

OK



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-55573

TITULO FORMA DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA, LÍQUIDA O SEMISÓLIDA QUE CONTIENE SUSTANCIA ACTIVA SENSIBLE A LA LUZ, ESTABLE A LOS RAYOS ULTRAVIOLETAS

SOLICITANTE SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

16.1K 9/10, 47/38

DIRECCIÓN Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania

APODERADO J IAN RAISBECK

B GOTÁ, Junio 8 de 2006

7

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-055573- 00000-0000
P.e: 2005-05-05 17:17:29 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE Y
Eje. 376 FASE NACIONAL II
Adj. 411 PRESENTACION Folio: 74

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT</u>		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Dirección: <u>Möllerstrasse 178, 13353, Berlin</u> <u>Alemania</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>ALEMANA</u> Lugar de Constitución: <u>ALEMANIA</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____		
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>J. IAN RAISBECK</u>		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.376.996 Bta</u> <u>TP 135.799</u>
	Dirección: <u>World Trade Center Torre A,</u> <u>Calle 100 No. 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>		
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>(1) HANS-PETER PODHAISKY; (2) STEFAN BRACHT</u>		
	Dirección: <u>(1) Am Planetarium 16, 07745 Jena, Alemania; (2) Malsenweg 16,</u> <u>07751 Jena, Alemania</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>(1 y 2) Alemana</u>		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2004/013839</u> Fecha <u>Diciembre 6, 2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/055975</u> Fecha <u>Junio 23, 2005</u>			
6 Título (54): <u>FORMA DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA, LÍQUIDA O</u> <u>SEMISÓLIDA QUE CONTIENE SUSTANCIA ACTIVA SENSIBLE A LA LUZ, ESTABLE</u> <u>A LOS RAYOS ULTRAVIOLETAS.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 9/00 ; 78/38</u>			
8 Prioridad SI ☒ N ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	Diciembre 10, 2003	03 028 353.5
9 Comprobante de pago No. <u>06 - 2,973</u>		Fecha <u>Junio 7, 2006</u>	

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto Copia Simple. Ver expediente No. 05.119.657

☐

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

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:



C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

3 2 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-055573-00000-0000
Pag: 2006-06-08 17:17:26 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tr. 41 PATENTEMII
Cre: 379 PASERACIONALII
Act: 411 PRESENTACION F8802.74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 42,973
FECHA : JUNIO 7 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
OLARTE RATSBERG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52332395	06/06/2006	4,837,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : .	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



N 004947041

1 FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y
2 CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a
3 favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos
4 Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año
5 DOS MIL CINCO, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del
6 Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino,
7 mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del
8 Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la
9 Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad, persona capaz y de mi
10 conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y
11 EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad "SCHERING
12 AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín,
13 Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual
14 mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al
15 folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y
16 transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo
17 pertinente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el
18 referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido
19 revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En
20 consecuencia DICE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE
21 PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de CARLOS REINALDO
22 OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK, al solo y único objeto de que en nombre y
23 representación de la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT" y
24 actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten
25 exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los



N 004947041

actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que
transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 186.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA
NÚMERO: CUARENTA Y CUATRO.-- En la Ciudad Autónoma de Buenos
Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS
MIL CINCO, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Gerardo
MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana
Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con
domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad,
persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio
derecho. Y 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 a su favor el día 7 de abril de 2.005, en Berlín,
Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio
en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el
requiriente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de
poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita el compareciente, se
encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en
idioma alemán, 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 el requirente tiene interés legítimo en
su solicitud.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del original del
instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el
que agrego a la presente y transcripto dice: "MOELLER & CO (sigue texto en idioma
extranjero).- Poder Los abajo firmante/s Schering Aktiengesellschaft Müllerstraße 178
13353 Berlin, Germany domiciliados en declaran por el presente otorgar a



ACTUACION NOTARIAL

[Handwritten signature]

N 004947042

1 GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las
2 autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes
3 de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de
4 propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a
5 cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado,
6 presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones,
7 apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar
8 testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer
9 cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por
10 otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar
11 y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro
12 tuvieran en, en Sudamerica, Centroamérica, con motivo de su nombre, marcas
13 de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de
14 propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
15 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
16 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
17 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por
18 oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el
19 nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o
20 nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto,
21 podrá presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante
22 cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos,
23 rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver
24 posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar,
25 recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar



N. 004947042

cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, 26
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de 27
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en 28
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este 29
mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y 30
firmado en Berlin, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa. 31
ppa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose".- ES COPIA FIEL, 32
doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el 33
poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en 34
hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en 35
idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 36
1961) doy fe.- A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma 37
nacional la que transcriba textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A 38
continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering 39
Aktiengesellschaft", de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los 40
siguientes textos que traducidos dicen).- La versión en inglés es para su información 41
únicamente.- Registro de Actas Nº R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de 42
colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, Nº 7, de la Ley de Certificaciones. Mi 43
pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue 44
contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por 45
los siguientes:- Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y del Dr. 46
Thomas Seuss, que nació el 17 de setiembre de 1963, ambos de mi personal 47
conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178.- 48
Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuve a la vista en el día de hoy las Actas del 49
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, Nº de 50



N 004947043

1 Acta HR B 283, que el Dr. Klose y el Dr. Seuss están autorizados en su carácter de
2 Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín.-
3 Berlín, 7 de abril de 2005.- (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y
4 sello en oblea aplicado sobre precinto:) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE
5 CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de
6 octubre de 1961)- País: República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue
7 firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del
8 Escribano.-Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal
9 Regional de Berlín con el N° 9101 a E- F 1927/2005 - Sello (Hay un sello en oblea
10 sobre precinto:) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN- El
11 Funcionario autorizado (Firmado y aclarado:) Bünning - Juez Principal del Tribunal
12 Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de
13 referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma
14 nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello
15 que dice: "Laura Thieberger Matrícula de Traductores. Alemán- Francés. Tomo II
16 Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98- (La Plata). Inglés. Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo
17 III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos N° 173."- ES COPIA FIEL,
18 doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES
19 PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización
20 N° T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián SIGALOFF"- En
21 el margen superior derecho hay un sello timbrador que dice: "COLEGIO DE
22 TRADUCTORES PÚBLICOS 24.5.05. LEGALIZACIONES \$20.00. CTPBA.
23 UNIDAD N° 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada
24 traductora, ..., que dice: "N° 00824188. COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
25 DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. República Argentina. Ley 20.305.



N 004947043

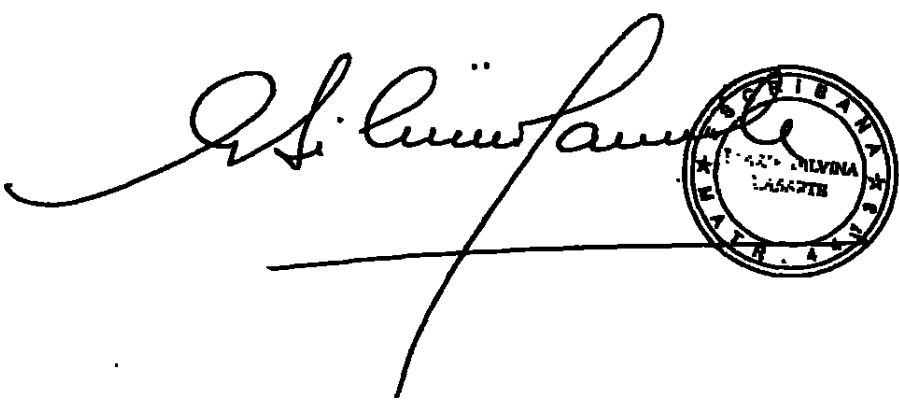
LEGALIZACIÓN. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el
artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que
aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor
Publico: THIEBERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el
folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número:
3258/2005/T5 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice
Marcelo F. Sigaloff Encargado Dto. de Legalizaciones Colegio de Traductores
Públicos de la Ciudad de Buenos Aires.....- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado
el compareciente expresa 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 el nombrado
apoderado.-....- LEO está escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba
de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1788, a
mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3)
sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
N004823958 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
otorgamiento, doy fe.". Sigue una firma y un sello: María Silvina Lasarte. Escribana
Mat. 4413."- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia,
doy fe.- CUARTO: Finalmente el 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.- Yo, la Autorizante advierto al compareciente, a tenor de lo dispuesto en



N 004947044

1 el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los
2 alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por
3 sí este instrumento.- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en
4 prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
5 MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
6 escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, a
7 mi cargo. PARA EL PODERDANTE. expido la presente PRIMERA COPIA en
8 cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
9 N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
10 otorgamiento, doy fe.-

11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25



050623226358



23/05/2005

839.00

14:48:41

050623035431



23/05/2005

839.00

14:48:48



N 004947044

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

C
E
C
B
A
B
U
E
N
O
S
A
I
R
E

8

APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00037959

1. PAIS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZLOR

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

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

AIRES
AIRES
AIRES
AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 23/06/2005

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: 050623035431

9. Sello / Timbre



10. Firma

[Handwritten signature]

ENC. AUGUSTO M. ROSSI (n.)
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

4

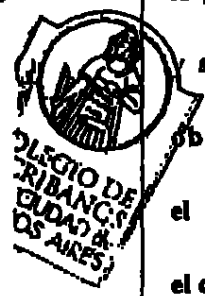


L 006549485

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° 050623226358/6

La presente legalización me jura sobre

el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Jueves 23 de Junio de 2005

ESC. NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

(1)
(2)
(3)
(4)
(5)
(6)
(7)
(8)
(9)
(10)
(11)
(12)
(13)
(14)
(15)
(16)
(17)
(18)
(19)
(20)
(21)
(22)
(23)
(24)
(25)
(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)
(51)
(52)
(53)
(54)
(55)
(56)
(57)
(58)
(59)
(60)
(61)
(62)
(63)
(64)
(65)
(66)
(67)
(68)
(69)
(70)
(71)
(72)
(73)
(74)
(75)
(76)
(77)
(78)
(79)
(80)
(81)
(82)
(83)
(84)
(85)
(86)
(87)
(88)
(89)
(90)
(91)
(92)
(93)
(94)
(95)
(96)
(97)
(98)
(99)
(100)

(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
23. Juni 2005 (23.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/055975 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/013839

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Dezember 2004 (06.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
03 028 353.5 10. Dezember 2003 (10.12.2003) EP

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

(72) Erfinder: PODHAISKY, Hans-Peter; Am Planetarium
16, 07745 Jena (DE). BRACHT, Stefan; Meisenweg 16,
07751 Jena (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: CRAMER, Eva-Maria; Je-
napharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Strasse 15, 07745
Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KR, KK, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Titel: UV-STABLE, LIQUID OR SEMI-SOLID TRANSDERMAL ADMINISTRATION FORM COMPRISING A PHOTO-
SENSITIVE ACTIVE INGREDIENT

(54) Bezeichnung: UV-STABILE, FLÜSSIGE ODER HALBFESTE TRANSDERMAL DARREICHUNGSFORM MIT LICHT-
EMPFINDLICHEM WIRKSTOFF

(57) Abstract: The invention relates to semi-solid and liquid pharmaceutical administration forms for transdermal application, com-
prising a pharmaceutical active ingredient that is photosensitive in the UV spectrum and at least one UV absorbent adjuvant (UV
absorber), the latter being dissolved or dispersed in the administration form. Preferably, the inventive administration form is a trans-
dermal gel, whose gel base is composed of water, alcohol, at least one gel-forming polymer and optionally additional ingredients.
Gels of this type are also referred to as hydroalcoholic gels. The invention provides an administration form comprising a photosen-
sitive active ingredient, which permits the application system to be highly stable without the disadvantages that are present during
the application of conventional semi-solid transdermal application forms. Thus the harmful accompanying effects, such as e.g. the
absorption of light protection substances by the body, which can potentially result from intentional light protection measures, are
kept to an absolute minimum.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft halbfeste und flüssige pharmazeutische Darreichungsformen zur transdermalen An-
wendung mit einem im UV-Bereich lichtempfindlichen pharmazeutischen Wirkstoff und mindestens einem UV-Licht absorbierenden
Hilfsstoff (UV Absorber), wobei dieser in der Darreichungsform gelöst oder dispergiert vorliegt. Vorteilhafterweise betrifft die er-
findungsgemässe Darreichungsform transdermale Gele, deren Gelgrundlage aus Wasser, Alkohol, mindestens einem gelbildenden
Polymer und ggf. weiteren Inhaltsstoffen zusammengesetzt ist. Solche Gele werden auch als hydroalkoholische Gele bezeichnet. Es
wird eine Darreichungsform mit einem lichtempfindlichen pharmazeutischen Wirkstoff bereitgestellt, wobei das Applikationssystem
eine hohe Stabilität ohne die bei Anwendung der konventionellen halbfesten transdermalen Applikationsformen bekannten Nach-
teile realisiert. Dabei werden die aus dem beabsichtigten Lichtschutz für den Anwender möglicherweise resultierende schädlichen
Begleitwirkungen, wie z.B. Aufnahme von Lichtschutzstoffen in den Körper, so gering wie möglich gehalten werden.

