486 con una actividad antiglucocorticoide marcadamente reducida. Además se considera que estos compuestos tienen propiedades antiestrogénicas (indirectas) que se reflejan en el

83 26
10 93

peso reducido de los conejillos de Indias cíclicos.

Estos efectos deberían ejercer una influencia particularmente favorable en tejidos patológicamente modificados en los que los estrógenos estimulan el crecimiento (focos endometrióticos miomas, etc.).

El descubrimiento de estas aplicaciones no pertenece al uso de compuestos nuevos para la anticoncepción femenina o a preparaciones farmacéuticas con este fin.

No se menciona tampoco ninguna clase de actividad progestagénica de los compuestos, la cual es ventajosa para la contracepción aquí reivindicada.

Además, las solicitudes mencionadas no mencionan absolutamente nada acerca del uso de una dosis activa para tratar las condiciones mencionadas.

De acuerdo con la invención, las mesoprogestinas se definen como compuestos que poseen actividad tanto agonística como antagonística en el receptor de progesterona (RP) 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 PRM. Esta actividad permanece, sin em-

bargo, 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. 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 fun-

85-88
12 99

ción de PR en un nivel de actividad intermedio, lo que proporciona argumentación a 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 RP de las mesoprogestinas en conejos (Figura 1 A).

La actividad progestagénica de J867, J956, 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)] 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). 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 (aproximadamente un resultado de McPhail 4). Ninguna de las mesoprogestinas

86 89
13 100

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

La mesoprogestina se selecciona preferentemente para esta invención del grupo de los compuestos J867, J912, J956, J1042.

Otras mesoprogestinas más preferidas son:

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

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

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

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

y

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

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

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

La cantidad por dosaje diario está dentro de los 1 a 25 mg de mesoprogestina.

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,

88 41
15 102

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-dimetilsulfamato, sulfamato de estrona, estradiol-3-sulfamato, estradiol-3-N,N-dimetilsulfamato, estradiol-3-N,N-dietilsulfamato, 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.

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

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

Si las unidades de dosaje de la mesoprogesterina 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.

89 42
26 103

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 dosaje 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 mesoprogestina 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.

A los fines de la invención, la formulación de la mesoprogestina 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 contienen los documentos anteriores ya mencionados.

90 43
12 104

Además de la administración oral del estrógeno y la mesoprogestina, es igualmente posible administrar uno o ambos componentes en forma transdérmica, por ejemplo con un parche 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 10 a 30 μg de etinilestradiol o una cantidad bioequivalente de otro estrógeno.

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 prefe-

91 44
18 105

rida del agente farmacéutico, la cantidad de mesoprogestina de cada dosaje diario es equivalente a 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 los componentes mesoprogestina y 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 la mesoprogestina y / o el estrógeno, o el estrógeno como un parche dérmico y la mesoprogestina en forma de píldoras, pastillas revestidas, etc. en un blister o una cápsula como depósito a administrar una sola vez), dicho envase presenta las instrucciones de uso del agente farmacéutico (dentro del envase).

92 45
106

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

1. El uso de mesoprogestinas como componentes para la elaboración de un producto farmacéutico para la anticoncepción femenina.

2. El uso de mesoprogestinas de acuerdo con la reivindicación 1 sin ningún otro compuesto farmacéutico activo involucrado.

3. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 de la mesoprogestina en un régimen de administración regular y cíclico.

4. El uso tal como se indica en la reivindicación 3, caracterizado por que la administración de la mesoprogestina sobreviene desde d1 hasta como máximo d180, en tanto d1 se cuenta como el primer día de sangrado del ciclo menstrual femenino.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4 mediante el cual la cantidad diaria de la mesoprogestina se selecciona de manera de provocar y mantener la amenorrea.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5 que se caracteriza por que la administración de la mesoprogestina sobreviene desde d1 hasta al menos d21 y como máximo d25, en tanto d1 se cuenta como el primer día de sangrado del ciclo menstrual femenino.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 donde la cantidad diaria se selecciona de manera de alcanzar una ame-

93 46
20 107

norrea reversible.

8. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores de 1 a 7, donde la mesoprogestina es J867, J912, J956, J1042.

9. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores de 1 a 8, que se caracteriza por que la dosis diaria de mesoprogestina es de 1 a 25 mg.

10. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 3 a 9 que se caracteriza porque se utiliza un estrógeno como componente adicional para la producción del producto farmacéutico.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 que se caracteriza porque el componente adicional es etinilestradiol, estradiol, éster estradiol o un 3-sulfamato de 17 β -etinilestradiol o 17 β -estradiol.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 que se caracteriza porque la dosis diaria del estrógeno componente adicional es de 10 a 30 μ g de etinilestradiol o una cantidad bioequivalente de otro estrógeno.

13. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que se caracteriza porque el producto farmacéutico está formulado para la administración oral.

14. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12 que se caracterizan porque el producto farmacéutico se formula como sistema intrauterino.

94) 97
108

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, 11 o 12 que se caracteriza porque al menos uno, mesoprogestina y el estrógeno componente adicional, se formula para la administración oral.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, 11 o 12 se caracteriza porque al menos uno, mesoprogestina y el estrógeno componente adicional, se formula como un sistema intrauterino.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 2 en un régimen de administración discontinuo y no cíclico.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17 donde la mesoprogestina que contiene el producto farmacéutico se administra ante demanda cuando se desea contar con anticoncepción para sólo una ocasión.

19. El uso de la reivindicación 18 donde la administración dura un período de hasta 4 días.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19 donde al menos la primera administración dentro del período de hasta 4 días se hace antes del acto sexual para el cual se desea contar con anticoncepción.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20 donde la administración se hace una vez y antes del acto sexual.

22. La composición farmacéutica contiene una mesoprogestina y un estrógeno.

23. La composición farmacéutica de acuerdo con la rei-

95 48
22 109

vindicación 22 donde la mesoprogestina se selecciona del grupo de los compuestos J867, J912, J956, J1042.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 donde el estrógeno es etinilestradiol, estradiol, éster estradiol o un 3-sulfamato de 17 β -etinilestradiol o 17 β -estradiol.

25. La preparación farmacéutica para anticoncepción femenina que consiste en unidades de dosaje diario de una mesoprogestina donde se suministran unidades de dosaje de hasta como máximo 180 días.

26. La preparación farmacéutica que se indica en la reivindicación 25 donde luego de la mesoprogestina, se suministran hasta 7 placebos o medidas que indican hasta 7 días sin píldoras.

27. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26 donde se suministran 21, 22, 23, 24, o 25 unidades de dosaje diario de la mesoprogestina y 7, 6, 5, 4 o 3 placebos o medidas que indican 7, 6, 5, 4 o 3 días sin píldoras.

28. La preparación farmacéutica que se indica en las reivindicaciones 26 o 27 donde además de la mesoprogestina que contiene unidades de dosaje, se suministran unidades de dosaje de estrógeno.

29. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 donde la mesoprogestina y el estrógeno se

96 23 49 110

presentan en unidades de dosaje comunes.

30. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 donde la mesoprogestina y el estrógeno se presentan en unidades de dosaje separadas.

31. La preparación farmacéutica que consiste en unidades de dosaje diarias que contienen una mesoprogestina y un estrógeno o una mezcla de estrógenos donde estas unidades de dosaje se proporcionan para la administración durante 21, 22, 23, 24 o 25 días y donde luego de estas unidades de dosaje de mesoprogestina / estrógeno se suministran 7, 6, 5, 4 o 3 unidades de dosaje que contienen sólo estrógeno o una mezcla de estrógenos de manera que en total se suministren unidades de dosaje para la administración durante 28 días.

32. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 donde la mesoprogestina y el estrógeno se presentan en unidades de dosaje comunes.

33. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 donde la mesoprogestina y el estrógeno se presentan en unidades de dosaje separadas.

34. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 33 donde la mesoprogestina es J867, J912, J956, J1042.

35. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores de 28 a 34 donde el estrógeno es etinilestradiol, estradiol, estradiol o un

97 80
24 14

3-sulfamato de 17β -etinilestradiol o 17β -estradiol.

36. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 35 donde la unidad de dosaje diario contiene de 1 a 25 mg de mesoprogestina.

37. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 33, 35 y 36 donde la unidad de dosaje diaria contiene de 10 a 30 μ g de etinilestradiol o una cantidad bioequivalente de otro estrógeno.

38. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 25 a 37 donde la unidad de dosaje diario contiene una cantidad de mesoprogestina que provoque amenorrea y una cantidad que la mantenga.

98
25
87
112

R E S U M E N

La presente invención hace referencia al uso de mesoprogestinas para producir un producto farmacéutico para la anticoncepción femenina, a una preparación farmacéutica para la anticoncepción femenina y a un método anticonceptivo femenino que administra cantidades efectivas de una mesoprogestina en una mujer que desea contar con anticoncepción.

Opcionalmente, la mesoprogestina puede utilizarse en combinación con un estrógeno.

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 RP en un nivel intermedio entre agonístico y antagonístico. Con las progestinas o las antiprogestinas no es posible lograr estados funcionales correspondientes.

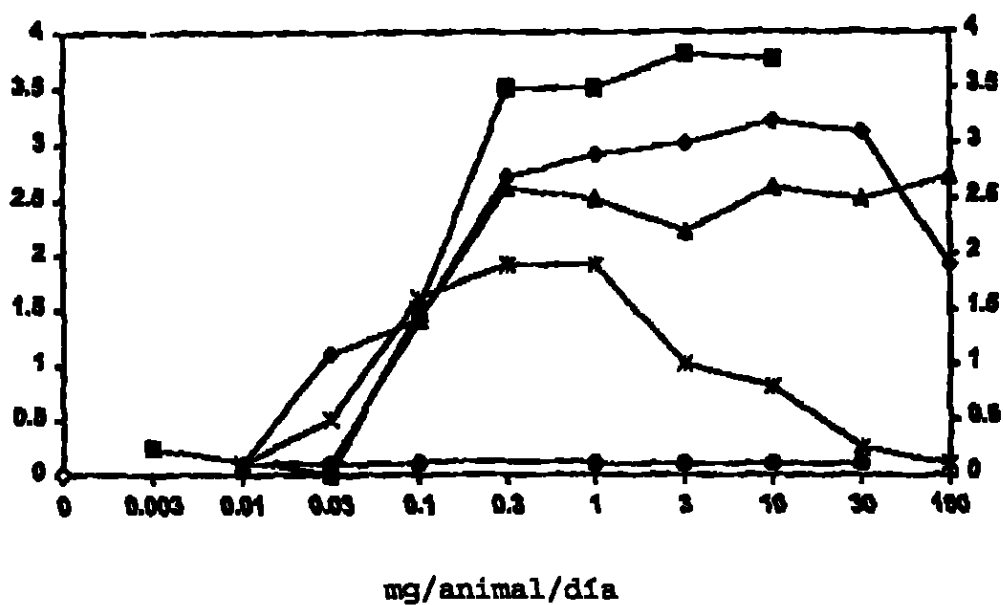
J867, J912, J956 y J1042 son las mesoprogestinas preferibles de acuerdo con la invención.

99
26
125

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).

