



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



10-53517

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: USO DE UN GESTAGENO EN COMBINACIÓN CON UN
ESTROGENO Y UNO O VARIOS EXCIPIENTES/PORTADORES
FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES PARA LA ANTICONCEPCION ORAL
SIN LACTOSA

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 05 de mayo de 2010

P2010/000054

05-06-2010 T. J. J.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-053517- -00000-0000

Fecha: 2010-05-05 16:50:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000054

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/008900

Fecha Octubre 22, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/059690

Fecha Mayo 14, 2009

6

**Título (54) USO DE UN GESTAGENO EN COMBINACIÓN CON UN ESTROGENO
Y UNO O VARIOS EXCIPIENTES/PORTADORES FARMACEUTICAMENTE
ACEPTABLES PARA LA ANTICONCEPCIÓN ORAL SIN LACTOSA**

Clasificación Internacional (51) A6K 31/565, A61K 31/57, A61P 15/16

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Noviembre 5, 2007

(31) Número de Solicitud

07021465.5

9

Comprobante de pago No. 10-

Fecha Mayo 05, 2010

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-076-578

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

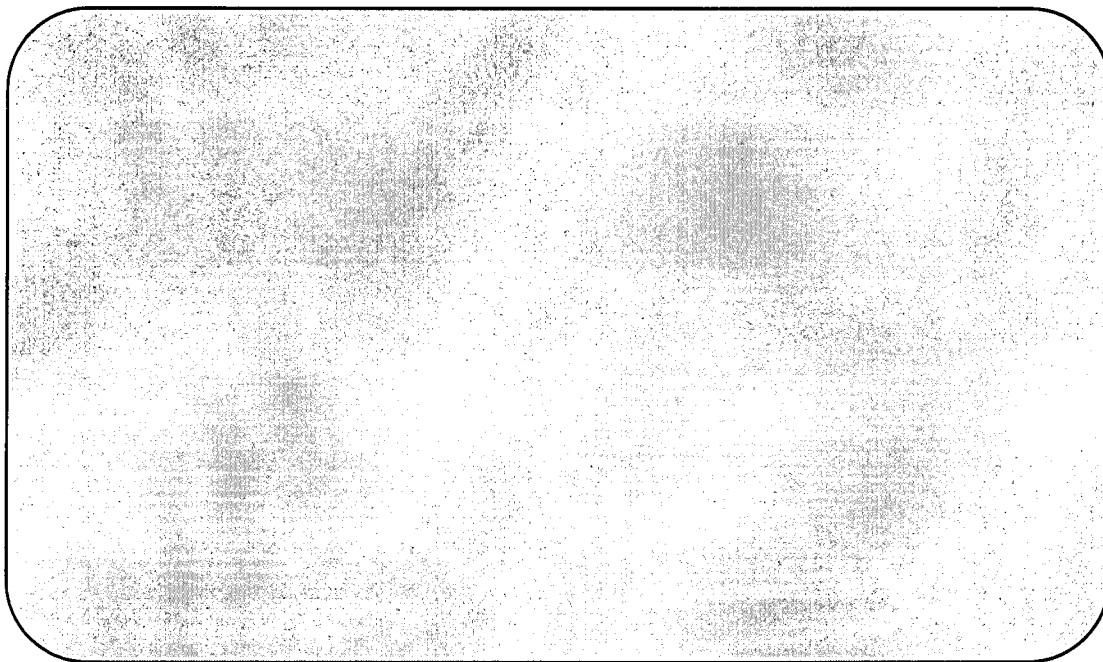
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

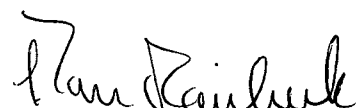
FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:


C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2008/008900

3

1. **Sabine FRICKE,**
An der Riese 1 b, 07749 Jena
Alemania
Nacionalidad: Alemania

2. **Manuela PFEIFER,**
Geraer Strasse 97, 07745 Jena
Alemania
Nacionalidad: Alemania

3. **Claus CLAUSSEN,**
Botzstrasse 8, 07743 Jena
Alemania
Nacionalidad: Alemania

4. **Ralf LADWIG,**
Im Bürgergarten 33, 07747 Jena
Alemania
Nacionalidad: Alemania

5. **Beate BÜRGLEN,**
Am Planetarium 9 b, Jena
Alemania
Nacionalidad: Alemania

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 35,523
FECHA : MAYO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-053517-00000-0000

Fecha: 2010-05-05 16:50:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

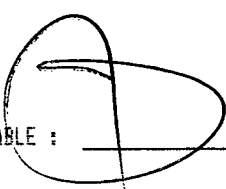
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6238665	05/05/2010	4,158,000.00
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174686676	05/05/2010	706,000.00
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174686680	05/05/2010	1,412,000.00
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174695205	05/05/2010	706,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 442,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 35,514

FECHA : MAYO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-053517- -00000-0000

Fecha: 2010-05-05 16:50:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6238665	05/05/2010	4,158,000.00
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174686676	05/05/2010	706,000.00
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174686680	05/05/2010	1,412,000.00
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174695205	05/05/2010	706,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

070302117346



\$20.00

13:51:46

12/03/2007

00312054713



\$39.00

13:51:54

12/03/2007



N 007422051

1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
 2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
 3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
 4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
 5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mí María
 6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788,
 7 COMPRECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,
 8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
 9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
 10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,
 11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIE-
 12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la
 13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse
 14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
 15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
 16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
 17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
 18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo perti-
 19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el refe-
 20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
 21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia, DI-
 22 CE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
 23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
 24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
 25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

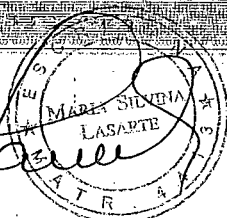


N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co-
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISEIS de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.-
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-



[Handwritten signature]



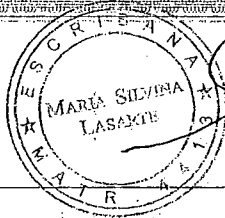
N 007422052

1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín (Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, efectuada el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alemania, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcrita textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con membrete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" - Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Registro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-



N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-
va.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
263, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
lín, está inscrita con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
LLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-
nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-
RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 007422053

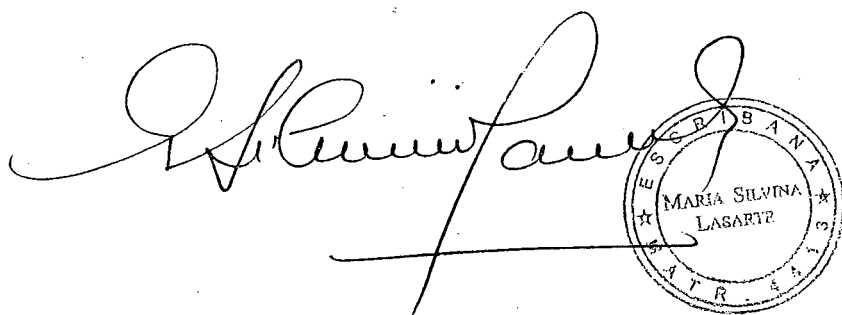
INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: “COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...”.- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scardaccione – Escribana – Mat. 4527.”.- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-



N 007422054

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 m. sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Re-
9 gistro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25






N 007422054

- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50



L 007495419

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **070312117346/0**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

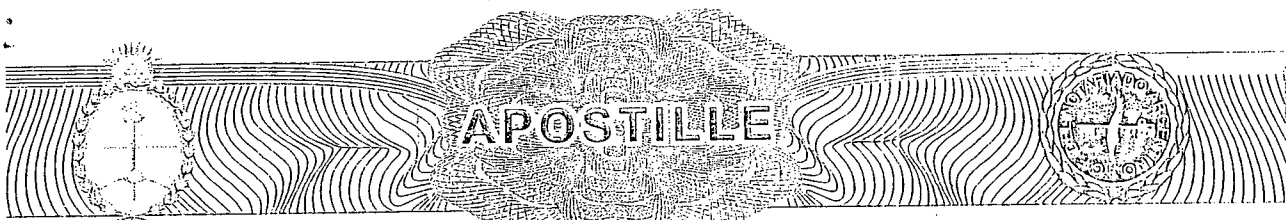
Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]
ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO





REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre
BAJOS
CIUDAD de
OS AIRES



10. Firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Mai 2009 (14.05.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/059690 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/565 (2006.01) A61P 15/16 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)

(74) Anwalt: CRAMER, Eva-Maria; Jenapharm GmbH &
Co. KG, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/008900

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Oktober 2008 (22.10.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
07021465.5 5. November 2007 (05.11.2007) EP

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGE-
SELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178, 13353
Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRICKE, Sabine
[DE/DE]; An der Riese 1 b, 07749 Jena (DE). PFEIFER,
Manuela [DE/DE]; Geraer Strasse 97, 07745 Jena (DE).
CLAUSSEN, Claus [DE/DE]; Botzstrasse 8, 07743 Jena
(DE). LADWIG, Ralf [DE/DE]; Im Bürgergarten 33,
07747 Jena (DE). BÜRGLEN, Beate [DE/DE]; Am
Planetarium 9 b, 07743 Jena (DE).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Identität des Erfinders (Regel 4.17 Ziffer i)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: USE OF A GESTAGEN IN COMBINATION WITH AN ESTROGEN AND ONE OR MORE PHARMACEUTICALLY
TOLERABLE EXCIPIENTS/CARRIERS FOR LACTOSE-FREE ORAL CONTRACEPTIVE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINES GESTAGENS IN KOMBINATION MIT EINEM ESTROGEN UND EINEM ODER
MEHREREN PHARMAZEUTISCH ANNEHMBAREN HILFSSTOFFEN/ TRÄGERN ZUR LAKTOSEFREIEN ORALEN KON-
TRAZEPTION

(57) Abstract: The invention relates to gestagens, preferably dienogest, chlormadinone acetate, or levonorgestrel in combination
with estrogens such as, for example, ethinylestradiol, 17 β -estradiol, or estradiol valerate and one or more pharmaceutically tolerable
excipients/carriers, which create a lactose-free oral contraceptive. The invention proposes a possibility for improving the prophyl-
axis of lactose intolerance in a possibly contributing factor, also with regard to expensive examinations of lactose intolerance. The
invention is also suitable for long-term use.

(57) Zusammenfassung: Gestagene, bevorzugt Dienogest, Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel in Kombination mit Estroge-
nen, wie beispielsweise Ethinylestradiol, 17 β -estradiol oder Estradiolvalerat und einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren
Hilfsstoffen/ Trägern realisieren eine laktosefreie orale Kontrazeption. Es wird eine Möglichkeit zur Verbesserung der Prophylaxe
der Laktoseintoleranz in einem eventuell beitragenden Faktor gegeben, auch im Hinblick auf aufwendige Untersuchungen zur Lak-
toseintoleranz. Die Erfindung ist auch zur Langzeitanwendung geeignet.

WO 2009/059690 A1



Verwendung eines Gestagens in Kombination mit einem Estrogen und einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/ Trägern zur laktosefreien oralen Kontrazeption

5 Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Gestagens in Kombination mit einem Estrogen und einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/ Trägern zur Herstellung eines einphasischen pharmazeutischen Präparates zur laktosefreien oralen Kontrazeption. Es wird eine Möglichkeit zur Verbesserung der Prophylaxe der Laktoseintoleranz in einem eventuell beiträgenden Faktor gegeben, auch im Hinblick auf aufwendige Untersuchungen zur Laktoseintoleranz.

Stand der Technik

Laktoseintoleranz, bezeichnet auch als Milchzuckerunverträglichkeit, ist eine Erkrankung, die primär bei ca. 10 Mio. Menschen in Deutschland vorkommt. Typische Beschwerdebilder der Laktoseintoleranz sind je nach Schweregrad Bauchschmerzen, Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit und Durchfall. Man unterscheidet grundsätzlich in genetisch bedingter Laktoseintoleranz, beispielsweise durch angeborenen Enzymdefekt, oder erworbener Laktoseintoleranz, deren Ursache noch weitgehend unbekannt ist. Zur Diagnose der Laktoseintoleranz muss ein H₂-Atemtest bzw. eine Dünndarmbiopsie durchgeführt werden. Laktose, ein Disaccharid und das Kohlehydrat der Milch, wird mittels Laktase im Dünndarm in die Einzelzucker gespalten, danach in der Mukosazelle aufgenommen und im Blut weitertransportiert. Geht nun der Milchzucker auf Grund fehlender Laktase oder deren verminderter Aktivität ungespalten bzw. teilweise ungespalten in den Dickdarm, so wird der Milchzucker hier durch die angesiedelten Bakterien zu Milch- und Essigsäure, Kohlendioxid, Wasserstoff und Methan zersetzt. In Folge entsteht ein osmotischer Druck, welcher eine verstärkte Darmperistaltik mit Durchfall bewirkt. Gleichzeitig führen die entstandenen Gase im Darm zu Blähungen oder Krämpfen. Je nach Schweregrad der Laktoseintoleranz wird den Betroffenen eine laktosefreie bzw. laktosearme Ernährung (< 3mg Laktose/Tag) angeraten. Der gesunde Erwachsene nimmt täglich 20 bis 30 g Laktose in einer vollwertigen Nahrung auf. 100 g Kuhmilch entsprechen ca. 5 g Laktose. Auch verschiedene Brotsorten und Backwaren, Wurstsorten, Butter



und Margarine, Schokolade und Süßstofftabletten enthalten technologisch bedingt Laktose.

Therapieempfehlungen sind auch laktasehaltige Enzympräparate, welche gleichzeitig mit der Nahrungsaufnahme einzunehmen sind, um die Milchezuckerspaltung anzuregen.

US 6,881,428 offenbart die Herstellung laktosefreier Milch, wobei der Milch ein Enzym (Laktase) zugesetzt wird.

Aus der pharmazeutischen Technologie ist bekannt, orale Kontrazeptiva (OC) ausschließlich auf Laktosebasis herzustellen. Laktose als Füllstoff in den Formulierungen besitzt aufgrund seiner herausragenden Eigenschaften besondere Eignung. Die entstehenden Formulierungen zeichnen sich durch Festigkeit, guten Zerfall und gute Stabilität aus. Die Steroidhormone, einzeln oder in Kombination sind in einem Laktosegranulat sehr günstig auf die einzelnen Korngrößenklassen verteilt. Entmischungen des Granulats, die sich in einer ungenügenden Gleichverteilung im Gehalt der Wirkstoffe in den Tablettenkernen bemerkbar machen würden, sind hier kaum bekannt. Man kann davon ausgehen, dass bei einem OC auf Laktosebasis auch im sehr niedrigen Dosisbereich (mindestens 15 µg Ethinylestradiol pro Einheit) der Wirkstoff gleichmäßig verteilt vorliegt. Laktose selbst lässt sich gut granulieren und das Granulat problemlos zu Tabletten verarbeiten. Eine Direkttablettierung, die mit spezieller Laktose denkbar wäre, wird bisher aufgrund von Gehaltsungleichförmigkeiten der Wirkstoffe in den einzelnen Formulierungen nicht in Erwägung gezogen und nicht in der Praxis angewendet. Bisher werden OC mit geringer Wirkstoffdosierung durch Granulierung, anschließende Tablettierung und in den meisten Fällen durch einen Umhüllungsprozess hergestellt.

WO 2005030175 offenbart eine Zusammensetzung mit Norethisteronacetat und Estradiol und Cellulosebindern, wobei die als Beispiel ausgewiesene pharmazeutische Zusammensetzung zu 45 % Laktose enthält.

WO 2005030176 offenbart eine Zusammensetzung mit Gestagenen und Cellulosebindern, wobei die als Beispiel ausgewiesene pharmazeutische Zusammensetzung ebenfalls Norethisteronacetat und Estradiol auch zu 45 % Laktose enthält.

b

Darstellung der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Möglichkeit zu finden, für Patientinnen mit Laktoseintoleranz bzw. für Frauen, welche bisher ihre Laktoseintoleranz noch nicht erkannt haben, ein orales Kontrazeptivum zu realisieren.

Damit soll gleichzeitig eine Möglichkeit zur Verbesserung der Prophylaxe der Laktoseintoleranz in einem eventuell beitragenden Faktor gegeben werden, auch im Hinblick auf aufwendige Untersuchungen zur Laktoseintoleranz.