WO 2005/055975 A2

UV-stabile, flüssige oder halbfeste transdermale Darreichungsform mit lichtempfindlichen Wirkstoff

5

(Beschreibung)

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft halbfeste und flüssige pharmazeutische Darreichungsformen zur transdermalen Anwendung mit einem im UV-Bereich lichtempfindlichen pharmazeutischen Wirkstoff und mindestens einem UV-Licht absorbierenden Hilfsstoff (UV Absorber).

Unter den halbfesten und flüssigen transdermalen Darreichungsformen betrifft die Erfindung insbesondere transdermale Gele, deren Gelgrundlage aus Wasser, Alkohol, mindestens einem gelbildenden Polymer und ggf. weiteren Inhaltsstoffen zusammengesetzt ist. Solche Gele werden auch als hydroalkoholische Gele bezeichnet.

Der UV-Absorber liegt in dem Gel gelöst oder dispergiert vor.

Stand der Technik

Es ist aus der Patent- und Fachliteratur bekannt, dass eine transdermale Applikation von pharmazeutisch wirksamen Substanzen verschiedene Vorteile gegenüber einer oralen Zufuhr des Arzneistoffes aufweist, wie beispielsweise

- keine first pass Metabolisierung des Wirkstoffes durch Umgehung des Gastrointestinaltraktes,
- gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffes über mehrere Stunden, bedingt durch die Depotfunktion der Haut
- dadurch die Aufrechterhaltung eines gleichbleibenden Plasmaspiegels.

Bei den bekannten transdermalen therapeutischen Systemen haben sich bisher im Wesentlichen zwei verschiedene Arzneiformen durchsetzen können. Es existiert eine große Anzahl von therapeutischen Pflastern, die den Wirkstoff in einer Matrix gelöst oder suspendiert enthalten.

In den letzten Jahren haben sich darüber hinaus halbfeste transdermale Darreichungsformen und hier vor allem Gele, etabliert. Ein wesentlicher Vorteil dieser Form gegenüber den transdermalen Pflastern besteht in der besseren Hautverträglichkeit der nichtokklusiven Arzneiform. Weitere Vorzüge werden in einer individuellen Dosierbarkeit und darin gesehen, dass der Anwender nicht sichtbar als kranke oder anderweitig behandlungswürdige Person stigmatisiert wird.

Verschiedene pharmazeutische Wirkstoffe, die sich zur transdermalen Applikation eignen (z.B. Nifedipin, Nicotin, Arylpropionsäure- und Benzophenonderivate, Gestoden, Levonorgestrel, Estradiol und andere zur transdermalen Applikation geeignete Hormone), sind lichtempfindlich. Lichtempfindliche Substanzen absorbieren Strahlung innerhalb des Wellenlängenspektrums des Sonnenlichtes, vor allem innerhalb des ultravioletten Bereiches (UV, 280-400 nm). Durch Lichtexposition von pharmazeutischen Zubereitungen mit lichtempfindlichen Wirkstoffen kann es zu einem photochemischen Abbau der Wirkstoffe und damit im Extremfall zu einem Wirkverlust der Zubereitung kommen. Darüber hinaus können die Abbauprodukte Ursache für phototoxische oder photoallergische Reaktionen der Haut sein. Beispielsweise ist bekannt, daß Ketoprofen-Gele wie auch andere Arylpropionsäure- und Benzophenonderivate unter dem Einfluss von Sonnenlicht zu einem gehäuftten Auftreten von phototoxischen und teilweise photoallergischen Hautreaktionen führen, die auf photosensibilisierende Eigenschaften dieser Substanzklasse zurückzuführen sind. Um derartige Zersetzungs Vorgänge zu verhindern, müssen für transdermale Zubereitungen mit lichtempfindlichen Wirkstoffen geeignete Schutzmaßnahmen getroffen werden.

Auf dem Gebiet der transdermalen Pflaster besteht wegen des geschichteten Aufbaus mit typischerweise mindestens einer wirkstoffhaltigen Klebschicht und einer rückseitigen Kunststoffolie (Backing Layer) die Möglichkeit, den UV-Absorber vom Wirkstoff räumlich getrennt unterzubringen. Erfinderische Lösungen für diese Situation werden beispielsweise in EP1449526 vorgeschlagen. Bei geschichtet aufgebauten Pflastern besteht insbesondere die Möglichkeit, den UV-Absorber in einer Schicht vorzusehen, die der wirkstoffhaltigen Schicht räumlich vorgelagert ist, in dem Sinne, dass die schädlichen Lichtstrahlen zuerst die UV-Absorber-Schicht durchdringen müssen, bevor sie die wirkstoffhaltige Schicht erreichen. So kann der Wirkstoff besonders gut vor UV-Licht geschützt werden.

Auf andere transdermale Arzneiformen wie Lösungen und halbfeste Zubereitungen ist dieses Prinzip jedoch nicht übertragbar, da dort solche eindeutigen Möglichkeiten der räumlichen Trennung von Wirkstoff und UV-Absorber innerhalb der Darreichungsform nicht gegeben sind.

Bei den bisher bekannten transdermalen Gelen findet der Lichtschutz nur insoweit Beachtung, dass die Zubereitungen in lichtundurchlässigen

Verpackungen, meist aluminisierte Siegelrandbeutel / Sachets, konfektioniert sind. Diese Methode des Lichtschutzes von halbfesten TTS während der Lagerung allein kann aber unzureichend sein. Sie setzt voraus, dass der lichtempfindliche Wirkstoff nach dem Auftragen der Zubereitung auf die Haut nicht mehr dem Sonnenlicht ausgesetzt ist. Der Schutz vor Sonnenlicht kann z.B. durch das Tragen von Kleidung über der Applikationsstelle erfolgen. Dies stellt jedoch für den Anwender insbesondere in klimatisch warmen Gegenden oder während klimatisch warmer Perioden des Jahres im Zusammenhang mit geringer Bekleidung eine unerwünschte Beschränkung der Anwendungsorte am Körper dar.

Es ist bekannt, dass der UV-Anteil des Sonnenlichtes in die Haut eindringt. So durchdringt UVB-Licht (280-320) die gesamte Epidermis bis zum Stratum basale. Das längerwellige UVA-Licht (320-400 nm) dringt bis in das Bindegewebe vor. Transdermale Gele werden in der Regel sehr großflächig angewandt (100-200 cm² und mehr), und der vollständige Wirkstofftransport von der äußersten Schicht der Haut (Stratum corneum) bis in die systemische Zirkulation nimmt bis zu 24 Stunden in Anspruch. Vor allem das Stratum corneum als Hauptpenetrationsbarriere fungiert als ein Wirkstoffreservoir, das große Teile des Arzneistoffes für mehrere Stunden speichert. In diesen Bereich kann das komplette Spektrum des UV-Lichtes vordringen und so photochemische Zersetzungsreaktionen verursachen.

Unter diesen Gesichtspunkten stellt sich die Problematik der Lichtempfindlichkeit während der Anwendung bei transdermalen Gelen noch stärker dar als bei transdermalen Pflastern. Bei den letzteren ist die exponierte Applikationsfläche in der Regel viel kleiner sowie weiterhin mindestens eine außen liegende Rückschicht aus einer Kunststoffolie vorgesehen, die in der Regel immer einen minimalen UV-Schutz bietet.

Aus der Patentliteratur sind halbfeste TTS (Gele) mit pharmazeutischen, auch lichtempfindlichen Wirkstoffen bekannt. Die WO-A1-03/082960 beschreibt die Herstellung eines Gels, welches pharmazeutische Wirkstoffe enthalten kann. In der WO-A1-01/60399 wird ein Diclofenac enthaltendes Gel aufgezeigt und die Patentschrift WO-A2-02/051421 beschreibt eine Gelzusammensetzung mit mindestens einem androgenen Steroid zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hypogonadismus. Alle Patentschriften nehmen keinen Bezug auf die sensible Problematik der Lichtempfindlichkeit und des Lichtschutzes bei halbfesten transdermalen Darreichungsformen.

14

Darstellung der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, eine halbfeste transdermale Darreichungsform mit einem lichtempfindlichen pharmazeutischen Wirkstoff bereitzustellen, wobei das Applikationssystem eine hohe Stabilität ohne die bei Anwendung der konventionellen halbfesten transdermalen Applikationsformen bekannten Nachteile realisiert.

Dabei sollten die aus dem beabsichtigten Lichtschutz für den Anwender möglicherweise resultierende schädliche Begleitwirkungen, wie z.B. Aufnahme von Lichtschutzstoffen in den Körper, so gering wie möglich gehalten werden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch eine halbfeste oder flüssige Darreichungsform mit einem Gehalt an einem UV-lichtempfindlichen pharmazeutischen Wirkstoff und mindestens einem UV-Absorber ohne pharmakologische Wirksamkeit in den eingesetzten Konzentrationen gelöst, wobei dieser in der Darreichungsform gelöst oder dispergiert vorliegt.

Erfindungsgemäß kann die halbfeste Darreichungsform ein hydroalkoholisches Gel sein. Auch Applikationsformen, wie Cremes, Lösungen und Suspensionen erweisen sich als vorteilhaft.

Überraschenderweise kann bei einer geeigneten Auswahl des UV-Absorbers eine räumliche Trennung zwischen pharmazeutischem Wirkstoff und UV-Absorber unter den Anwendungsbedingungen erreicht werden: Während der transdermale Wirkstoff notwendigerweise zu der Gruppe gut hautpermelierender pharmazeutischer Wirkstoffe gehört, wird der UV-Absorber erfindungsgemäß aus der Gruppe möglichst wenig hautpenetrierender bzw. permelierender Stoffe ausgewählt. Nachdem in den erfindungsgemäßen Arzneiformen transdermales Gel oder transdermale Lösung im Ausgangszustand der Wirkstoff und der Absorber zunächst miteinander vermischt vorliegen, kommt es bei der Diffusion in und durch die Haut zu einer räumlichen Trennung beider Komponenten. Der schlecht penetrierende UV-Absorber bleibt in den äußeren Hautschichten zurück und liegt so räumlich zwischen dem tiefer eindringenden Wirkstoff und der von außerhalb des Körpers einwirkenden UV-Strahlung.

Für die Auswahl eines geeigneten UV-Absorbers werden erfindungsgemäß der Logarithmus des Verteilungskoeffizienten zwischen 1-Octanol und Wasser ($\log P_{\text{Oct/H}_2\text{O}}$ im folgenden $\log P$ bezeichnet) sowie das Molekulargewicht, herangezogen.

Der Verteilungskoeffizient/en [log P] des/der UV-Absorber/s ist vorzugsweise größer als 3,0 oder kleiner als 1,0, besonders bevorzugt größer als 5,0 oder kleiner als 0,0. Damit werden UV-Absorber bevorzugt, die die Haut nur in geringem Maße penetrieren oder permeieren können, da sie entweder zu lipophil oder zu hydrophil sind.

Die molare Masse des/der UV-Absorber/s ist vorzugsweise größer als 250 g mol⁻¹ sein.

Besonders bevorzugt ist/sind UV-Absorber mit einer molaren Masse größer 500 g/mol. UV-Absorber mit einem Molekulargewicht oberhalb 500 g/mol besitzen nur ein geringes Penetrations- und Permeationsvermögen für die Haut.

In der erfindungsgemäßen transdermalen Darreichungsform kann /können der/die/ UV-Absorber in einem Anteil von 1-10% enthalten sein , vorzugsweise 2-5%.

Sofern die erfindungsgemäße halbfeste Darreichungsform leichtflüchtige Bestandteile wie beispielsweise Ethanol, Methanol, Isopropanol oder DMSO enthält, bezieht sich der Mengenanteil auf die Summe der nicht-leichtflüchtigen Vehikelbestandteile oder anders ausgedrückt auf die nach dem Abgang aller flüchtigen Bestandteile auf der Haut verbleibende Formulierung.