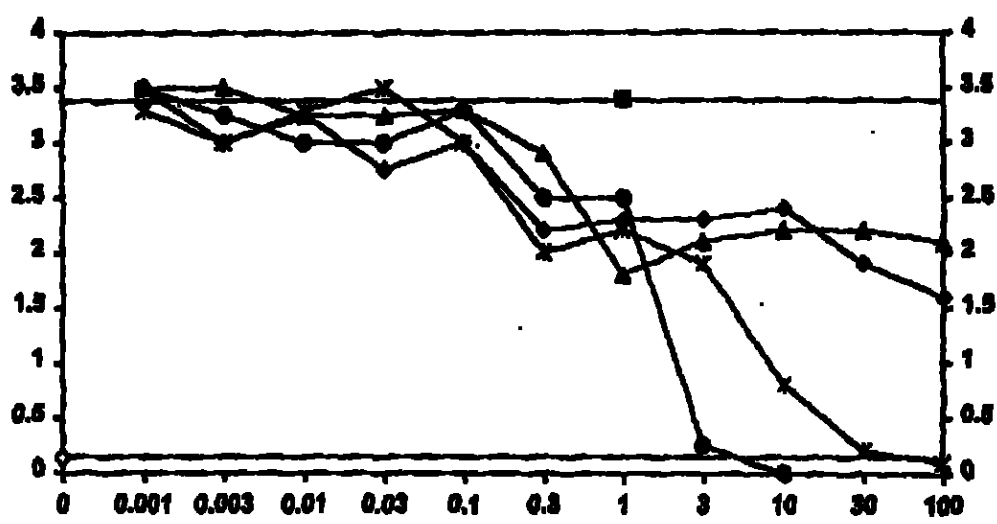
Resultado de McPhail



vehículo - progesterona - RU486 - J867 - J956 - J1042

100
~~27~~ ✓3
14

Resultado de McPhail



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

Figura 2

1.

día 1	máx. día 180	día 1	máx. día 180	día 1
mesoprogestina	sin píldoras o placebo	mesoprogestina	sin píldoras o placebo	etc.
	máx. 7 días		máx. 7 días	

101 59 28 118

2.

día 1	día 21-25	día 28				
meso-proges-tina	sin píldo-ras o placebo	meso-proges-tina	sin píldo-ras o placebo	meso-proges-tina	sin píldo-ras o placebo	etc.
	7, 6, 5, 4 o 3 días	día 1				

3.

día 1	día 21-25	día 28				
meso-proges-tina	7, 6, 5, 4, 3	meso-proges-tina	7, 6, 5, 4, 3	meso-proges-tina	7, 6, 5, 4, 3	etc.
estrógeno	sin píldo-ras o placebo	estrógeno	sin píldo-ras o placebo	estrógeno	sin píldo-ras o placebo	
	día 1					

102
49
116

4.

día 1	día 21- 25	día 1				
meso- proges- tina		meso- proges- tina		meso- proges- tina		etc.
estrógeno		estrógeno		estrógeno		
		día 28				

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 FEMALE CONTRACEPTIVES

- for which an application for Letters Patent to be filed in the United States Patent and Trademark Office was submitted on even date.
for which U.S. Application Serial No. 09/384,133 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 _____ in _____, designating the United States.

AND WHEREAS **Boehringer-Ingelheim GmbH** **Jenapharm GmbH & Co. KG**
Berlin, Germany **Jena, Germany**

hereinafter referred to as the ASSIGNOR, in defense of acquiring 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, releases, 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, releases, continuations and extensions thereof, and in and to any and all priority and/or continuation 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 ASSIGNOR, its assigns and legal representatives to have, hold, control, 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, releases, continuations and extensions thereof, with all the rights, powers, privileges and advantages in anywise 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, releases, continuations and extensions thereof, for the use and benefit of ASSIGNEE and its assigns and legal representatives, in as ample and beneficial a manner to all intents and purposes as the ASSIGNOR might or could have held and enjoyed the same, if the assignment had not been made.

AND ASSIGNOR 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 ASSIGNOR authorizes 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 to the law firm of Miller, White, Zetser & Brinkley, P.C. the power in and to 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 FIRST JOINT INVENTOR Kristof CHWALIBZ	INVENTOR'S SIGNATURE <i>Kristof Chwalibz</i>	DATE 6.12.99
202	FULL NAME OF SECOND JOINT INVENTOR Walter BLOER	INVENTOR'S SIGNATURE <i>Walter Bloer</i>	DATE 12.12.99
203	FULL NAME OF THIRD JOINT INVENTOR Gerd SCHUBERT	INVENTOR'S SIGNATURE <i>Gerd Schubert</i>	DATE 06.12.99
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

104 63 148

CESION

SCH-1711

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

MESOPROGESTINAS (MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA)

COMO COMPONENTES DE ANTICONCEPTIVOS FEMENINOS

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. 09/386,133.