Es wurde nun gefunden, dass die Aufgabe erfindungsgemäß gelöst wird durch die Verwendung in Kombination mit Estrogenen und einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/ Trägern zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur laktosefreien oralen Kontrazeption. Vorzugsweise werden als Gestagen Dienogest in der Dosierung von 2.0 mg oder 1.5 mg oder Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel in äquivalenter Dosierung und als Estrogen Ethinylestradiol in der Dosierung von 0.030 mg oder 0.020 mg oder 0.015 mg oder Estradiol oder Estradiolvalerat in äquivalenter Dosis verwendet. Das Ethinylestradiol kann auch als Clathrat vorliegen.

Es sind auch weitere Gestagene in der erfindungsgemäßen Lösung denkbar.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen laktosefreien oralen Kontrazeptiva erfolgt auf Cellulosebasis. Die Formulierungen werden durch Granulierung, Tablettierung oder oft durch Überziehen hergestellt.

Eine bisher nicht praktizierte Herstellungsweise für niedrig dosierte OC's ist die Anwendung von Cellulosen als Füllstoff und die Granulierung der Wirkstoffe mit Bindemitteln. Als Bindemittel wird vorzugsweise Hydroxypropylcellulose (HPC) 1 bis 5% bezogen auf die Kernmasse eingesetzt. Aber auch Hypromellose oder Maltodextrin oder Gelatine oder Stärkekleister können als Bindemittel verwendet werden. Dies wurde bisher nicht in Erwägung gezogen, da bei den im Korngrößenspektrum sehr begrenzten Cellulosen vor allem Probleme bei der Wirkstoffverteilung auftraten.

Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß auch dadurch gelöst, dass durch Auswahl und ggf. Kombination verschiedener Arten mikrokristalliner Cellulose (MCC), die sich in Schüttdichte, Partikelgröße und Feuchtigkeit unterscheiden wie Avicel PH 101 oder Avicel PH 102 oder Avicel PH 112 oder

Kombinationen aus MCC und dibasisches Calciumphosphat oder Mannitol bei gleichzeitiger optimaler Wahl des Verhältnisses Bindemittel zur Gesamtmasse der Formulierung (1-5% zu 100%) überraschenderweise eine Gleichverteilung der meist sehr niedrig dosierten Gestagene und Estrogene in den einzelnen Granulatfraktionen und folgend in der Tablette erzielt wurde. Im Fall des besonders niedrig dosierten EE (minimal sind zur Zeit 15 µg pro Tablette möglich) kann der Wirkstoff zur besseren Verteilung als ethanolische Ethinylestradiol-Lösung während des Granulierprozesses in das Wirbelbett gesprüht werden.

- Die Aufgabe wird auch durch das Verfahren zur Herstellung eines einphasischen pharmazeutischen Präparates zur laktosefreien oralen Kontrazeption gelöst, wobei eine Kombination von einem Gestagen und einem Estrogen zu nx21 täglichen Dosiseinheiten mit nachfolgend nach nx21 maximal 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltige Dosiseinheiten verwendet wird und wobei n gleich 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, und 17 ist. Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Ansprüchen 18 bis 27 aufgezeigt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

- Wirkstoffkombination:

2.0 mg Dienogest (DNG)/ 0.030 mg Ethinylestradiol (EE)

Beispiel 2

Wirkstoffkombination:

2.0 mg Chlormadinonacetat (CMA)/ 0.030 mg EE

- Beispiel 3**

Wirkstoffkombination:

0.125 mg Levonorgestrel (LNG)/ 0.030 mg EE

Beispiel 4

- 1.5 mg DNG/ 0.015 mg EE, davon 0.825 mg DNG und 0.015 mg EE als Filmbestandteil

Die detaillierte Zusammensetzung der Ausführungsbeispiele ist in Tabelle 1 beschrieben.

- In Tabelle 2 ist der Vergleich verschiedener Celluloserezepturen hinsichtlich Wirkstoffverteilung im Granulat und Tablettenkernen in Abhängigkeit vom Cellulosetyp und Menge Bindemittel beschrieben.

Gleichverteilung der Wirkstoffe wird über die Bestimmung der Wirkstoffgehälter in den einzelnen Siebfraktionen (Feinkorn, Mittelkorn, Grobkorn) und über die Bestimmung des CUT der Tablettenkerne über den Tablet-
tierprozess (Anfang, Mitte, Ende) angegeben.

5 Figur 1 zeigt die Freisetzungsdigramme der cellulosehaltigen Kombina-
tion (2.0 mg DNG und 0.30 mg EE) im Vergleich zur laktosehaltigen Kombi-
nation (2.0 mg DNG und 0.030 mg EE), wie mit dem Dissolutiontest in der
Freisetzungsapparatur: Paddle unter Verwendung von Wasser mit 37 °C als
Dissolutionmedium und 100 U/Min als Rührgeschwindigkeit bestimmt. Es ist
10 ersichtlich, dass die laktosefreie, cellulosehaltigen Wirkstoffkombination in
gleicher Art freisetzt wie die laktosehaltigen Wirkstoffkombination.

 Figur 2 zeigt die Freisetzungsdigramme der cellulosehaltigen Kombina-
tion (2.0 mg CMA und 0.30 mg EE) im Vergleich zur laktosehaltigen Kombi-
nation (2.0 mg CMA und 0.030 mg EE), wie mit dem Dissolutiontest in der
15 Freisetzungsapparatur: Paddle unter Verwendung von Natriumdodecylsulfat
mit 37 °C als Dissolutionmedium und 75 U/Min als Rührgeschwindigkeit be-
stimmt. Es ist ersichtlich, dass die laktosefreie, cellulosehaltigen Wirkstoff-
kombination in gleicher Art freisetzt wie die laktosehaltigen Wirkstoffkombi-
nation.

20

25

30

18

Formulierung (Kern)	1	2	3	4 (MR)*
Wirkstoff	2 mg DNG 0,03 mg EE	2 mg CMA 0,03 mg EE	0,125 mg LNG 0,03 mg EE	0,675 mg DNG
Füllstoff	43,52 mg MCC	43,52 mg MCC	45,395 mg MCC	58,425 mg MCC
Matrixbildner	-----	-----	-----	9 mg Hypro- mellose
Sprengmittel	1,95 mg Cros- car-mellose Natrium	1,95 mg Cros- car-mellose Natrium	1,95 mg Cros- car-mellose Natrium	15 mg Mais- stärke
Bindemittel	2 mg Hydro- xy- propylcellulo- se	2 mg Hydro- xypropylcellu- lose	2 mg Hydro- xypropylcellu- lose	6 mg Malto- dextrin
Gleitmittel	0,5 mg Mag- nesium- stearat	0,5 mg Mag- nesium- stearat	0,5 mg Mag- nesium- stearat	0,9 mg Mag- nesium- stearat

*0,825 mg DNG und 0,015 mg EE werden zusätzlich als Filmbestandteile in einer Wirkstoffschicht aufgebracht

Tabelle 1

5

		Charg.-Nr. 550907	Charg.-Nr. 621007	Charg.-Nr. 631007
Zusammensetzung		CMA 2 mg EE 0,03 mg Avicel PH 102 44,52 mg HPC 1 mg Croscarmello- se Na 1,95 mg Mg-sterat 0,5 mg	CMA 2 mg EE 0,03 mg Avicel PH 102 28,52 mg Avicel PH 112 15 mg HPC 2 mg Croscarmel- lose Na 1,95 mg Mg-sterat 0,5 mg	CMA 2 mg EE 0,03 mg Avicel PH 101 36,02 mg Avicel PH 112 7,5 mg HPC 2 mg Croscarmel- lose Na 1,95 mg Mg-sterat 0,5 mg
Verteilung Sieb- fraktionen	Feinkorn	CMA 125% EE 148 %	CMA 90,5% EE 104,9 %	CMA 99,4% EE 107,7 %
	Mittelkorn	CMA 92% EE 93%	CMA 114,9% EE 118,5%	CMA 97,3% EE 96,9%
	Grobkorn	CMA 79 % EE 52 %	CMA 125,9 % EE 116 %	CMA 111,9% EE 102,5 %
CUT Kerne (AV-Wert) Soll: < 15	Anfang	CMA 2,75 EE 3,78	CMA 3,89 EE 4,20	CMA 2,27 EE 9,65
	Mitte	CMA 4,59 EE 5,33	CMA 7,15 EE 8,59	CMA 3,74 EE 3,01
	Ende	CMA 4,68 EE 4,62	CMA 3,58 EE 6,71	CMA 7,12 EE 9,24