Es konnten UV-absorbierenden Substanz(en) ermittelt werden, deren Absorptionsmaximum innerhalb des Wellenbereiches liegt, der für die photochemische Zersetzung des zu schützenden Wirkstoffes verantwortlich ist. Sofern ein Schutz über einen breiteren UV-Spektralbereich bzw. darin liegende Absorptionsmaxima des Wirkstoffes notwendig ist, erweist es sich als vorteilhaft, zwei UV-absorbierende Substanzen mit unterschiedlichen Absorptionsmaxima zu kombinieren.

Weiterhin kann/können bei den erfindungsgemäßen halbfesten Darreichungsformen die im UV-Bereich absorbierende/n Substanz/en aus der Gruppe ausgewählt sein, die p-Aminobenzoessäure und Aminobenzoessäurederivate, vorzugsweise 4-Dimethylamino-benzoessäure-2-ethyl-hexylester, sowie Zimtsäure und ihre Derivate, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäureisoamylester sowie 3-Benzyliden-bornan-2-on und Benzylidenbornan- 2-on-Derivate, vorzugsweise 3-(4')Methylbenzyliden-bornan- 2-on, 3-(4-Sulfo)benzylidenbornan-2-on, sowie Salicylsäurederivate, vorzugsweise 4-Isopropylbenzylsalicylat, Salicylsäure-

16

2-ethylhexylester, 3,3,5-Trimethyl-cyclohexylsalicylat, sowie 3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihre Ester, 2-Phenylbenzimidazol-5-Sulfonsäure, Methylen-bis-benzotriazolyl-tetramethylbutylphenol, 2-Cyan-3,3-diphenylacrylsäure,
5 Butylmethoxy-dibenzoyl-methan, sowie Benzophenone oder Benzophenon-Derivate, vorzugsweise Benzophenon-3, Benzophenon-4, umfasst.

Als besonders geeignet im Sinne der vorliegenden Erfindung haben sich nachfolgende, im UV-Bereich, dabei schwerpunktmäßig im UVA-Bereich absorbierende, Substanzen herausgestellt:

10 4-Bis(polyethoxyl)aminobenzoessäure-polyethoxyethylester, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon-5,5'-di-Natriumsulfonat, 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester,
3-(4'-Trimethylammonium)benzylidenbornan-2-on-Methylsulfat,
2,4,6-Triallin-p-(carbo-2'-ethyl-hexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin, Dioctyl Butamido
15 Triazin, Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyltriazin, Terephthaloyliden-dicampher-sulfonsäure, Polymer von N-[2(und4)-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)benzyl]acrylamid, Drometrazol trisiloxan und 2,2'-(1,4-Phenyl)bis(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz). Die Handelsnamen von besonders bevorzugten UV-Absorbern für den UVA-Bereich sind Tinuvin® 326 und Tinosorb® S sowie Mexoryl® XL.

Im Falle von Substanzen, die chemisch sauer reagieren wie Carbonsäuren oder Sulfonsäuren können auch deren pharmazeutisch akzeptable Salze wie vorzugsweise und ohne Anspruch auf Vollständigkeit K-, Na- und Triethanolamin(=TEA)-Salze zum Einsatz kommen.

25 Ferner kann die erfindungsgemäße Darreichungsform als pharmazeutischen Wirkstoff mindestens ein Hormon enthalten.

Weiterhin kann/können beim erfindungsgemäßen halbfesten TTS der/die pharmazeutische/n Wirkstoff/e Gestagen/e, vorzugsweise Gestoden oder Levonorgestrel oder Estrogen/e, vorzugsweise Ethinylestradiol oder
30 eine Kombination von Estrogen und Gestagen, vorzugsweise Gestoden und Ethinylestradiol sowie weiterhin Androgene, vorzugsweise Testosteron, Methyltestosteron oder Methylnortestosteron (MENT) sowie 7 α -Methyl-11 β -fluor-19-nortestosteron (eF-MENT) sein.

Die Gelbildner der halbfesten Darreichungsform werden bevorzugt aus
35 der Gruppe ausgewählt, die Cellulosen, vorzugsweise Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Na-Carboxymethylcellulose, Chitosan-EDTA, Hochdisperses Siliziumdioxid, Gefälltes Siliziumdioxid, Bentonit, Stärken

vorzugsweise, Maisstärke, Reisstärke, Kartoffelstärke, Weizenstärke, Carboxymethylamylopektin-Na, Tragant, Alginate, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyacrylat-Polyalkylacrylat-Crosspolymer, Acryloyldimethyltaurat/Vinylpyrrolidon Copolymer Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, umfasst.

Die Erfindung wird durch nachfolgende Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Ketoprofen ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID), das in der Form von Gele zur Behandlung von Schwellungen und Entzündungen der gelenknahen Weichteile (z. B. Sehnen, Sehnenscheiden, Bänder und Gelenkkapseln), insbesondere im Bereich der Schulter und des Ellenbogens; Sport- und Unfallverletzungen wie Prellungen, Verstauchungen, Zerrungen zum Einsatz kommt. Unter Einfluß von Sonnenlicht ist das Auftreten von phototoxischen und photoallergischen Hautreaktionen für derartige Gele beschrieben. Der Wirkstoff Ketoprofen wird durch den Zusatz des UV-Absorbers Uvinul DS 49 vor der lichtinduzierten Zersetzung geschützt.

Ketoprofen	2,5 %
Carbopol 940	1 %
Uvinul DS 49	2 %
(2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon-5,5'-di-Natriumsulfonat)	
Triethanolamin (TEA)	1%
Isopropanol	20%
Propylenglycol	20%
EDTA	0,1%
Wasser ad	100%

Uvinul DS 49 hat ein Molekulargewicht von ca. 478,4 g/mol sowie einen rechnerischen LogP-Wert von -1.9.

Die Gelgrundlage wird aus Carbopol, TEA und Wasser nach den allgemein bekannten pharmazeutischen Vorschriften hergestellt. Danach wird Uvinul DS 49 und EDTA in diese Grundlage eingearbeitet. Isopropanol, Propylenglycol und Ketoprofen werden vermengt und anschließend in die Gelgrundlage eingearbeitet.

Beispiel 2

Gestodenhaltige-Präparate können zur Hormonersatztherapie verwendet werden. Unter UV-Licht kann es zu einer Zersetzung des Wirkstoffes und damit einhergehend zu einem Wirkverlust kommen.

/8

	Gestoden	1%
	Uvinul MC 80	2%
	(4-Methoxyzimtsäure 2-ethylhexyl ester)	
5	Diethylenglycolmonoethylether	10%
	Isopropylmyristat	10%
	Ethanol	70%
	Hydroxypropylcellulose	1,5
	Wasser ad	100%
10	Uvinul MC 80 hat ein Molekulargewicht von ca. 290 g/mol sowie einen rechnerischen LogP-Wert von 5.37.	

Gestoden und Uvinul MC 80 werden in Ethanol gelöst. Anschließend werden Diethylenglycolmonoethylether, Isopropylmyristat und Wasser zugegeben und gut vermengt. Danach wird durch portionsweise Einarbeitung von Hydroxypropylcellulose das Gel geformt und entsprechend der pharmazeutischen Vorschriften ausreichend quellen gelassen.

Beispiel 3

Ethinylestradiol-haltige Präparate können zur Hormonersatztherapie verwendet werden. Unter Einfluß von UV-Licht kann es zur Zersetzung von Ethinylestradiol und einem damit einhergehenden Wirkungsverlust kommen.

	Ethinylestradiol	0,2%
	Tinosorb S	2%
	(Bis-Ethylhexyloxyphenyl Methoxyphenyltriazin)	
25	Diethylenglycolmonoethylether	10%
	Isopropylmyristat	10%
	Ethanol	70%
	Hydroxypropylcellulose	1,5%
	Wasser ad	100%
30	Tinosorb S hat ein Molekulargewicht von 627,80 g/mol sowie einen Verteilungskoeffizienten Log-P von 9.	

Ethinylestradiol und Tinosorb S werden in Ethanol gelöst. Anschließend werden Diethylenglycolmonoethylether, Isopropylmyristat und Wasser zugegeben und gut vermengt. Danach wird durch portionsweise Einarbeitung von Hydroxypropylcellulose das Gel geformt und entsprechend der pharmazeutischen Vorschriften ausreichend quellen gelassen.

19

Beispiel 4

Eine Kombination der Hormone Ethinylestradiol und Gestoden kann zur Kontrazeption verwendet werden. Unter Einfluß von UV-Licht kann es zu einem Abbau der Wirkstoffe und damit zu einem Wirkverlust kommen.

5	Ethinylestradiol	0,4%
	Gestoden	1%
	Tinosorb S	2%
	(Bis-Ethylhexyloxyphenyl Methoxyphenyltriazin)	
10	Diethylenglycolmonoethylether	10%
	Propylenglycol	5%
	Carbopol 940	1%
	Ethanol	50%
	Triethanolamin (TEA)	1%

15 Ethinylestradiol, Gestoden und Tinosorb S werden in der ethanolischen Phase gelöst. Die Gelgrundlage wird aus Carbopol, TEA und Wasser nach den allgemein bekannten pharmazeutischen Vorschriften hergestellt. Propylenglycol und Diethylenglycol-monoethylether werden vermengt und anschließen die ethanolische Phase in das Gel eingearbeitet.

Beispiel 5

Der Wirkstoff 7 α -Methyl-11 β -fluor-19-nortestosteron (eF-MENT) kann zur Hormonersatztherapie bei hypogonadalen Männern eingesetzt werden.

	Propylencarbonat	10,0%
	Ethanol	54,0%
25	Gereinigtes Wasser	~29,0%
	eF-MENT	0,8%
	Tinosorb S	1,0%
	Acrylat/C10-30 Alkylacrylat	0,8%
	Crosspolymer (Permulen TR-1)	
30	Methylcellulose (Tylopur MH 1000)	0,5%
	Glycerin 86%	1,0%
	Cyclomethicon	1,5%
	Isopropylmyristat	0,5%
	Tris-(hydroxymethyl)aminomethan	ad pH 5,8

35 eF-MENT und Tinosorb S wurden zunächst in Ethanol 96% gelöst. Pemulen TR-1 und HPC (Klucel HF) wurden in dieser ethanolischen Lösung aufgequollen. Es wurde Propylencarbonat zugegeben und unter Rühren gemischt. Anschließend wurde Isopropylmyristat zugegeben, und es wurde



erneut gemischt. Das Gesamtgemisch wurde über einen Trichter in ein Mischer/Homogenisator-System und mit kurz gerührt. Danach wurde für 1 Minute mit 2000-3500 rpm homogenisiert (z.B. mit einem Rotor-Stator-Homogenisator). Glycerin 86%, und die Gesamtmenge des gereinigten Wassers wurde als schlierenfreies Gemisch in mehreren Teilschritten zugegeben (eingesogen), und das Gel quoll nochmals deutlich nach. Es wurde solange gerührt (ca. 5 Minuten), bis eine deutliche Auflärung des Gels sichtbar wurde. Anschließend wurde Cyclomethicon unter Rühren in das Gemisch eingearbeitet. Anschließend wurde unter Rühren in 3 Teilschritten eine 10%ige wässrige Tromethamin-Lösung zur Neutralisation zugegeben. Am Ende der Einarbeitung wurde nochmals 2 Minuten mit 2700 rpm homogenisiert.