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 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, con todos los derechos, poderes, privilegios y ventajas que surjan o hagan parte de ella, por y durante el periodo o periodos 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

106 ~~89~~
120.

Priority Assignment

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

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

Los Estados Unidos de América

N° 09/386,133

31 de agosto de 1999

Mesoprogestinas (moduladores de receptores de progesterona) como componentes de anticonceptivos femeninos

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) walks Egan
- 3) fed Schulz

[Handwritten signature]

UR-Nr. 697 / 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 ,
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.

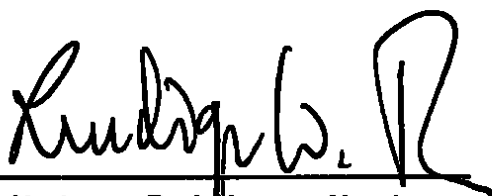
Als öffentlicher Notar bestätige ich , daß die vor-
stehend erwähnten Personen ihre Unterschriften als
Assignors leisteten . Jede dieser Personen wies sich
aus durch Vorlage seines Personalausweises .

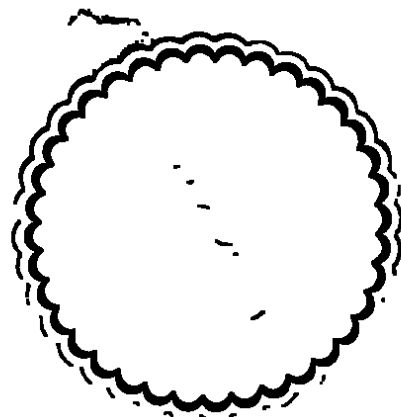
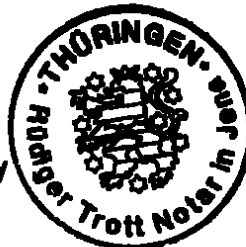
IN WITNESS WHEREOF , I have hereunto set
my hand and affixed my official seal the day and
year of this certificate first above written .

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

Jena , September 19 , 2000

Jena , den 19. September , 2000


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



Zwisch nb glaubigung

108

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des

Notars Herrn Rüdiger Trott

(Amtsbezeichnung, Name)

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

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

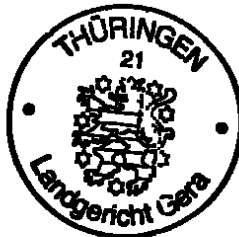
Aktenzeichen: 910 E1 - 125/00

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. 261

El suscrito Cónsul CERTIFICA:
Que Sr. Granderath - que autoriza al
presente Cónsul en la fecha allí expresada
las funciones Presidente del Tribunal
Regional de Gera - Thüringen
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos
son los que uso y acostumbro en mis actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.

Howell Ricardo Quintero
Segundo Secretario de



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES

(Veintidas dólares 22.00 USD)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

476679

Lucrell Quintero
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE RESPONDE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 NOV 22 14:21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

109

Registro Notarial No. 697/2000

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 El - 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. 476679 el 22 de Noviembre del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

M. Méndez S.

MINIST. IO DE RELACIONES
EXTERIORES

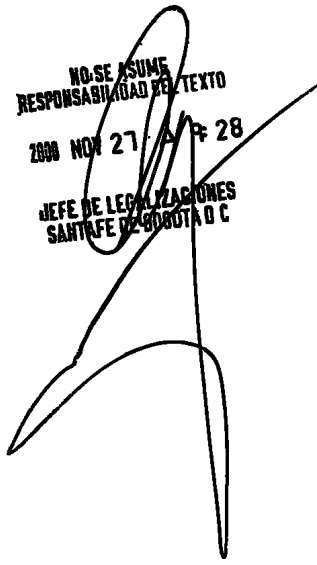
394529

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 NOV 27 A P 28

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the stamp area on the right side of the document.