Tabelle 2

Ansprüche

1. Verwendung eines Gestagens in Kombination mit einem Estrogen und einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/ Trägern zur Herstellung eines einphasischen pharmazeutischen Präparates zur laktosefreien oralen Kontrazeption.
2. Verwendung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die Gestagenkomponente 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest), Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, dass die Estrogenkomponente ein synthetisches Estrogen oder ein natürliches Estrogen bzw. dessen Ester ist.
4. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das synthetische Estrogen Ethinylestradiol und das natürliche Estrogen 17 β -Estradiol (Estradiol) oder Estradiolvalerat ist.
5. Verwendung nach Anspruch 1, 2 ,3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Gestagendosis gleich oder kleiner 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel beträgt.
6. Verwendung nach Anspruch 1, 2 ,3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Gestagendosis 2 mg oder 1.5 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel beträgt.
7. Verwendung nach Anspruch 1, 2 ,3, 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Estrogendosis gleich oder kleiner 0.030 mg Ethinylestradiol oder eine äquivalente Menge an Estradiol oder Estradiolvalerat beträgt.
8. Verwendung nach Anspruch 1, 2 ,3, 4, 5, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Estrogendosis 0.030 mg oder 0.020 mg oder 0.015 mg Ethinylestradiol oder eine äquivalente Menge an Estradiol oder Estradiolvalerat beträgt.
9. Verwendung nach Anspruch 1, 2 ,3, 4, 5, 6, 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat hergestellt wird für die Anwendung von mindestens 21 täglichen Dosiseinheiten und von maximal 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltigen Dosiseinheiten des pharmazeutischen Präparates mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/ Trägern.

10. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat hergestellt wird für die Anwendung in 21, 22, 23, 24 oder 25 Tagesdosiseinheiten des pharmazeutischen Präparates und in 7, 6, 5, 4 oder 5 einnahmefreien oder placebohaltigen Tagesdosiseinheiten, so dass die Gesamtzahl an Zyklustagen 28 beträgt.
11. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat hergestellt wird für die Anwendung von mindestens $nx21$ täglichen Dosiseinheiten des pharmazeutischen Präparates mit n gleich 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, und 17 und von maximal 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltigen Dosiseinheiten.
12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat hergestellt wird für die Anwendung von 3, 4, 5, 6 oder 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltigen Dosiseinheiten.
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat hergestellt wird für die Anwendung in 84 Tagesdosiseinheiten mit der Kombination von Gestagen und Estrogen und in 7 einnahmefreien oder placebohaltigen Tagesdosiseinheiten, so dass die Gesamtzahl an Zyklustagen pro Jahr $4x(nx21\text{plus } 7)$ mit n gleich 4 ist.
14. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat in Form von Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln oder Pulvern vorliegt.
15. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneiform eine Filmtablette darstellt, bestehend aus einem Tablettenkern mit einem retardierend freizusetzenden anteiligem Gehalt zum Gesamtgehalt an Gestagen und einem Filmüberzug mit einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden anteiligen Gehalt zum Gesamtgehalt an Gestagen und einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden Gesamtgehalt an Estrogen.
16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 10%, vorzugsweise 30% an Gestagen retardiert nach größer 30 Minuten aus dem Tablettenkern herausgelöst werden, wie mit dem Dissolutionstest unter Verwendung von Wasser mit 37 °C als Dissolutionmedium und 50 U/Min als Rührgeschwindigkeit bestimmt.

17. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Gestagen Dienogest oder Chlormadinonacetat und das Estrogen Ethinylestradiol ist.
18. Verfahren zur Herstellung eines einphasischen pharmazeutischen Präparates zur ^{oralen} laktosefreien oralen Kontrazeption,
dadurch gekennzeichnet, dass
eine Kombination von einem Gestagen und einem Estrogen zu nx21 täglichen Dosiseinheiten mit nachfolgend nach nx21 maximal 7 täglichen einnahmefreien oder placebohaltige Dosiseinheiten verwendet wird und wobei n
gleich 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, und 17 ist.
19. Verfahren nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet, dass die Gestagenkomponente 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest), Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel ist.
20. Verfahren nach den Ansprüchen 18 und 19,
dadurch gekennzeichnet, dass die die Estrogenkomponente ein synthetisches Estrogen oder ein natürliches Estrogen bzw. dessen Ester ist.
21. Verfahren nach den Ansprüchen 18, bis 20,
dadurch gekennzeichnet, dass das synthetische Estrogen Ethinylestradiol und das natürliche Estrogen 17 β -Estradiol (Estradiol) oder Estradiolvalerat ist.
22. Verfahren nach den Ansprüchen 18, bis 21,
dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Gestagendosis gleich oder kleiner 2 mg Dienogest
oder eine äquivalente Menge an Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel beträgt.
23. Verfahren nach den Ansprüchen 18 bis 22,
dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Gestagendosis 2 mg oder 1.5 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel beträgt.
24. Verfahren nach den Ansprüchen 18 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Estrogendosis gleich oder kleiner 0.030 mg Ethinylestradiol oder eine äquivalente Menge an Estradiol oder Estradiolvalerat beträgt.
25. Verfahren nach den Ansprüchen 18 bis 24,
dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Estrogendosis 0.030 mg oder



10

0.020 mg oder 0.015 mg Ethinylestradiol oder eine äquivalente Menge an Estradiol oder Estradiolvalerat beträgt.

26. Verfahren nach Anspruch 18 bis 25,

dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneiform des einphasischen pharmazeutischen Präparates eine Filmtablette darstellt, bestehend aus einem Tablettenkern mit einem retardierend freizusetzenden anteiligem Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest oder Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel und einem Filmüberzug mit einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden anteiligem Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest oder Chlormadinonacetat oder Levonorgestrel und einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden Gesamtgehalt an Ethinylestradiol oder Estradiolvalerat.

27. Verfahren nach den Ansprüchen 18 bis 26,

dadurch gekennzeichnet, dass aus der Arzneiform mindestens 10 %, vorzugsweise 30 % an Dienogest retardiert nach größer 30 Minuten aus dem Tablettenkern heraus gelöst werden, wie mit dem Dissolutionstest unter Verwendung von Wasser mit 37 °C als Dissolutionmedium und 50 U/Min als Rührgeschwindigkeit bestimmt.