15

20

25

30

35

40

45

50

Ansprüche

1. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform mit einem Gehalt
5 an einem UV-lichtempfindlichen pharmazeutischen Wirkstoff
dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein UV-Absorber ohne
pharmakologische Wirksamkeit in den eingesetzten Konzentrationen enthalten
ist und dieser in der Darreichungsform gelöst oder dispergiert vorliegt.
2. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform nach Anspruch 1,
10 dadurch gekennzeichnet, dass die Darreichungsform ein hydroalkoholisches
Gel ist.
3. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform
nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, dass der/die Verteilungskoeffizient/en [$\log P$]
15 des/der UV-Absorber/s) entweder größer als 3,0 oder kleiner als 1,0 ist/sind,
vorzugsweise größer als 5,0 oder kleiner als 0,0.
4. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform
nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass die molare Masse des/der UV-Absorber/s
20 größer als 250 g mol^{-1} ist/sind, vorzugsweise größer als 500 g mol^{-1} .
5. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform
nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass der/ die UV-Absorber in einem Anteil von 1-
10% enthalten ist, vorzugsweise 2-5%, bezogen auf die Summe der Masse
25 der nicht-leichtflüchtigen Vehikelbestandteile.
6. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform
nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass die im UV-Bereich absorbierende/n
Substanz/en aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die
30 p-Aminobenzoessäure und Aminobenzoessäurederivate,
3-Benzylidenbornan-2-on und Benzylidenbornan-2-on-Derivate, vorzugsweise
3-(4')Methylbenzyliden-bornan-2-on, 3-(4-Sulfo)benzylidenbornan-2-on, 3-(4'-
Trimethylammonium)-benzylidenbornan-2-on-Methylsulfat, Polymer von N-
[2(und4)-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)benzyl]acrylamid, sowie
35 Salicylsäurederivate umfasst.
7. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform
nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine im wesentlichen im UVA-Bereich absorbierende Substanz enthalten ist, aus der Gruppe, die 2,4,6-Trianilin-p-(carbo-2'-ethyl-hexyl- 1'-oxy)-1,3,5-triazin,

- 5 Dioctyl Butamido Triazin, Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyltriazin, 3-Imidazol-4-yl-acrylsäure, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und ihre K-, Na- und Triethanolamin(=TEA)-Salze, 2,2'-(1,4-Phenyl)bis(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz), Methylen bis-
10 benzo-triazolyl-tetramethylbutylphenol, Drometriazol trisiloxan, 2-Cyan-3,3-diphenylacrylsäure, Terephthaloyliden-dicampher-sulfonsäure, Butylmethoxy-dibenzoyl-methan, sowie Benzophenone oder Benzophenon-Derivate, vorzugsweise Benzophenon-3, Benzophenon-4, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-
15 dimethoxybenzophenon-5,5'-di-Natriumsulfonat umfasst.
8. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als lichtempfindlicher pharmazeutischer Wirkstoff mindestens ein Hormon enthalten ist .
- 20 9. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff ein Gestagen, vorzugsweise Gestoden oder Levonorgestrel ist.
10. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform
25 nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff ein Estrogen, vorzugsweise Ethinylestradiol ist.
11. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform nach den Ansprüchen 9 und 10,
30 dadurch gekennzeichnet, dass zwei Wirkstoffe in einer Kombination von Gestagen und Estrogen, vorzugsweise Gestoden und Ethinylestradiol ist.
12. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff ein Androgen,
35 vorzugsweise Testosteron, Methyltestosteron, Methylnortestosteron (MENT) oder 7 α -Methyl-11 β -fluor-19-nortestosteron (ef-MENT) ist.



**13. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform
nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche ,
dadurch gekennzeichnet, dass das System farblos und transparent ist.**

5

10

15

20

25

30

35

40

45

24

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 23 de junio de 2005 (23.06.2005)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2005/055975 A2**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes: A61K 9/00**
(21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2004/013839**
(22) **Fecha de presentación internacional: 6 de diciembre de 2004 (06.12.2004)**
(25) **Idioma de la presentación: alemán**
(26) **Idioma de la publicación: alemán**
(30) **Antecedentes de prioridad:**
03 028 353.3 10 de diciembre de 2003 (10.12.2003) EP
(71) **Solicitante (para todos los estados designados excepto los EE.UU): SCHERING**
AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 170/178, 13353 Berlin (DE).
(72) **Inventores: PODHAISKY, Hans-Peter; Am Planetarium 16, 07745 Jena (DE).**
BRACHT, Stefan; Meisenweg 16, 07751 Jena (DE).
(74) **Representante conjunto: 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, para cada**
tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(84) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada**
tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (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, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, 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).

Publicado:

- sin el informe de búsqueda internacional y a ser publicado nuevamente luego de recibido el informe

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes and 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: Forma de administración transdérmica, líquida o semisólida que contiene**
sustancia activa sensible a la luz, estable a los rayos ultravioletas.
(57) **Resumen: La invención se refiere a formas de administración farmacéuticas**
semisólidas o líquidas para uso transdérmico que contiene una sustancia activa sensible a
la luz UV y por lo menos una sustancia auxiliar (absorbedor de luz UV) que se encuentra
presente en la forma de administración en forma disuelta o dispersa. Preferentemente, la
forma de administración de la invención es un gel transdérmico, cuya base está formada
por agua, alcohol, por lo menos un polímero formador de gel y si fuera necesario, otros

componentes. Tales geles también se denominan geles hidroalcohólicos. La invención provee una forma de administración que comprende una sustancia activa farmacéutica sensible a la luz, cuyo sistema de aplicación tiene elevada estabilidad y no presenta las desventajas conocidas que se presentan cuando se aplican formas de administración transdérmicas semisólidas convencionales. En esta forma de administración se minimizan los efectos secundarios dañinos, como p.ej. la absorción de sustancias protectoras de la luz por el cuerpo, que pueden resultar potencialmente de medidas intencionales de protección de la luz.

96

**FORMA DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA, LÍQUIDA O SEMISÓLIDA
QUE CONTIENE SUSTANCIA ACTIVA SENSIBLE A LA LUZ, ESTABLE A
LOS RAYOS ULTRAVIOLETAS**

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se relaciona con formas de administración farmacéuticas semisólidas y líquidas para uso transdérmico (TTS) que contienen una sustancia activa farmacéutica sensible a la luz en el rango UV y por lo menos una sustancia auxiliar que absorbe luz UV (absorbedor UV).

Entre las formas de administración transdérmicas semisólidas y líquidas, la invención se refiere particularmente a geles transdérmicos, cuya base está compuesta por agua, alcohol, por lo menos un polímero formador de gel y, si fuera necesario, otros componentes. Tales geles también se denominan geles hidroalcohólicos.

El absorbedor UV se encuentra presente en el gel en forma disuelta o dispersa.

Estado de la técnica

A partir de la bibliografía de patentes y técnica se sabe que la aplicación transdérmica de sustancias de efecto farmacéutico presenta diferentes ventajas con respecto la administración oral del medicamento, como p.ej.,

- no hay metabolización first pass de la sustancia activa pues no pasa por el tracto gastrointestinal.
- liberación uniforme de la sustancia activa durante varias

horas, según la función de depósito de la piel

- con lo cual se logra mantener un nivel en plasma uniforme

De los sistemas terapéuticos transdérmicos conocidos se han impuesto sustancialmente dos diferentes formas medicamentosas. Existe gran cantidad de parches terapéuticos que contienen la sustancia activa disuelta o suspendida en una matriz.

Sin embargo, en los últimos años se han empezado a usar formas de administración transdérmicas semisólidas, sobre todo geles. Una ventaja sustancial de esta forma con respecto a los parches transdérmicos consiste en la mejor tolerancia cutánea de la forma no oclusiva de administrar el medicamento. Otras ventajas consisten en la posibilidad de dosificación individual y en que el usuario no puede ser individualizado visiblemente como persona enferma o necesitada de tratamiento.

Hay sustancias activas farmacéuticas que son apropiadas para ser aplicadas en forma transdérmica (p.ej. nifedipina, nicotina, derivados de ácido arilpropiónico y benzofenona, gestodeno, levonorgestrel, estradiol y otras hormonas apropiadas para ser aplicadas en forma transdérmica), y que son sensibles a la luz. Las sustancias sensibles a la luz absorben radiaciones que están dentro del espectro de longitudes de onda de la luz solar, sobre todo del rango ultravioleta (UV, 280-400 nm). Si se exponen a la luz preparaciones far-

macéuticas que contienen sustancias activas sensibles a la luz se puede producir una descomposición fotoquímica de la sustancia activa y en casos extremos la pérdida del efecto de la preparación. Además, los productos de descomposición pueden provocar reacciones fototóxicas o fotoalérgicas en la piel. Por ejemplo, se sabe que los geles de cetoprofeno y también otros derivados de ácido arilpropiónico y benzofenona pueden provocar, por efectos de la luz solar, una aparición acumulada de reacciones cutáneas fototóxicas y en parte fotoalérgicas, que se deberían a propiedades fotosensibilizantes de esta clase de sustancias. A fin de impedir estos procesos de descomposición es necesario tomar medidas de protección apropiadas para estas preparaciones de aplicación transdérmica sensibles a la luz.

A raíz de la estructura estratificada de los parches transdérmicos que consisten en típicamente por lo menos una capa adhesiva que contiene sustancia activa y una película de material plástico en el dorso (backing layer) existe la posibilidad de incluir el absorbedor UV en un espacio separado de la sustancia activa. Por ejemplo, en el documento EP1449526 se proponen soluciones inventivas para esta situación. En los parches de estructura estratificada existe especialmente la posibilidad de prever la inclusión del absorbedor UV en una capa que está dispuesta delante de la capa que contiene la sustancia activa, de manera que los rayos de

luz dañinos deben atravesar la capa de absorbedor UV, antes de alcanzar la capa que contiene la sustancia activa. De esta manera es posible proteger particularmente bien la sustancia activa de la acción de la luz UV.

Sin embargo, este principio no es útil para otras formas medicamentosas transdérmicas como soluciones y preparaciones semisólidas, ya que en esos casos no se dan tales posibilidades ideales de separar espacialmente la sustancia activa y el absorbedor UV dentro de una forma de administración.

En los geles transdérmicos que se conocen hasta ahora la protección contra la luz consiste únicamente en embalar las preparaciones en envases que no permiten el paso de la luz, mayormente en bolsas aluminizadas de bordes sellantes / sachets. Sin embargo este único método de protección contra la luz de las TTS durante el almacenamiento puede ser insuficiente. Supone que la sustancia activa sensible a la luz no estará expuesta a la luz solar después de que la preparación ha sido aplicada sobre la piel. La protección contra la luz solar puede consistir en p.ej. el uso de prendas de vestir sobre el lugar de la aplicación. Sin embargo, esto limita de manera indeseable los lugares del cuerpo donde se pueden aplicar, particularmente en regiones de clima cálido o durante períodos cálidos del año en que se usa vestimenta ligera.

Se sabe que la parte UV de la luz solar penetra en la

piel. La luz UVB (280-320) atraviesa toda la epidermis, hasta el capa basal. La luz UVA, de mayor longitud de onda (320-400 nm), penetra hasta el tejido conjuntivo. En general, los geles transdérmicos se aplican en grandes superficies (100-200 cm² y más), y el transporte completo de la sustancia activa, desde la capa exterior de la piel (capa córnea) hasta el sistema circulatorio requiere hasta 24 hs. Sobre todo la capa córnea, como barrera principal a la penetración, actúa como depósito de sustancia activa, que almacena gran parte de la sustancia medicamentosa durante varias horas. En esta zona puede penetrar todo el espectro de la luz UV y provocar así, reacciones de descomposición fotoquímicas.

Desde estos puntos de vista, la problemática de la sensibilidad a la luz durante el uso es aún más aguda para los geles transdérmicos que para los parches transdérmicos. En estos últimos, la superficie de aplicación expuesta es, en general, mucho más pequeña y además se prevé por lo menos una capa de película de material plástico en el dorso, la que, en general, ofrece una protección UV mínima.

La bibliografía de patentes describe TTS semisólidas (geles) con sustancias activas farmacéuticas, también sustancias activas sensibles a la luz.

El documento WO-A1-03/082960 describe la preparación de un gel que puede contener sustancias activas farmacéuticas. En el documento WO-A1-01/60399 se menciona un gel que con-

3.1

tiene diclofenac y el documento de patente WO-A2-02/051421 describe una composición en forma de gel que contiene por lo menos un esteroide andrógeno, para el tratamiento y/o la prevención del hipogonadismo. Ninguna de las patentes hace referencia a la delicada problemática de la sensibilidad a la luz y de la protección contra la luz de formas de administración transdérmicas semisólidas.

Descripción de la invención

De allí que el objeto de la invención sea ofrecer una forma de administración transdérmica semisólida que contiene una sustancia activa farmacéutica sensible a la luz, cuyo sistema de aplicación tenga gran estabilidad y no presente los inconvenientes conocidos de las formas de administración transdérmicas semisólidas convencionales.

Al mismo tiempo, deberán minimizarse los efectos secundarios perjudiciales que pueden resultar para el usuario de la protección contra la luz, como p.ej. absorción de sustancias de protección solar en el cuerpo.

Según la invención, este objeto se cumple con una forma de administración semisólida o líquida que incluye una sustancia activa farmacéutica sensible a la luz UV y por lo menos un absorbedor UV sin efecto farmacológico disuelto en las concentraciones deseadas, donde este último se encuentra disuelto o disperso en la forma de administración.

Según la invención, la forma de administración semisó-

32

lida puede ser un gel hidroalcohólico. Las otras formas de aplicación como cremas, soluciones, suspensiones también resultan ventajosas.

Si se elige adecuadamente el absorbedor UV, sorpresivamente es posible lograr una separación espacial entre la sustancia activa farmacéutica y el absorbedor UV en la aplicación:

Mientras que la sustancia activa de acción transdérmica pertenece necesariamente al grupo de sustancias activas farmacéuticas que penetran en la piel, según la invención el absorbedor UV se selecciona del grupo de sustancias que penetran lo menos posible en la piel. Dado que en las formas medicamentosas de la invención en forma de gel o solución transdérmica inicialmente la sustancia activa y el absorbedor UV se encuentran presentes en forma mezclada, durante la difusión dentro y a través de la piel se produce una separación espacial de ambos componentes. El absorbedor UV que penetra poco en la piel, permanece en las capas externas y queda así separado, entre la sustancia activa que penetra más profundamente y los rayos UV que actúan sobre el cuerpo desde fuera.

Para elegir un absorbedor UV apropiado, la invención propone usar el logaritmo del coeficiente de distribución entre 1-octanol y agua ($\text{Log } P_{\text{oct/H}_2\text{O}}$, denominado de aquí en adelante LogP) y el peso molecular.

El coeficiente de distribución [log P] del o los absorbedores UV es preferentemente superior a 3,0 o inferior a 1,0, particularmente superior a 5,0 o inferior a 0,0. De allí que se prefieran absorbedores UV que sólo penetren muy poco en la piel, ya sea porque son demasiado lipófilos o demasiado hidrófilos.

La masa molar del o los absorbedor/es UV es preferentemente superior a 250 g/mol⁻¹.

Se prefiere/n particularmente absorbedor/es UV con una masa molar superior a 500 g/mol. Los absorbedores UV con un peso molecular superior a 500 g/mol sólo poseen una escasa capacidad de penetración y permeación de la piel.

En la o las forma/s de administración transdérmica/s de la invención la proporción de absorbedor UV puede ser de 1-10%, preferentemente de 2-5%.

Si la forma de administración semisólida de la invención contiene componentes fácilmente volátiles como por ejemplo etanol, metanol, isopropanol o DMSO, la proporción corresponde a la suma de las partes no volátiles del vehículo o, dicho de otra manera, a la formulación que permanece sobre la piel después de la desaparición de todos los componentes volátiles.

Se encontraron sustancias absorbedoras UV cuya absorción máxima se encuentra dentro del rango de longitud de onda que es responsable de la descomposición fotoquímica de la

34-21

sustancia activa que se desea proteger. Si es necesaria una protección en un rango espectral UV mayor o un máximo de absorción que se encuentra dentro del mismo, resulta conveniente combinar dos sustancias absorbedoras UV con absorciones máximas diferentes.

Además, la o las sustancias absorbedora/s UV de las formas de administración semisólidas de la invención pueden seleccionarse del grupo formado por ácido p-aminobenzoico y derivados del ácido aminobenzoico, preferentemente 2-etilhexiléster del ácido 4-dimetilamino-benzoico, y ácido cinámico y sus derivados, preferentemente isoamiléste del ácido 4-metoxicinámico y 3-benciliden-bornan-2-ona y derivados de bencilidenbornan-2-ona, preferentemente 3-(4')metilbenciliden-bornan-2-ona, 3-(4-sulfo)bencilidenbornan-2-ona, y derivados del ácido salicílico, preferentemente 4-isopropilbencil-salicilato, 2-etilhexiléster del ácido salicílico, 3,3,5-trimetil-ciclohexilsalicilato, y ácido 3-imidazol-4-il-acrílico y sus ésteres, ácido 2-fenilenbenzimidazol-5-sulfónico, metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol, ácido 2-cian-3,3-difenilacrílico, butilmetoxi-dibenzoilmetano, y benzofenonas o derivados de benzofenonas, preferentemente benzofenona-3, benzofenona-4.

Según la presente invención han resultado especialmente apropiados las siguientes sustancias absorbedoras UV que actúan particularmente en el rango UVA: polietoxietiléster del

25

ácido 4-bis(polietoxil)aminobenzoico, sulfonato de 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenon-5,5'-disódico, 2-etilhexiléster del ácido 4-metoxicinámico, metilsulfato de 3-(4'-trimetilamonio)bencilidenbornan-2-ona, 2,4,6-trianilín-p-(carbo-2'-etil-hexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina, dioctil butamido triazina, bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, ácido tereftaloiliden-dicamfer-sulfónico, polímero de N-[2(4)-(2-oxoborn-3-ilidenmetil)bencil]acrilamida, drometriazol trisiloxano y ácido 2,2'-(1,4-fenilen)bis(1H-benzimidazol-4,6-disulfónico, sal monosódica). Los productos comerciales absorbedores UV particularmente preferidos para el rango UVA son Tinuvin® 326 y Tinosorb® S, así como Mexoryl® XL .

En el caso de sustancias de reacción química ácida, como ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos también se pueden usar sus sales farmacéuticamente aceptables, como preferentemente y sin pretender que sean todas, sales de K-, Na- y trietanolamina (=TEA) .

Además, la forma de administración de la invención puede contener por lo menos una hormona en carácter de sustancia activa.

Por otra parte, en las TTS semisólidas de la invención la o las sustancias activas farmacéuticas pueden ser gestágeno/s, preferentemente gestodeno o levonorgestrel o estrógeno/s, preferentemente etinilestradiol o una combinación de estrógeno y gestágeno, preferentemente gestodeno y etiniles-

tradiol o también andrógenos, preferentemente testosterona, metiltestosterona o metilnortestosterona (MENT) y 7 α -metil-11 β -fluoro-19-nortestosterona (eF-MENT).

Los formadores de gel de la forma de administración semisólida se seleccionan preferentemente del grupo que comprende celulosas, preferentemente hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, Na-carboximetilcelulosa, quitosan-EDTA, dióxido de silicio muy disperso, dióxido de silicio precipitado, bentonita, almidones preferentemente, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de papa, almidón de trigo, carboximetilamilopectina sódica, tragacanto, alginatos, poliacrilatos, polimetacrilatos, crosspolímeros de poliacrilato-polialquilacrilato, polivinilalcohol de copolímero de acriloldimetiltaurato/vinilpirrolidona, polivinilpirrolidona.

A continuación, la invención se explicará más detalladamente por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

El cetoprofeno es un antiflogístico no esteroide (NSAID) que se usa en forma de geles para el tratamiento de hinchazones e inflamaciones de las partes blandas cercanas a las articulaciones (p. ej. tendones, vainas tendinosas, ligamentos y cápsulas articulares), especialmente en la zona del hombro y del codo; lesiones deportivas y por accidentes,

37

como contusiones, recaladuras, distensiones. Para tales gels se describe la aparición de reacciones cutáneas fototóxicas y fotoalérgicas influidas por la luz solar. La sustancia activa cetoprofeno se protege de la descomposición inducida por la luz agregando el absorbedor UV Uvinul DS 49.

Cetoprofeno	2,5 %
Carbopol 940	1 %
Uvinul DS 49	2 %
2,2'-dihidroxí-4,4'-dimetoxibenzofenon-5,5'-di-sulfonato sódico neutralizado con trietanolamina (TEA)	1%
Isopropanol	20%
Propilenglicol	20%
EDTA	0,1%
Agua c/s	100%

Uvinul DS 49 tiene un peso molecular de aprox. 478,4 g/mol y un valor matemático LogP de -1.9.

La base del gel se prepara a partir de carbopol, TEA y agua según prescripciones farmacéuticas conocidas. Luego se incorpora Uvinul DS 49 y EDTA en esta base. Se mezcla el isopropanol, propilenglicol y cetoprofeno y se incorporan a la base de gel.

Ejemplo 2

Los preparados que contienen gestodeno pueden ser usados para la terapia de sustitución hormonal. Por la acción de la luz UV puede producirse una descomposición de la sus-

30

tancia activa y con ello una consiguiente pérdida del efecto.

Gestodeno	1%
Uvinul MC 80	2%
Dietilenglicolmonoetiléter del 2-etilhexiléster del ácido 4-metoxici námico	10%
Isopropilmiristato	10%
Etanol	70%
Hidroxipropilcelulosa	1,5
Agua c/s	100%

El Uvinul MC 80 tiene un peso molecular de aprox. 290 g/mol y un valor aritmético LogP de 5.37.

El gestodeno y el Uvinul MC 80 se disuelven en etanol. A continuación se agregan dietilenglicolmonoetiléter, isopropilmiristato y agua y se mezcla bien. Luego se forma el gel incorporando hidropropilcelulosa por porciones y se deja hinchar suficientemente según correspondientes prescripciones farmacéuticas.

Ejemplo 3

Los preparados que contienen etinilestradiol pueden ser usados para la terapia de sustitución hormonal. Bajo la acción de la luz UV se puede producir la descomposición del etinilestradiol y una concomitante pérdida del efecto.

Etinilestradiol	0,2%
-----------------	------

Tinosorb S	2%
Dietilenglicolmonoetiléter de bis-etilhexiloxifenil metoxifenil- triazina	10%
Isopropilmiristato	10%
Etanol	70%
Hidroxipropilcelulosa	1,5%
Agua c/s	100%

El Tinosorb S tiene un peso molecular de 627,80 g/mol y un coeficiente de distribución Log-P de 9.

El etinilestradiol y el Tinosorb S se disuelven en etanol. A continuación se agregan dietilenglicolmonoetiléter, isopropilmiristato y agua y se mezclan bien. Luego se forma el gel incorporando hidropropilcelulosa por porciones y se deja hinchar suficientemente según correspondientes prescripciones farmacéuticas.

Ejemplo 4

Una combinación de la hormona etinilestradiol y gestodeno puede ser usada para la contracepción. La acción de la luz UV puede provocar la descomposición de la sustancia activa y con ello pérdidas del efecto.

Etinilestradiol	0,4%
Gestodeno	1%
Tinosorb S	2%
Dietilenglicolmonoetiléter de	

20

bis-etilhexiloxifenil metoxifenil

triazina	10%
Propilenglicol	5%
Carbopol 940	1%
Etanol	50%
Trietanolamina (TEA)	1%

El etinilestradiol, gestodeno y Tinosorb S se disuelven en la fase etanólica. La base del gel se prepara a partir de carbopol, TEA y agua según prescripciones farmacéuticas conocidas. Se agregan propilenglicol y dietilenglicol-mono-etiléter y luego se incorporan la fase etanólica en el gel.

Ejemplo 5

La sustancia activa 7 α -metil-11 β -fluoro-19-nortestosterona (eF-MENT) puede usarse para la terapia de sustitución hormonal en hombres hipogonádicos.

Propilencarbonato	10,0%
Etanol	54,0%
Agua purifica a	~29,0%
Ef-MENT	0,8%
Tinosorb S	1,0%
Acrilato/C10-30 alquilacrilato	0,8%
Crospolímero (Permulen TR-1)	
metilcelulosa (Tylopur MH 1000)	0,5%
Glicerina 86%	1,0%
Ciclometicona	1,5%

16
JH

Isopropilmiristato		0,5%
Tris-(hidroximetil)aminometano	ad pH	5,8

Primeramente se disolvieron eF-MENT y Tinosorb S en etanol 96%. Se dejó hinchar el Pemulen TR-1 y HPC (Klucel HF) en esta solución etanólica. Se agregó propilencarbonato y se mezcló por agitación. A continuación se agregó isopropilmiristato y se mezcló nuevamente. Toda la mezcla se vertió en un sistema mezclador/homogeneizador por medio de un embudo y se agitó brevemente. Luego se homogeneizó 1 min a 2000-3500 rpm (p. ej. con un homogeinizador de rotor-estator). La glicerina 86% y toda la cantidad de agua purificada se agregó (vertió) en varios pasos formando una mezcla sin defectos ópticos y el gel volvió a hincharse claramente. Se agitó hasta que el gel se puso claramente transparente (aprox. 5 minutos). A continuación se incorporó la ciclometicona en la mezcla ,con agitación. Luego se agregó en tres pasos parciales, una solución acuosa de trometamina para neutralizar, con agitación. Al final de la incorporación se volvió a homogeneizar 2 min a 2700 rpm.

17
X

REIVINDICACIONES

1. Forma de administración transdérmica semi-sólida o líquida con un contenido de una sustancia activa sensible a la luz UV CARACTERIZADA PORQUE, contiene un absorbedor UV sin efecto farmacológico en las concentraciones usadas que se encuentra presente en la forma de administración en forma disuelta o dispersa.

2. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la forma de administración es un gel hidroalcohólico.

3. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADA PORQUE el/los coeficientes de distribución $[\log P]$ del/de los absorbedores UV son superiores a 3,0 o inferiores a 1,0, preferentemente superiores a 5,0 o inferiores a 0,0.

4. Forma de administración transdérmica semi-sólida o líquida de por lo menos una de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE la masa molar del/de los absorbedores UV es superior a 250 g mol^{-1} , preferentemente superior a 500 g mol^{-1} .

5. Forma de administración transdérmica semi-sólida o líquida de una o varias de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE el/los absorbedores UV están contenidos en una proporción de 1-10%, preferentemente 2-5%, referido a la suma de la masa de los componentes no fácil-

12
H3

mente volátiles del vehículo.

6. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de por lo menos una de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE la/las sustancias que absorben luz en el rango UV se seleccionan del grupo formado por:

ácido p-aminobenzoico y derivados del ácido aminobenzoico, 3-benciliden-bornan-2-ona y derivados de bencilidenbornan-2-ona, preferentemente 3-(4')metilbenciliden-bornan-2-ona, 3-(4-sulfo)bencilidenbornan-2-ona, metilsulfato de 3-(4'-trimetilamonio)bencilidenbornan-2-ona, polímero de N-[2(y4)-(2-oxoborn-3-ilidenmetil)bencil]acrilamida, y derivados de ácido salicílico.

7. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de por lo menos una de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE contiene por lo menos una sustancias absorbidora de luz en el rango UVA, del grupo que comprende: 2,4,6-trianilin-p-(carbo-2'-etil-hexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina, dioctil butamido triazina, bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, ácido 3-imidazol-4-il-acrílico, ácido 2-fenilenbenzimidazol-5-sulfónico y sus sales de K-, Na- y trietanolamina (=TEA), ácido 2,2'-(1,4-fenilen)bis(1H-benzimidazol-4,6-disulfónico, sal monosódica), metilen bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol, dromet triazol trisiloxano, ácido 2-cian-3,3-difenilacrílico, ácido tereftaloiliden-

dicamfer-sulfónico, butilmetoxi-dibenzoil-metano, y benzofenonas o derivados de benzofenonas, preferentemente benzofenona-3, benzofenona-4, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenon-5,5'-di-sulfonato sódico.

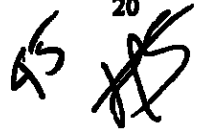
8. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de por lo menos una de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE como sustancia activa farmacéutica sensible a la luz contiene por lo menos una hormona.

9. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de por lo menos una de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE la sustancia activa farmacéutica es gestágeno, preferentemente gestodeno o levonorgestrel.

10. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de una de las reivindicaciones 1 a 8 CARACTERIZADA PORQUE la sustancia activa farmacéutica es un estrógeno, preferentemente etinilestradiol.

11. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de una de las reivindicaciones 9 y 10 CARACTERIZADA PORQUE contiene dos sustancias activas en una combinación de gestágeno y estrógeno, preferentemente gestodeno y etinilestradiol.

12. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de una de las reivindicaciones 1 a 8 CARACTE-



RIZADA PORQUE la sustancia activa farmacéutica es un andrógeno, preferentemente testosterona, metiltestosterona, metilnortestosterona (MENT) o 7α -metil- 11β -fluoro-19-nortestosterona (ef-MENT).

13. Forma de administración transdérmica semi-sólida o líquida de por lo menos una de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE el sistema es incoloro y transparente.

26 21
[Handwritten signature]

**FORMA DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA, LÍQUIDA O SEMISÓLIDA
QUE CONTIENE SUSTANCIA ACTIVA SENSIBLE A LA LUZ, ESTABLE A
LOS RAYOS ULTRAVIOLETAS,**

RESUMEN

Formas de administración farmacéuticas semisólidas o líquidas para uso transdérmico que contiene una sustancia activa sensible a la luz UV y por lo menos una sustancia auxiliar (absorbedor de luz UV) que se encuentra presente en la forma de administración en forma disuelta o dispersa

Ventajosamente, la forma de administración de la invención se relaciona con geles transdérmicos, cuya base está formada por agua, alcohol, por lo menos un polímero formador de gel y si fuera necesario, otros componentes. Tales geles también se denominan geles hidroalcohólicos.

Se pudo preparar una forma de administración que contiene una sustancia activa farmacéutica sensible a la luz, cuyo sistema de aplicación tiene elevada estabilidad y no presenta las desventajas conocidas que se presentan cuando se aplican formas de administración transdérmicas semisólidas convencionales.

En esta forma de administración se minimizan los efectos secundarios dañinos para el usuario que pueden resultar de la protección UV propuesta, como p. ej. la absorción de protector de luz por el cuerpo.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

JP

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 71.1)

A CRAMER, Eva-Maria Jenapharm GmbH & Co KG Otto-Schott-Strasse 15 07745 Jena Alemania		Fecha de envío (día/mes/año) 04.08.2004	
Referencia del Solicitante o Agente 5142AWO		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia Internacional PCT/EP 2004/013839	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 06.12.2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 10.12.2003	
Solicitante SCHERING AG et al.			

1. Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, en casos dados, con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe – en casos dados, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.
3. A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.
4. **RECORDATORIO**

Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otras detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada " (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de las reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Europäisches Patentamt D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0, Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2399-4485	Funcionario Apoderado Christensen, J Tel: +49.89.2399-8052
--	---

Formulario PCT/PEA/416 (enero 2004)

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

Referencia del Solicitante o Agente 53142AWO	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional PCT/EP 2004/013839	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 06.12.2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 10.12.2003
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP A61K9/70, A61K9/06, A61K47/38, A61K47/32, A61K31/565, A61K7/42		
Solicitante SCHERING AG et al.		

1. Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36. 2. Este INFORME comprende, en total, 6 hojas, incluida esta carátula. 3. Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden: a. ☒ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total ☒ hojas; aquí se trata de: ☒ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 807 de los reglamentos administrativos de PCT). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente. b. ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) > en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).
--

4. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos: ☒ Campo N° I Fundamento del informe ☐ Campo N° II Prioridad ☐ Campo N° III No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial ☐ Campo N° IV Falta de uniformidad de la invención ☒ Campo N° V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución. ☐ Campo N° VI Documentos específicos expuestos ☐ Campo N° VII Carencias específicas de la solicitud internacional ☐ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional
--

Fecha de presentación de la solicitud 07.10.2005	Fecha de confección de este informe 23.01.2006
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel. ++49 89 2399-0; Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4466	Funcionario Apoderado Schifferer, H Tel: +49 89 2399-7472

Formulario PCT/IPEA/409 (carátula)(enero 2004)

219

Campo N° I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

1. Con respecto al idioma, el informe está basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.
 - ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
 - ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)
2. Con respecto a los elementos* de la Solicitud Internacional, el informe se basa en *(las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan)*:

Descripción, páginas

1 – 10 en la versión presentada originalmente.

Reivindicaciones, N°

1 – 10 ingresadas el 08.10.2005 con un escrito del 07.10.2005

- ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional.
3. ☒ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☒ Reivindicaciones N°: 11 – 13
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Eventuale(s) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*):
 4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Eventuale(s) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*):

* Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada".

60

**Campo N° V Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad,
la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y
declaraciones destinadas a apoyar esta resolución**

1. Resolución

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones:	2, 8
	No	Reivindicaciones:	1, 3 – 7, 9, 10
Actividad inventiva (IS)	Sí	Reivindicaciones:	–
	No	Reivindicaciones:	2, 8
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones:	1, 10
	No	Reivindicaciones:	–

2. Documentos y aclaraciones (regla 70.7):

ver hoja adjunta

51

V Resolución fundada según la regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

1. Modificaciones – Artículo PCT 19(2)

Las modificaciones dispuestas en el marco de las nuevas reivindicaciones 1 – 10 presentadas cumplen los requisitos del artículo PCT 19(2).

2. Documentos

En este informe se hace referencia a los siguientes documentos (D1 – D6) mencionados en el informe de búsqueda, y su numeración se mantiene a lo largo del proceso:

D1: FR 2804024

D2: WO 02/34200

D3: WO 03/061707

D4: Derwent Publication, AN1985-239345 – XP002277495; JP 60155111

D5: US 6299900

D6: WO 2004/012725

Cuando aquí no se indica otra cosa, se hace referencia a los sectores de D1 – D6 correspondientemente mencionados (ver informe de búsqueda, PCT/ISA/210).

3. Claridad – artículo PCT 6

3.1 La reivindicación 2 no cumple con los requisitos del artículo PCT 6, dado que el objeto de la búsqueda de protección no está definido con claridad. En la reivindicación 2 se trata de definir el objeto de la reivindicación por medio del resultado a obtener, a saber: un coeficiente de distribución del absorbedor UV mayor que 2,0 o inferior a 1,0. Sin embargo, en el caso presente, una formulación de este tipo no aparenta ser confiable, dado que parece ser posible describir en forma más concreta el objeto de la solicitud, es decir, indicar las disposiciones mediante las cuales se intenta lograr el objetivo.

3.2 Las reivindicaciones 1 – 4, 8 destacan con la palabra "preferentemente" una masa molar, un coeficiente de distribución, un porcentaje en peso o derivados concretos. Esto conduce a una falta de claridad según con el artículo PCT 6, dado que no se da a conocer qué masa molar, qué coeficiente de distribución, qué rango de porcentaje en peso y qué derivado es realmente concebido. Se hace notar que una expresión combinada con "preferentemente" no posee ningún efecto limitante del ámbito de protección de la reivindicación.

3.3 La reivindicación independiente 1 indica el agregado de absorbedores de UV cuya masa molar es mayor que 250 g/mol¹. En la reivindicación independiente 4 se exhiben, de todos modos, absorbedores de UV cuya masa molar es ampliamente inferior que el límite establecido, tales como, por ejemplo, ácido aminobenzoico, con una masa molar de 157 g/mol¹. Debido a ello existe una discrepancia entre las reivindicaciones 1 y 4/5, la que produce, según el artículo PCT 6, una falta de claridad

4. Novedad – Artículo PCT 33(1) y (2)

4.1(D1, D3, d4, D6 dan a conocer sistemas transdermales/preparaciones farmacéuticas para ser aplicadas sobre la piel o las mucosas y que contienen una sustancia activa antiinflamatoria no esteroide o un antimicrobiano y un absorbedor UV

En D2 se describe un sistema terapéutico transdermal constituido por una matriz polimérica transparente y una lámina cubriente. En la matriz polimérica están dispersados/disueltos una sustancia activa sensible a la luz, tal como un gestágeno, y un absorbedor UV sin acción farmacológica. El absorbedor UV inhibe la degradación inducida por la luz de la sustancia activa y, por ello, aumenta la estabilidad del TTS luego de su

52

aplicación. El absorbedor de UV se trata mayormente de una molécula cuya masa molar supera los 250 g/mol¹ (todos los derivados del ácido metoxicinámico indicados en la página 6 de D2, que de por sí ya tiene una masa molar de 178 g/mol¹; dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo, 4-bis-(polietoxil)amino-benzoato polietoxietilo, entre otros).

D5 da a conocer un sistema de liberación transdérmico que contiene a lo menos una sustancia activa (tal como etinilestradiol, testosterona) y un absorbedor de UV (p-aminobenzoato, metoxicinamato de alquilo, alquilsalicilato). Para ello se seleccionan formulaciones líquidas, geles y aerosoles de liberación transdermal. El peso molecular del absorbedor de UV puede, con una longitud de cadena adecuada de la cadena alquilo en el caso del metoxicinamato de alquilo, superar el límite establecido de 250 g/mol¹.

- 4.2) A la luz de D1 – D6 y con respecto al punto V-3.1, 3.2, 3.3, el objeto de las reivindicaciones 1, 3 – 7, 9, 10 de la presente solicitud no son considerados novedosos en el sentido de los artículos PCT 33(1) y (2).
- 4.3) El objeto de las reivindicaciones 2, 8, de acuerdo con los artículos PCT 33(1) y (2) y tomando en consideración V-3.1, 3.2, 3.3, parece ser novedoso a la luz de D1 – D6, dado que no está revelado en los mismos. (ver puntos 4.1, 4.2).
5. Actividad inventiva - Artículo PCT 33(1) y (3)

- 5.1) El problema a resolver en la presente solicitud era el desarrollo de sistemas terapéuticos transdermales semisólidos/líquidos con una sustancia activa sensible a la luz y que se destacaran por una elevada fotoestabilidad de la sustancia activa y de la forma de presentación, también tras su aplicación, y la superación de otras desventajas de formas de aplicación transdermal convencionales.