20

25

30

35

23

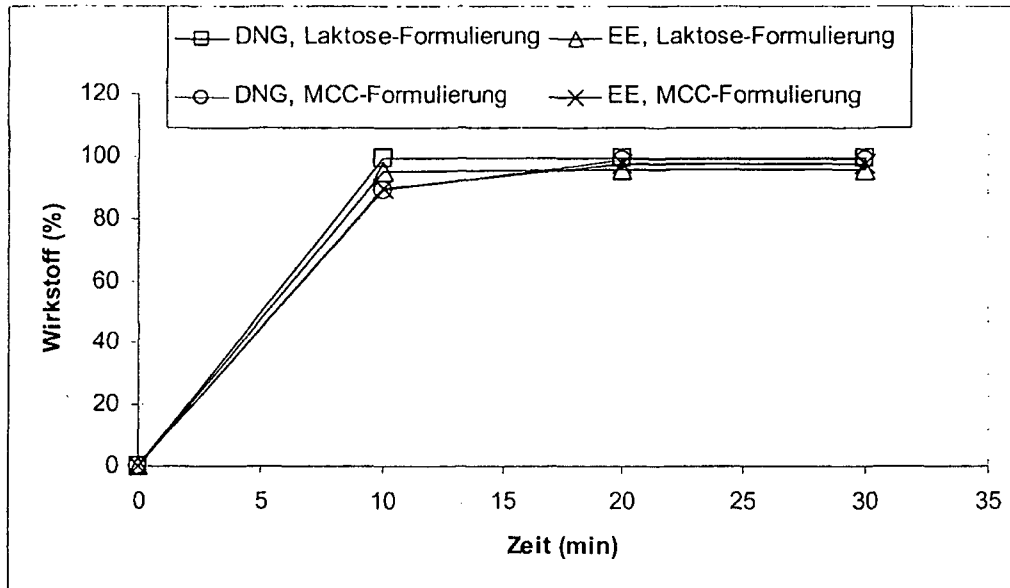


Fig. 1

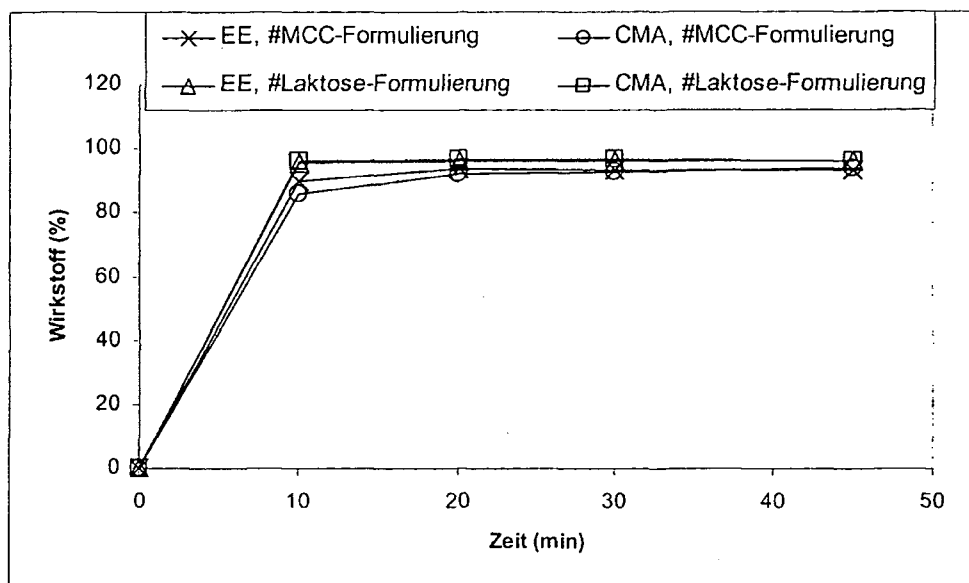


Fig. 2

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 14 de mayo de 2009 (14.05.2009)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2009/059690 A1**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
A61K 31/565 (2006.01) A61P 15/16 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
- (21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2008/008900
(22) **Fecha de presentación internacional:** 22 de octubre de 2008
(22.10.2008)
(25) **Idioma de la presentación:** alemán
(26) **Idioma de la publicación:** alemán
(30) **Fecha de prioridad:**
07021465.5 del 05 de noviembre de 2007 (05.11.2007) EP
- (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];**
Müllerstrasse 170-178, 13353 Berlin (DE).
- (72) **Inventores; y**
(75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): FRICKE, Sabine [DE/DE];** An
der Riese 1b, 07749 Jena (DE). **PFEIFER, Manuela [DE/DE];** Geraer
Strasse 97, 07745 Jena (DE). **CLAUSSEN, Claus [DE/DE];** Botzstrasse 8,
07743 Jena (DE). **LADWIG, Ralf [DE/DE];** Im Bürgergarten 33, 07747 Je-
na (DE). **BÜRGLEN, Beate [DE/DE];** Am Planetarium 9 b, 07743 Jena
(DE).
- (74) **Agente en común: CRAMER, Eva-Maria;** Jenapharm GmbH & Co. KG,
Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).
- (81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, pa-
ra cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.
- (84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, pa-
ra cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroa-
siática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración según regla 4.17:

- en referencia a la identidad del inventor (regla 4.17 cifra i)

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: Uso de un gestágeno en combinación con un estrógeno y uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables para la anticoncepción oral sin lactosa

(57) Resumen:

Los gestágenos, con preferencia dienogest, acetato de clormadinona o levonogestrel en combinación con estrógenos tales como, por ejemplo, etinilestradiol, 17 β -estradiol o valerato de estradiol y uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables realizan una anticoncepción oral sin lactosa. Se da una posibilidad para mejorar la prevención de la intolerancia a la glucosa en un factor que eventualmente contribuye con la mejoría, incluso en cuanto a costosos ensayos de la intolerancia a la glucosa. La invención también es apropiada para un uso prolongado.



WO2009/059690

PCT/EP2008/008900

Uso de un gestágeno en combinación con un estrógeno y uno o
varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables
5 para la anticoncepción oral sin lactosa

Campo técnico

La invención se refiere al uso de un gestágeno en combi-
nación con un estrógeno y uno o varios exci-
pientes/portadores farmacéuticamente aceptables para la ob-
10 tención de un preparado farmacéutico monofásico para la an-
ticoncepción oral sin lactosa. Se da una posibilidad para
mejorar la prevención de la intolerancia a la lactosa en un
factor que eventualmente contribuye con la mejoría, incluso
en cuanto a los costosos ensayos para la intolerancia a la
15 glucosa.

Estado de la técnica

La intolerancia a la glucosa es una enfermedad que se
produce principalmente en aproximadamente 10 millones de
personas en Alemania. Los cuadros típicos de dolencia de la
20 intolerancia a la glucosa son, según la gravedad, dolores
estomacales, sensación de saciedad, flatulencias, náuseas y
diarrea. Básicamente se distingue en intolerancia a la glu-
cosa originada genéticamente, por ejemplo, por un defecto
enzimático congénito, o intolerancia a la glucosa adquirida,
25 cuya causa aún sigue siendo desconocida. Para el diagnóstico

de la intolerancia a la glucosa se debe realizar una prueba respiratoria de H_2 o bien una biopsia del intestino delgado. La lactosa, un disacárido y el hidrato de carbono de la leche, se separa por medio de la lactasa en el intestino delgado en los distintos azúcares, luego se absorbe en la célula mucosa y se sigue transportando en la sangre. Si ahora la lactosa por una lactasa faltante o su actividad reducida llega al intestino grueso sin separar o parcialmente sin separar, entonces la lactosa se desintegra a través de las bacterias anidadas en ácido láctico y ácido acético, dióxido de carbono, hidrógeno y metano. Como consecuencia, se produce una presión osmótica que ocasiona una mayor peristáltica intestinal con diarrea. Al mismo tiempo, los gases producidos en el intestino llevan a flatulencias o calambres. Según la gravedad de la intolerancia a la glucosa, se aconseja a la persona en cuestión una nutrición sin lactosa o con poca lactosa (< 3 mg de lactosa/día). El adulto sano ingiere diariamente 20 a 30 g de lactosa en una nutrición con los valores requeridos. 100 g de leche de vaca equivalen aproximadamente a 5 g de lactosa. También distintas clases de panes y productos de panificación, clases de salchichas, manteca y margarina, chocolate y tabletas dulces contienen lactosa originada tecnológicamente.

Las recomendaciones terapéuticas también son preparados enzimáticos con contenido de lactasa que, al mismo tiempo,

3
M

se deben ingerir con el alimento para incitar la separación de la lactosa.

El documento US 6.881.428 divulga la preparación de leche sin lactosa, en donde a la leche se añade una enzima
5 (lactasa).

Se conoce de la tecnología farmacéutica la preparación de anticonceptivos orales (AO) exclusivamente a base de lactosa. La lactosa como agente de relleno en las formulaciones posee una idoneidad especial debido a sus excelentes propiedades. Las formulaciones producidas se caracterizan por una
10 solidez, buena descomposición y buena estabilidad. Las hormonas esteroideas, solas o en combinación, están distribuidas muy favorablemente en un granulado de lactosa en las distintas clases de tamaños de granos. Aquí no se conocen las disgregaciones del granulado que serían notorias en una equipartición insuficiente en el contenido de los principios activos en los núcleos de los comprimidos. Se puede partir de la base de que, en el caso de un AO a base de lactosa, incluso en un rango de dosis muy bajo (al menos 15 µg de etinilestradiol por unidad), el principio activo está presente
20 distribuido de manera homogénea. La lactosa en sí se puede granular bien y el granulado se puede procesar sin problema en comprimidos. Una formación de comprimidos directa, que sería imaginable con una lactosa especial, no se ponderó hasta ahora debido a irregularidades de contenido de los
25

principios activos en las distintas formulaciones y no se usó en la práctica. Hasta ahora se fabrican AO con una baja dosificación de principios activos por medio de granulación, posterior formación de comprimidos y, en la mayoría de los casos, un proceso de recubrimiento.

El documento WO 2005030175 publica una composición con acetato de noretisterona y estradiol y aglutinantes de celulosa, en donde la composición farmacéutica indicada como ejemplo contiene hasta un 45% de lactosa.