De acuerdo con el solicitante, la solución del problema se logra mediante un sistema terapéutico transdermal semisólido o líquido con un gestágeno, estrógeno o andrógeno y la incorporación simultánea de un absorbedor de UV sin acción farmacológica y una masa molar superior a 250 g/mol¹ en la presente forma de presentación.

D2, que se puede considerar con el estado de la técnica más cercano, da a conocer un sistema terapéutico transdermal constituido por una matriz polimérica transparente y una lámina cubriente. En la matriz polimérica están dispersados/disueltos una sustancia activa sensible a la luz, tal como un gestágeno, y un absorbedor UV sin acción farmacológica. El absorbedor UV inhibe la degradación inducida por la luz de la sustancia activa y, por ello, aumenta la estabilidad del TTS luego de su aplicación. Se trata mayormente de absorbedores de UV cuya masa molar supera los 250 g/mol¹.

D1 no revela el coeficiente de distribución del absorbedor de UV (mayor que 2 o menor que 1,0) ni el empleo de una combinación de estrógeno y gestágeno.

Un efecto inesperado o sorprendente en estos puntos no fue exhibido en la presente solicitud.

Como consecuencia de los conocimientos generales de un experto en la materia, es evidente para él incorporar también la combinación de gestágenos/estrógenos en tales sistemas terapéuticos transdermales. El coeficiente de distribución del absorbedor de UV queda determinado por el derivado incorporado, su estructura química y su lipo- o hidrofilia.

- 5.2) Con respecto a 5.1, el objeto de las reivindicaciones 2, 8 se considera como exento de actividad inventiva según los artículos PCT 33(1) y (3).

53

REIVINDICACIONES

1. Forma de administración transdérmica semi-sólida o líquida como gel hidroalcohólico CARACTERIZADA PORQUE, contiene un gestágeno o un estrógeno o un andrógeno como sustancia activa farmacéutica sensible a la luz UV con por lo menos un absorbedor UV sin efecto farmacológico y masa molar superior a 250 g mol^{-1} , preferentemente superior a 500 g mol^{-1} y que el absorbedor UV se encuentra presente en la forma de administración en forma disuelta o dispersa.

2. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el/los coeficientes de distribución $[\log P]$ del/de los absorbedores UV son superiores a 3,0 o inferiores a 1,0, preferentemente superiores a 5,0 o inferiores a 0,0.

3. Forma de administración transdérmica semi-sólida o líquida de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE el/los absorbedores UV están contenidos en una proporción de 1-10%, preferentemente 2-5%, referido a la suma de la masa de los componentes no fácilmente volátiles del vehículo.

4. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de por lo menos una de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE la/las sustancias que absorben luz en el rango UV se seleccionan del grupo formado por:

ácido p-aminobenzoico y derivados del ácido aminobenzoico, 3-benciliden-bornan-2-ona y derivados de bencilidenbornan-2-ona, preferentemente 3-(4')metilbenciliden-bornan-2-ona, 3-(4-sulfo)bencilidenbornan-2-ona, metilsulfato de 3-(4'-trimetilamonio)bencilidenbornan-2-ona, polímero de N-[2(y4)-(2-oxoborn-3-ilidenmetil)bencil]acrilamida, y derivados de ácido salicílico.

5. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de por lo menos una de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE contiene por lo menos una sustancias absorbidora de luz en el rango UVA, del grupo que comprende: 2,4,6-trianilin-p-(carbo-2'-etil-hexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina, dioctil butamido triazina, bis-etilhexiloxifenol metoxifeniltriazina, ácido 3-imidazol-4-il-acrílico, ácido 2-fenilenbenzimidazol-5-sulfónico y sus sales de K-, Na- y trietanolamina (=TEA), ácido 2,2'-(1,4-fenilen)bis(1H-benzimidazol-4,6-disulfónico, sal monosódica), metilen bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol, drometriazol trisiloxano, ácido 2-cian-3,3-difenilacrílico, ácido tereftaloilidenedicamfer-sulfónico, butilmetoxi-dibenzoil-metano, y benzofenonas o derivados de benzofenonas, preferentemente benzofenona-3, benzofenona-4, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenon-5,5'-di-sulfonato sódico.

6. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de por lo menos una de las reivindicaciones

anteriores, CARACTERIZADA PORQUE la sustancia activa farmacéutica es gestágeno, preferentemente gestodeno o levonorgestrel.

7. Forma de administración transdérmica semi-sólida o líquida de una de las reivindicaciones 1 a 5 CARACTERIZADA PORQUE la sustancia activa farmacéutica es un estrógeno, preferentemente etinilestradiol.

8. Forma de administración transdérmica semi-sólida o líquida de una de las reivindicaciones 6 y 7 CARACTERIZADA PORQUE contiene dos sustancias activas en una combinación de gestágeno y estrógeno, preferentemente gestodeno y etinilestradiol.

9. Forma de administración transdérmica semisólida o líquida de una de las reivindicaciones 1 a 5 CARACTERIZADA PORQUE la sustancia activa farmacéutica es un andrógeno, preferentemente testosterona, metiltestosterona, metilnortestosterona (MENT) o 7α -metil- 11β -fluoro-19-nortestosterona (ef-MENT).

10. Forma de administración transdérmica semi-sólida o líquida de por lo menos una de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA PORQUE el sistema es incoloro y transparente.

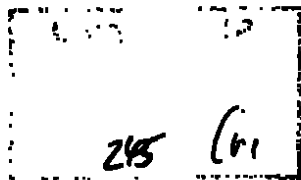
VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

96

An:

CRAMER, Eva-Maria
Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Strasse 15
07745 Jena
ALLEMAGNE



PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
BERICHTS ZUR PATENTIERBARKEIT

(Regel 71.1 PCT)

Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr)

23.01.2008

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
53142AWO

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/013839

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
06.12.2004

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
10.12.2003

Anmelder
SCHERING AG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.
4. **ERINNERUNG**

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80289 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Christensen, J

Tel. +49 89 2399-8052



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53142AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEAA/16	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/013839	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08.12.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10.12.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70, A61K9/08, A61K47/38, A61K47/32, A61K31/565, A61K7/42		
Anmelder SCHERING AG et al.		
1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 38 übermittelt wird. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen a. ☒ (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 2 Blätter; dabei handelt es sich um ☒ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 807 der Verwaltungsvorschriften). ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. b. ☐ (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/dies elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerisierbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).		
4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids ☐ Feld Nr. II Priorität ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 07.10.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 23.01.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80289 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Bevollmächtigter Bediensteter Schifferer, H Tel. +49 89 2399-7472 	

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/013839

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Sprache beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ Internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ Internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der Bestandteile* der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt):

Beschreibung, Seiten

1-10 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-10 eingegangen am 08.10.2005 mit Schreiben vom 07.10.2005

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☒ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☒ Ansprüche: Nr. 11-13
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/013839

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 2, 8
Nein: Ansprüche 1, 3-7,9,10 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche -
Nein: Ansprüche 2, 8 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-10
Nein: Ansprüche - |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013839

- V** Begründete Feststellung nach Regel 66.2 (a) (II) hinsichtlich Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit
- 1.** Änderungen - Artikel 19 (2) PCT
Die im Rahmen der neu eingereichten Ansprüche 1-10 vorgenommenen Änderungen entsprechen den Anforderungen von Artikel 19 (2)PCT.
- 2.** Dokumente
In diesem Bescheid werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D1-D6) genannt; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

D1: FR2804024
D2: WO02/34200
D3: WO03081707
D4: Derwent Publication, AN1985-239345 - XP002277495; JP60155111
D5: US6299900
D6: WO2004/012725

Wenn nicht anders angegeben, wird auf die entsprechend zitierten Abschnitte in D1-D6 verwiesen (siehe Recherchenbericht, PCT/ISA/210).

- 3.** Klarheit - Artikel 6 PCT
- 3.1)** Anspruch 2 entspricht nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, da der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht deutlich definiert ist. Im Anspruch 2 wird versucht, den Gegenstand des Anspruchs durch das zu erreichende Ergebnis zu definieren, nämlich einen Verteilungskoeffizienten des UV-Absorbers von entweder größer als 2,0 oder kleiner als 1,0 zu erreichen. Im vorliegenden Fall erscheint eine derartige Formulierung jedoch nicht zulässig, da es möglich erscheint, den Anmeldegegenstand konkreter zu beschreiben, das heißt, die Maßnahmen anzugeben, durch die die Wirkung zu erreichen ist.
- 3.2)** Die Ansprüche 1-4,8 haben mit dem Wort "vorzugsweise" eine Molmasse, einen Verteilungskoeffizienten, Gewichtsprozent bzw. konkrete Derivate hervor. Dies verursacht einen Mangel an Klarheit gemäß Artikel 6 PCT, da nicht offenbar wird, welche Molmasse, welcher Verteilungskoeffizient, welcher Gewichtsprozentbereich und welches Derivat nun wirklich gemeint ist. Es wird darauf aufmerksam gemacht, dass ein mit "vorzugsweise" kombinierter Ausdruck keinen eingrenzenden Effekt auf den Schutzzumfang des Anspruchs hat.
- 3.3)** Der unabhängige Anspruch 1 weist auf den Zusatz von UV-Absorbern hin, deren molare Masse größer als 250 g/mol¹ ist. Im abhängigen Anspruch 4 werden allerdings UV-Absorber aufgeführt, deren molare Masse weit unter der angegebenen Grenze liegt, wie beispielsweise Aminobenzoesäure mit einer molaren Masse von 157 g/mol¹. Dadurch besteht eine Diskrepanz zwischen den Ansprüchen 1 und 4/5, die einen Mangel an Klarheit gemäß Artikel 6 PCT bedingt.

4. Neuheit - Artikel 33 (1) und (2) PCT

- 4.1) D1, D3, D4, D6 legen transdermale Systeme/ pharmazeutische Zusammensetzungen zur Applikation auf Haut oder Schleimhaut offen, die einen nichtsteroidalen antiinflammatorischen Wirkstoff oder ein Antimykotikum und einen UV-Absorber enthalten.

In D2 wird ein transdermales therapeutisches System beschrieben, das aus transparenter Polymermatrix und Abdeckfolie besteht. In der Polymermatrix sind ein lichtempfindlicher Wirkstoff, wie ein Gestagen, und ein UV-Absorber ohne pharmakologische Wirkung dispergiert/gelöst. Der UV-Absorber hemmt den lichtinduzierten Abbau des Wirkstoffs und erhöht dadurch die Stabilität des TTS auch nach Applikation. Es handelt sich bei den UV-Absorbern vielfach um Moleküle, deren molare Masse 250 g mol^{-1} überschreitet (alle auf Seite 6 in D2 angegebenen Derivate der Methoxyzimtsäure, die an sich schon eine molare Masse von 178 g mol^{-1} hat; Dimethylaminbenzoesäure-2-ethylhexylester, 4-bis(polyethoxyl) amino-benzoesäure-polyethoxyethylester u.a.).

D5 legt ein transdermales Freisetzungssystem offen, das mindestens eine Wirkkomponente (wie Ethinylestradiol, Testosteron) und einen UV-Absorber (para-Aminobenzoat, Alkylmethoxycinnamat, Alkylsalicylat) enthält. Dabei werden flüssige Formulierungen, Gele und Aerosole für die transdermale Freisetzung gewählt. Das Molekulargewicht des UV-Absorbers kann bei entsprechender Länge der Alkyl-Kette im Falle von Alkylmethoxycinnamat und Alkylsalicylat die angegebene Grenze von 250 g/mol überschreiten.

- 4.2) Im Lichte von D1-D6 und mit Bezug auf den Punkt V-3.1, 3.2., 3.3 ist der Gegenstand der Ansprüche 1, 3-7, 9, 10 in der vorliegenden Anmeldung als nicht neu im Sinne der Artikel 33 (1) und (2) PCT zu betrachten.

- 4.3) Der Gegenstand der Ansprüche 2, 8 scheint unter Berücksichtigung von V-3.1, 3.2., 3.3 neu zu sein im Lichte von D1-D6 gemäß Artikel 33 (1) und (2) PCT, da er in D1-D6 nicht offengelegt ist (siehe Punkte 4.1, 4.2).