El documento WO 2005030176 publica una composición con gestágenos y aglutinantes de celulosa, en donde la composición farmacéutica indicada como ejemplo también contiene acetato de noretisterona y estradiol hasta un 45% de lactosa.

Representación de la invención

Es objeto de la invención hallar una posibilidad de realizar un anticonceptivo oral para pacientes con intolerancia a la glucosa o bien para mujeres que hasta ahora no reconocieron su intolerancia a la glucosa.

Con ello, se debe dar al mismo tiempo una posibilidad para mejorar la prevención de la intolerancia a la glucosa en un factor que eventualmente contribuye con la mejoría, también en cuanto a costosos ensayos de intolerancia a la glucosa.

Ahora se halló que el objeto se soluciona según la in-

vención por medio del uso en combinación con estrógenos y uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables para obtener un preparado farmacéutico para la anticoncepción oral sin lactosa. Con preferencia, como gestágeno se usa dienogest en la dosis de 2,0 mg o 1,5 mg o acetato de clormadinona o levonorgestrel en dosis equivalente y como estrógeno se usa etinilestradiol en la dosis de 0,030 mg o 0,020 mg o 0,015 mg o estradiol o valerato de estradiol en dosis equivalente. El etinilestradiol también puede estar presente como clatrato.

También son imaginables otros gestágenos en la solución según la invención.

La preparación de los anticonceptivos orales sin lactosa según la invención se realiza a base de celulosa. Las formulaciones se preparan por granulación, formación de comprimidos o a menudo por recubrimiento.

Una forma de preparación hasta ahora no puesta en práctica para AO en bajas dosis es el uso de celulosas como agente de relleno y la granulación de los principios activos con aglutinantes. Como aglutinantes se emplea preferentemente hidroxipropilcelulosa (HPC) 1 al 5% respecto de la masa del núcleo. Pero también se pueden usar como aglutinantes hipromelosa o maltodextrina o gelatina o engrudo de almidón. Esto no se ponderó hasta ahora, ya que, en el caso de las celulosas muy restringidas en el espectro granulométrico, se

6

produjeron sobre problemas en la distribución de los principios activos.

El objeto se resolvió según la invención por el hecho de que, por selección y eventualmente combinación de distintos tipos de celulosa microcristalina (MCC), que se distinguen en densidad aparente, tamaño de partícula y humedad, como Avicel PH 101 o Avicel PH 102 o Avicel PH 112 o combinaciones de MCC y fosfato de calcio dibásico o manitol, se logró sorprendentemente con una elección óptima simultánea de la relación aglutinante a masa total de la formulación (1-5% al 100%) una equipartición de los gestágenos y estrógenos mayormente en muy bajas dosis en las distintas fracciones de granulado y luego en el comprimido. En el caso del EE en especial en bajas dosis (como mínimo son posibles en la actualidad 15 µg por comprimido), el principio activo se puede pulverizar para una mejor distribución como solución etanólica de etinilestradiol durante el proceso de granulación en lecho fluido.

El objeto se resuelve también por medio del procedimiento para la obtención de un preparado farmacéutico monofásico para la anticoncepción oral sin lactosa, en donde se usa una combinación de un gestágeno y un estrógeno en una cantidad de $n \times 21$ unidades de dosis diarias después de las cuales continúan máximo 7 unidades de dosis diarias sin ingesta o con contenido de placebo y en donde n es igual a 2, 3, 4, 5, 6,

7
23

7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, y 17. Las formas de realización preferidas de la invención se muestran en las reivindicaciones 18 a 27.

Ejemplos de realización

5 **Ejemplo 1**

Combinación de principios activos:

2,0 mg de dienogest (DNG)/ 0,030 mg de etinilestradiol (EE)

Ejemplo 2

Combinación de principios activos:

10 2,0 mg de acetato de clormadinona (CMA)/ 0,030 mg de EE1

Ejemplo 3

Combinación de principios activos:

0,125 mg de levonorgestrel (LNG)/ 0,030 mg de EE

Ejemplo 4

15 1,5 mg de DNG/0,015 mg de EE, de ellos 0,825 mg de DNG y 0,015 mg de EE como componente de la película

La composición detallada de los ejemplos de realización se describe en la Tabla 1.

En la Tabla 2, se describe la comparación de distintas
20 recetas de celulosa en cuanto a la distribución de los principios activos en el granulado y los núcleos de los comprimidos en función del tipo de celulosa y la cantidad de aglutinante.

la equipartición de los principios activos se indica a
25 través de la determinación de los contenidos de principios

activos en las distintas fracciones tamizadas (grano fino, grano medio, grano grueso) y a través de la determinación del CUT de los núcleos de los comprimidos por medio del proceso de tableteado (inicio, medio, final).

5 La Figura 1 muestra los diagramas de liberación de la combinación con contenido de celulosa (2,0 mg de DNG y 0,30 mg de EE) en comparación con la combinación que contiene lactosa (2,0 mg de DNG y 0,030 mg de EE), tal como se determinó con el ensayo de disolución en el aparato de liberación: batido usando agua con 37 °C como medio de disolución
10 y 100 rev/min como velocidad de agitación. Puede observarse que la combinación de principios activos sin lactosa, con contenido de celulosa, se libera de la misma manera que la combinación de principios activos con contenido de lactosa.

15 La Figura 2 muestra los diagramas de liberación de la combinación con contenido de celulosa (2,0 mg de CMA y 0,30 mg de EE) en comparación con la combinación con contenido de lactosa (2,0 mg de CMA y 0,030 mg de EE), tal como se determinó con el ensayo de disolución en el aparato de liberación: batido usando Dodecilsulfato sódico con 37 °C como medio de disolución y 75 rev/min como velocidad de agitación.
20 Se puede observar que la combinación de principios activos sin lactosa, con contenido de celulosa, se libera de la misma manera que la combinación de principios activos con contenido de lactosa.
25 tenido de lactosa.

9

Formulación (núcleo)	1	2	3	4 (MR) *
Principio activo	2 mg de DNG 0,03 mg de EE	2 mg de CMA 0,03 mg de EE	0,125 mg de LNG 0,03 mg de EE	0,675 mg de DNG
Relleno	43,52 mg de MCC	43,52 mg de MCC	45,395 mg de MCC	58,425 mg de MCC
Formador de matriz	-----	-----	-----	9 mg de hipromelosa
Explosivo	1,95 mg de croscar-melosa sódica	1,95 mg de croscar-melosa sódica	1,95 mg de croscar-melosa sódica	15 mg de almidón de maíz
Aglutinante	2 mg de hidroxipropilcelulosa	2 mg de hidroxipropilcelulosa	2 mg de hidroxipropilcelulosa	6 mg de maltodextrina
Deslizante	0,5 mg de estearato de magnesio	0,5 mg de estearato de magnesio	0,5 mg de estearato de magnesio	0,9 mg de estearato de magnesio

Tabla 1

*0,825 mg de DNG y 0,015 mg de EE se aplican adicionalmente como componentes de película en una capa de principio activo.

Tabla 2

	N.º de lote 550907	N.º de lote 621007	N.º de lote 631007
Composición	CMA 2 mg EE 0,03 mg Avicel PH 102 44,52 mg HPC 1 mg croscarmelosa Na 1,95 mg	CMA 2 mg EE 0,03 mg Avicel PH 102 28,52 mg Avicel PH 112 15 mg HPC 2 mg	CMA 2 mg EE 0,03 mg Avicel PH 101 36,02 mg Avicel PH 112 7,5 mg HPC 2 mg

10
20

		estearato de Mg 0,5 mg	croscarmelosa Na 1,95 mg estearato de Mg 0,5 mg	croscarmelosa Na 1,95 mg estearato de Mg 0,5 mg
Distribución de fracciones tamizadas	Grano fino	CMA 125% EE 148%	CMA 90,5% EE 104,9%	CMA 99,4% EE 107,7%
	Grano medio	CMA 92% EE 93%	CMA 114,9% EE 118,5%	CMA 97,3% EE 96,9%
	Grano grueso	CMA 79% EE 52%	CMA 125,9% EE 116%	CMA 111,9% EE 102,5%
Núcleos CUT (valor AV) Teórico: < 15	Inicio	CMA 2,75 EE 3,78	CMA 3,89 EE 4,20	CMA 2,27 EE 9,65
	Mitad	CMA 4,59 EE 5,33	CMA 7,15 EE 8,59	CMA 3,74 EE 3,01
	Final	CMA 4,68 EE 4,62	CMA 3,58 EE 6,71	CMA 7,12 EE 9,24

231

REIVINDICACIONES

1. Uso de un gestágeno en combinación con un estrógeno y uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables para la obtención de un preparado farmacéutico monofásico para la anticoncepción oral sin lactosa.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el componente gestagénico es 17α -cianometil- 17β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (dienogest), acetato de clormadinona o levonorgestrel.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, **caracterizado** porque el componente estrogénico es un estrógeno sintético o un estrógeno natural o su éster.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, **caracterizado** porque el estrógeno sintético es etinilestradiol y el estrógeno natural es 17β -estradiol (estradiol) o valerato de estradiol.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, **caracterizado** porque la dosis diaria de gestágeno es igual o menor que 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de clormadinona o levonorgestrel.

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, **caracterizado** porque la dosis diaria de gestágeno es 2 mg o 1,5 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de clormadinona o levonorgestrel.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, **caracterizado** porque la dosis diaria de estrógeno es

igual o menor que 0,030 mg de etinilestradiol o una cantidad equivalente de estradiol o valerato de estradiol.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, **caracterizado** porque la dosis diaria de estrógeno es 0,030 mg o 0,020 mg o 0,015 mg de etinilestradiol o una cantidad equivalente de estradiol o valerato de estradiol.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, **caracterizado** porque el preparado farmacéutico se prepara para la aplicación de al menos 21 unidades de dosis diarias y máximo 7 unidades de dosis diarias sin ingesta o con contenido de placebo del preparado farmacéutico con uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, **caracterizado** porque el preparado farmacéutico se prepara para la aplicación en 21, 22, 23, 24 ó 25 unidades de dosis diarias del preparado farmacéutico y en 7, 6, 5, 4 ó 5 unidades de dosis diarias sin ingesta o con contenido de placebo, de modo que la cantidad total de días del ciclo es de 28.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, **caracterizado** porque el preparado farmacéutico se prepara para la aplicación de al menos nx21 unidades de dosis diarias del preparado farmacéutico con n igual a 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, y 17 y de máximo 7 unidades de dosis diarias sin ingesta o

con contenido de placebo.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado** porque el preparado farmacéutico se prepara para la aplicación de 3, 4, 5, 6 ó 7 unidades de dosis diarias sin ingesta o con contenido de placebo.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado** porque el preparado farmacéutico se prepara para la aplicación en 84 unidades de dosis diarias con la combinación de gestágeno y estrógeno y en 7 unidades de dosis diarias libres de ingesta o con contenido de placebo, de modo que la cantidad total de días del ciclo por año es $4 \times (n \times 21 \text{ más } 7)$ con n igual a 4.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13, **caracterizado** porque el preparado farmacéutico está presente en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas o polvos.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14, **caracterizado** porque la forma farmacéutica representa un comprimido recubierto compuesto por un núcleo de comprimido con un contenido porcentual que se ha de liberar de manera retardada respecto del contenido total de gestágeno y una cubierta de película con un contenido porcentual que se ha de liberar de manera no retardada (rápidamente) respecto del contenido total de gestágeno y un contenido total que se ha de liberar de manera no retardada (rápidamente) de estrógeno.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado** porque se desprende al menos el 10%, con preferencia el 30% de gestágeno de manera retardada después de más de 30 minutos del núcleo del comprimido, tal como se determina con el ensayo de disolución usando agua con 37°C como medio de disolución y 50 rev/min como velocidad de agitación.

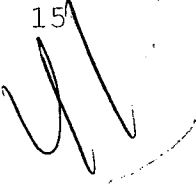
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16, **caracterizado** porque el gestágeno es dienogest o acetato de clormadinona y el estrógeno es etinilestradiol.

18. Procedimiento para la obtención de un preparado farmacéutico monofásico para la anticoncepción oral sin lactosa, caracterizado porque se usa una combinación de un gestágeno y un estrógeno en una cantidad de $nx21$ unidades de dosis diarias después de las cuales continúan máximo 7 unidades de dosis diarias sin ingesta o con contenido de placebo y donde n es igual a 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17.

19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado** porque el componente gestagénico es 17α -cianometil-17- β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (dienogest), acetato de clormadinona o levonorgestrel.

20. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 18 y 19, **caracterizado** porque el componente estrogénico es un estrógeno sintético o un estrógeno natural o bien su éster.

21. Procedimiento de acuerdo con las reivindicacio-



nes 18 a 20, **caracterizado** porque el estrógeno sintético es etinilestradiol y el estrógeno natural es 17 β -estradiol (estradiol) o valerato de estradiol.

22. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 18 a 21, **caracterizado** porque la dosis diaria de gestágeno es igual o menor que 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de clormadinona o levonorgestrel.

23. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 18 a 22, **caracterizado** porque la dosis diaria de gestágeno es 2 mg o 1,5 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de clormadinona o levonorgestrel.

24. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 18 a 23, **caracterizado** porque la dosis diaria de estrógeno es igual o menor que 0,030 mg de etinilestradiol o una cantidad equivalente de estradiol o valerato de estradiol.

25. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 18 a 24, **caracterizado** porque la dosis diaria de estrógeno es 0,030 mg o 0,020 mg o 0,015 mg de etinilestradiol o una cantidad equivalente de estradiol o valerato de estradiol.

26. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18 a 25, **caracterizado** porque la forma farmacéutica del preparado farmacéutico monofásico representa un comprimido recubierto compuesto por un núcleo de comprimido con un contenido porcentual que se ha de librar de manera retardada respecto del contenido total de dienogest o acetato de clorma-

18



dinona o levonorgestrel y una cubierta de película con un contenido porcentual que se ha de liberar de manera no retardada (rápidamente) respecto del contenido total de dienogest o acetato de clormadinona o levonorgestrel y un contenido total que se ha de librar de manera no retardada (rápidamente) de etinilestradiol o valerato de estradiol.

27. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 18 a 26, **caracterizado** porque de la forma farmacéutica se desprende al menos el 10%, con preferencia el 30% de dienogest de forma retardada después de más de 30 minutos del núcleo del comprimido, tal como se determina con el ensayo de disolución usando agua con 37°C como medio de disolución y 50 rev/min como velocidad de agitación.

17

1/1

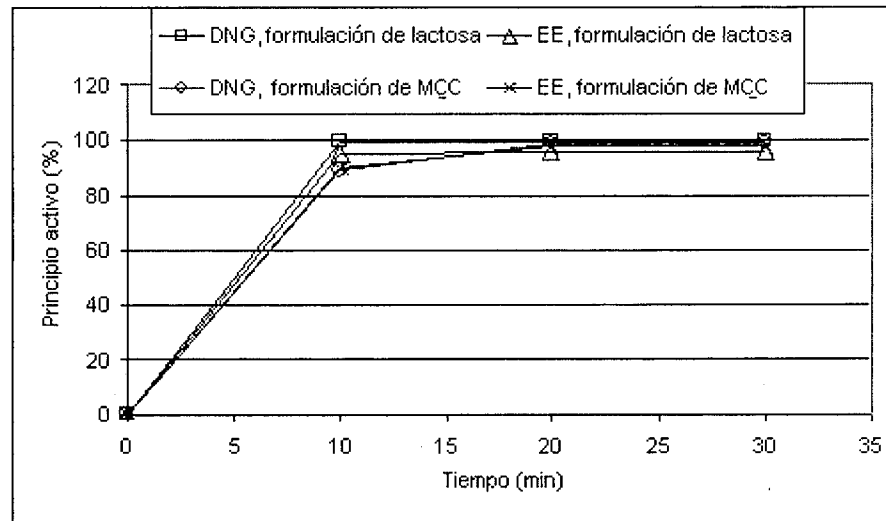


Fig. 1

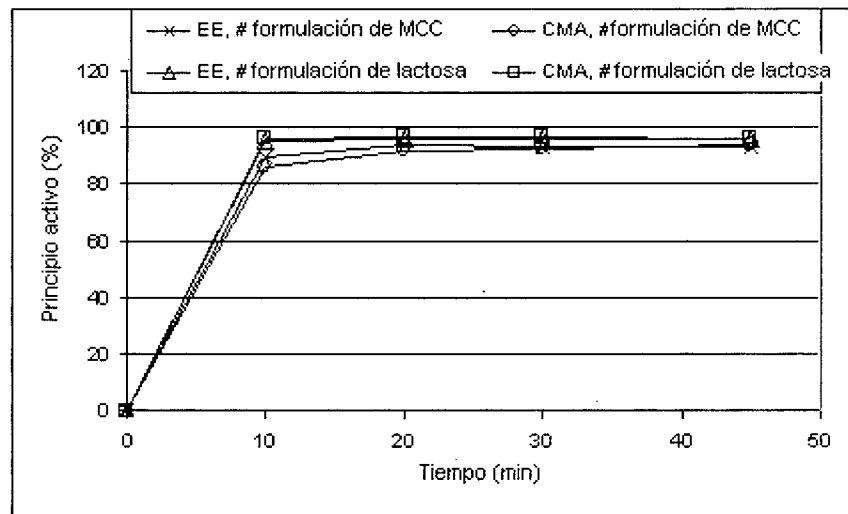


Fig. 2

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2008/008900

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. A61K31/565 A61K31/57 A61P15/16

Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)
A61K A61P

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación N°
Y	WO 2007/042110 A (SCHERING AG [DE]; HUEBLER DORIS [DE]; FRICKE SABINE [DE]) 19 de abril de 2007 (2007-04-19) todo el documento	1-27
Y	EP 1 690 543 A (SCHERING AG [DE]) 16 de agosto de 2006 (2006-08-16) todo el documento	1-16
X	WO 02/19971 A (JENAPHARM GMBH [DE]); MENZENBACH BERND [DE]; ELGER WALTER [DE]; DROESCH) 14 de marzo de 2002 (2002-03-14) resumen	1, 3, 4
Y		1-27
X	WO 2005/100376 A (JENAPHARM GMBH [DE]); BOTHE ULRICH [D]; MENZENBACH BERND [DE]; DROESCH) 27 de octubre de 2005 (2005-10-27) resumen	1, 3, 4
Y		1-27

☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

"A"

"B"

"L"

"O"

"P"

"T"

"X"

"Y"

"&"

publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional
22 de enero de 2009

Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
05/02/2009

Nombre y Código Postal de ISA
European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario Apoderado

Zimmer, Barbara

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2008/008900

Handwritten signature or mark.

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación N°
A	WO 2005/115351 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; KLOSE JANINE [DE]; BARTHOLOMEUS JOHANNES [DE] 8 de diciembre de 2005 (2005-12-08)) todo el documento	1-27

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL						Referencia Internacional
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes						PCT/EP 2008/008900
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación		
WO 2007042110 A	19-04-2007	AR	056581 A1	10-10-2007		
		UY	29860 A1	31-05-2007		
EP 1690543 A	16-08-2006	AR	053545 A1	09-05-2007		
		AU	2006215818 A1	24-08-2008		
		CA	2590004 A1	24-08-2006		
		CN	101119732 A	06-02-2008		
		WO	2006087173 A1	24-08-2006		
		JP	2008527018 T	24-07-2008		
		KR	20070086380 A	27-08-2007		
WO 0219971 A	14-03-2002	AT	319733 T	15-03-2006		
		AU	1047002 A	22-03-2002		
		AU	2002210470 B2	20-07-2006		
		BG	107594 A	30-09-2003		
		BR	0113618 A	15-07-2003		
		CA	2421302 A1	03-03-2003		
		CN	1452628 A	29-10-2003		
		DE	10043846 A1	04-04-2002		
		DK	1423407 T3	03-07-2006		
		EE	200300087 A	15-02-2005		
		EP	1423407 A1	02-06-2004		
		ES	2260294 T3	01-11-2006		
		HK	1060135 A1	12-01-2007		
		HR	20030256 A2	31-10-2005		
		HU	0300936 A2	28-11-2003		
		JP	20045113084 T	30-04-2004		
		MX	PA03001912 A	08-07-2004		
		NO	20030989 A	02-05-2003		
		NZ	524485 A	25-11-2005		
		PL	360669 A1	20-09-2004		
		PT	1423407 T	31-07-2006		
		SK	2442003 A3	05-08-2003		
		UA	74592 C2	16-06-2003		
		YU	16403 A	25-05-2006		
		ZA	200301715 A	13-08-2004		
WO 2005100376 A	27-10-2005	AR	048829 A1	31-05-2006		
		DE	102004019406 A1	03-11-2005		
		EP	1737880 A1	03-01-2007		
		JP	2007532688 T	15-11-2007		
		SV	2006112086 A	15-02-2006		
		UY	28857 A1	30-11-2005		
WO 2005115351 A	08-12-2005	AR	049197 A1	05-07-2006		
		DE	102004026670 A1	15-12-2005		
		EP	1753408 A1	21-02-2007		
		US	2005268074 A1	01-12-2005		

226

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/008900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/565 A61K31/57 A61P15/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/042110 A (SCHERING AG [DE]; HUEBLER DORIS [DE]; FRICKE SABINE [DE]) 19 April 2007 (2007-04-19) the whole document	1-27
Y	EP 1 690 543 A (SCHERING AG [DE]) 16 August 2006 (2006-08-16) the whole document	1-16
X	WO 02/19971 A (JENAPHARM GMBH [DE]; MENZENBACH BERND [DE]; ELGER WALTER [DE]; DROESCH) 14 March 2002 (2002-03-14) abstract	1,3,4
Y		1-27
X	WO 2005/100376 A (SCHERING AG [DE]; BOTHE ULRICH [DE]; MENZENBACH BERND [DE]; DROESCHER) 27 October 2005 (2005-10-27) abstract	1,3,4
Y		1-27
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 Januar 2009

Date of mailing of the international search report

05/02/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zimmer, Barbara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/008900

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/115351 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; KLOSE JANINE [DE]; BARTHOLOMAEUS JOHANNES [DE];) 8 December 2005 (2005-12-08) the whole document -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/008900

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007042110	A	19-04-2007	AR 056581 A1	10-10-2007
			UY 29860 A1	31-05-2007
EP 1690543	A	16-08-2006	AR 053545 A1	09-05-2007
			AU 2006215818 A1	24-08-2006
			CA 2590004 A1	24-08-2006
			CN 101119732 A	06-02-2008
			WO 2006087173 A1	24-08-2006
			JP 2008527018 T	24-07-2008
			KR 20070086380 A	27-08-2007
WO 0219971	A	14-03-2002	AT 319733 T	15-03-2006
			AU 1047002 A	22-03-2002
			AU 2002210470 B2	20-07-2006
			BG 107594 A	30-09-2003
			BR 0113618 A	15-07-2003
			CA 2421302 A1	03-03-2003
			CN 1452628 A	29-10-2003
			DE 10043846 A1	04-04-2002
			DK 1423407 T3	03-07-2006
			EE 200300087 A	15-02-2005
			EP 1423407 A1	02-06-2004
			ES 2260294 T3	01-11-2006
			HK 1060135 A1	12-01-2007
			HR 20030256 A2	31-10-2005
			HU 0300936 A2	28-11-2003
			JP 2004513084 T	30-04-2004
			MX PA03001912 A	08-07-2004
			NO 20030989 A	02-05-2003
			NZ 524485 A	25-11-2005
			PL 360669 A1	20-09-2004
			PT 1423407 T	31-07-2006
			SK 2442003 A3	05-08-2003
			UA 74592 C2	16-06-2003
			YU 16403 A	25-05-2006
			ZA 200301715 A	13-08-2004
WO 2005100376	A	27-10-2005	AR 048829 A1	31-05-2006
			DE 102004019406 A1	03-11-2005
			EP 1737880 A1	03-01-2007
			JP 2007532688 T	15-11-2007
			SV 2006002086 A	15-02-2006
			UY 28857 A1	30-11-2005
WO 2005115351	A	08-12-2005	AR 049197 A1	05-07-2006
			DE 102004026670 A1	15-12-2005
			EP 1753408 A1	21-02-2007
			US 2005267084 A1	01-12-2005

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT.
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

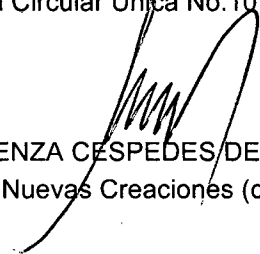
REFERENCIA	Radicación No.	10 053517
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/008900
	Fecha inicio fase nacional	05/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1008150

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

25 JUN. 2010