5. Erfinderische Tätigkeit - Artikel 33 (1) und (3) PCT

- 5.1) Das Problem, das es in der vorliegenden Anmeldung zu lösen galt, war die Entwicklung halbfester/flüssiger transdermalen therapeutischer Systeme mit einem lichtempfindlichen pharmazeutischen Wirkstoff, die sich durch eine hohe Photostabilität des Wirkstoffs und der Darreichungsform auch nach der Applikation und die Vermeidung weiterer Nachteile konventioneller transdermalen Applikationsformen auszeichnen.

Die Lösung des Problems erfolgte gemäß Anmelder durch ein halbfestes oder flüssiges transdermales therapeutisches System mit einem Gestagen oder Estrogen oder Androgen und gleichzeitiger Einbindung eines UV-Absorbers ohne pharmakologische Wirksamkeit und einer molaren Masse von mehr als 250 g mol^{-1} in die vorliegende Darreichungsform.

D2, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen werden kann, legt ein transdermales therapeutisches System offen, das aus transparenter Polymermatrix und Abdeckfolie besteht. In der

62

**INTERNATIONALER VERLAUF
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEI BLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013839

Polymersysteme sind ein lichtempfindlicher Wirkstoff, wie ein Gestagen, und ein UV-Absorber ohne pharmakologische Wirkung dispergiert/gelöst. Der UV-Absorber hemmt den lichtinduzierten Abbau des Wirkstoffs und erhöht dadurch die Stabilität des TTS auch nach Applikation. Es handelt sich zumeist um UV-Absorber, deren molare Masse 250 g/mol überschreitet.

D1 legt den Verteilungskoeffizienten des UV-Absorbers (entweder größer als 2,0 oder kleiner als 1,0) und den Einsatz einer Kombination aus Estrogen und Gestagen nicht offen. Ein unerwarteter oder überraschender Effekt in diesen Punkten wurde in der vorliegenden Anmeldung nicht gezeigt.

Aufgrund der allgemeinen Kenntnisse eines Fachmannes ist es für diesen offensichtlich, auch die Kombination aus Estrogen/Gestagen in solchen transdermalen therapeutischen Systemen einzusetzen. Der Verteilungskoeffizient des UV-Absorbers ergibt sich aus dem eingesetzten Derivat, dessen chemischer Struktur, dessen Lipophilie und Hydrophilie.

- 5.2) Mit Bezug auf 5.1 ist der Gegenstand der Ansprüche 2, 8 als nicht erfindungsgemäß gemäß Artikel 33 (1) und (3) PCT zu betrachten.

Ansprüche

1. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform als
5 hydroalkoholisches Gel, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Gestagen oder
Estrogen oder Androgen als UV-Lichtempfindlichen pharmazeutischen
Wirkstoff mit mindestens einem UV-Absorber ohne pharmakologische
Wirksamkeit und molarer Masse größer als 250 g mol^{-1} , vorzugsweise größer
als 500 g mol^{-1} enthält und der UV-Absorber in der Darreichungsform gelöst
10 oder dispergiert vorliegt.
2. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform
nach Anspruch 1
dadurch gekennzeichnet, dass der/die Verteilungskoeffizient/en [$\log P$]
des/der UV-Absorber/s) entweder größer als 3,0 oder kleiner als 1,0 ist/sind,
15 vorzugsweise größer als 5,0 oder kleiner als 0,0.
3. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform
nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass der/ die UV-Absorber in einem Anteil von 1-
10% enthalten ist; vorzugsweise 2-5%, bezogen auf die Summe der Masse
20 der nicht-leichtflüchtigen Vehikelbestandteile.
4. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform
nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass die im UV-Bereich absorbierende/n
Substanz/en aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die
25 p-Aminobenzoesäure und Aminobenzoesäurederivate,
3-Benzylidenbornan-2-on und Benzylidenbornan-2-on-Derivate, vorzugsweise
3-(4')Methylbenzyliden-bornan-2-on, 3-(4-Sulfo)benzylidenbornan-2-on, 3-(4'-
Trimethylammonium)-benzylidenbornan-2-on-Methylsulfat, Polymer von N-
[2(und4)-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)benzyl]acrylamid, sowie
30 Salicylsäurederivate umfasst.
5. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform
nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine im wesentlichen im UVA-
Bereich absorbierende Substanz enthalten ist, aus der Gruppe, die
35 2,4,6-Trianilin-p-(carbo-2'-ethyl-hexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin,
Dioctyl Butamido Triazin, Bis-Ethylhexyloxyphenol
Methoxyphenyltriazin, 3-Imidazol-4-yl-acrylsäure, 2-
Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und ihre K-, Na- und
Triethanolamin(=TEA)-Salze, 2,2'-(1,4-Phenyl)bis(1H-

GH

benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz), Methylen bis-benzotriazolyl-tetramethylbutylphenol, Drometriazol trisiloxan, 2-Cyan-3,3-diphenylacrylsäure, Terephthaloyliden-dicampher-sulfonsäure, Butylmethoxy-dibenzoyl-methan, sowie

- 5 Benzophenone oder Benzophenon-Derivate, vorzugsweise Benzophenon-3, Benzophenon-4, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon-5,5'-di-Natriumsulfonat umfasst.

6. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche

- 10 dadurch gekennzeichnet, dass das Gestagen Gestoden oder Levonorgestrel ist.

7. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Estrogen Ethinylestradiol ist.

- 15 8. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform nach den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass zwei Wirkstoffe in einer Kombination von Gestagen und Estrogen, vorzugsweise Gestoden und Ethinylestradiol enthalten sind.

9. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform
20 nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff ein Androgen, vorzugsweise Testosteron, Methyltestosteron, Methylnortestosteron (MENT) oder 7 α -Methyl-11 β -fluor-19-nortestosteron (ef-MENT) ist.

10. Halbfeste oder flüssige transdermale Darreichungsform
25 nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das System farblos und transparent ist.

30

35

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente 53142AWO	PROCEDER Ver notificación del envío del informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5.	
Referencia Internacional PCT/EP 2004/013839	Fecha de presentación Internacional 06.12.2004	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 10.12.2003
*Solicitante SCHERING AG		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este Informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 5 hojas.

- ☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este Informe

1. Fundamentos del Informe

- a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

- b. ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☐ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ Escasa uniformidad de la invención (ver campo III).

4. Con respecto al título de la invención,

☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☒ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

Sistemas transdermales semisólidos estables a la luz UV y que poseen una sustancia activa sensible a la luz y un absorbedor de UV

5. Con respecto al resumen,

☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☒ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 38.2 b) de la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

- a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura N° .

☐ sugerida el solicitante.

☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

- b. ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2004/013839**Campo IV: Texto del resumen (continuación del punto 5 de la hoja 1)**

La invención se refiere a formas de presentación farmacéuticas semisólidas y líquidas para su aplicación transdérmica y que poseen una sustancia activa farmacéutica sensible a la luz UV y a lo menos un agente absorbente de UV (UV absorber), donde el mismo puede estar disuelto o disperso en la forma de presentación. De manera conveniente, la forma de presentación acorde con la invención se refiere a geles transdérmicos cuya composición está basada sobre agua, alcohol, a lo menos un polímero gelificante y, eventualmente, otros componentes. Tales geles también son denominados geles hidroalcohólicos. Se prepara una forma de presentación con una sustancia activa sensible a la luz, donde el sistema de aplicación logra una elevada estabilidad sin los conocidos inconvenientes de la aplicación de las formas de aplicación transdérmicas semisólidas convencionales. Para ello se mantienen lo más reducidos posibles para el usuario los efectos secundarios resultantes de la protección lumínica prevista, tales como, por ejemplo, incorporación de sustancias protectoras de la luz en el cuerpo.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 2004/013839
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPK7	A61K9/70 A61K31/585	A61K9/06 A61K7/42
	A61K47/38	A61K47/32
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)		
IPK 7	A61K	
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, PAJ, EMBASE, BIOSIS,		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
X	FR 2 804 024 A (MENARINI FRANCE) 27 de julio de 2001 (2001.07.27) reivindicaciones 1- 14 página 1, renglón 1 - página 5, renglón 14 ejemplos 1, 12	1, 2, 5 - 7, 13
X	WO 02/34200 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS; DEGEN ANJA (DE); THEOBALD FRANK (DE)) 2 de mayo de 2002 reivindicaciones 1 - 11 página 1, renglón 1 - página 8, renglón 27	1, 5 - 10, 13
X	WO 03/081707 A (ELLIPSE PHARMACEUTICALS; TERRASSIN LAURENT (FR); CUART SYLVIE (FR)) 31 de julio de 2003 (2003.07.31) reivindicaciones 1- 11 página 3, renglón 4 - página 5, renglón 20 ejemplos 1 - 4	1, 5, 6, 13
☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T" 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
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"X" 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
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y" 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
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"&" publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
20 de mayo de 2005		03.06.2005
Nombre y Código Postal de ISA		Funcionario Apoderado
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		Schiffner, H

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2004/013839

3

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198539 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1985-230345 XP 002277495 & JP 60 155111 A (HISAMITSU PHARM CO LTD) 15 de agosto de 1985 (1985.08.15) resumen	1, 5 - 7, 13
X	US 6 299 900 B1 (REED BARRY LEONARD ET AL) 9 de octubre de 2001 columna 3, renglón 56 - columna 5, renglón 5 columna 6, renglón 25 - columna 6, renglón 64 columna 14, renglón 50 - columna 15, renglón 5	1, 2, 5, 6, 8 - 10, 12, 13
P, X	WO 2004/012725 A (BACCANI CARIDI CLAUDIO; MENARINI FARM IND (IT); TOSETTI ALESSANDRO) 12 de febrero de 2004 (2004.02.12) reivindicaciones 1 - 12, 19 - 22 página 1, renglón 8 - página 10, renglón 31 página 11, renglón 30 - página 12, renglón 11 ejemplos 1 - 8 tablas 1 - 3, 5	1, 2, 5 - 7, 13

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2004/013839

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
FR	2804024	A	27.07.2001	FR	2804024 A1	27.07.2001
WO	0234200	A	02.05.2002	DE	10053375 C1	24.01.2002
				WO	0234200 A2	02.05.2002
				EP	1328259 A2	23.07.2003
				JP	2004512286 T	22.04.2004
				US	2004022836 A1	05.02.2004
WO	03081707	A	31.07.2003	FR	2834895 A1	25.07.2003
				EP	1467766 A1	20.10.2004
				WO	03081707 A1	31.07.2003
JP	60155111	A	15.08.1985	JP	1799956 C	12.11.1993
				JP	5008169 B	01.02.1993
US	6299900	B1	09.10.2001	AU	706967 B2	01.07.1999
				AU	1713497 A	02.09.1997
				WO	9729735 A1	21.08.1997
				CA	2244089 A1	21.08.1997
				EP	0901368 A1	17.03.1999
				JP	2000504697 T	18.04.2000
				NZ	330942 A	29.11.1999
				US	2004028625 A1	12.02.2004
				US	2004013620 A1	22.01.2004
				US	2004009214 A1	15.01.2004
				US	2004028725 A1	12.02.2004
				US	2004013621 A1	22.01.2004
				US	2004096405 A1	20.05.2004
				US	2004081684 A1	29.04.2004
				US	2004146469 A1	29.07.2004
				US	2002028235 A1	07.03.2002
WO	2004012725	A	12.02.2004	AU	2003251659 A1	23.02.2004
				WO	2004012725 A1	12.02.2004
				EP	1528849 A1	04.05.2005

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53142AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/013839	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 06/12/2004	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/12/2003
Anmelder SCHERING AG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfasst insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. 1.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld II).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

UV-LICHT STABILE HALBFESTE TRANSDERMALE SYSTEME, DIE EINEN LICHTEMPFFINDLICHEN WIRKSTOFF UND EINEN UV-ABSORBER ENTHALTEN

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

b. ☐ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

Feld Nr. IV Wortlaut der Zusammenfassung (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Die Erfindung betrifft halbfeste und flüssige pharmazeutische Darreichungsformen zur transdermalen Anwendung mit einem im UV-Bereich lichtempfindlichen pharmazeutischen Wirkstoff und mindestens einem UV-Licht absorbierenden Hilfsstoff (UV Absorber), wobei dieser in der Darreichungsform gelöst oder dispergiert vorliegt. Vorteilhafterweise betrifft die erfindungsgemäße Darreichungsform transdermale Gele, deren Gelgrundlage aus Wasser, Alkohol, mindestens einem gelbindenden Polymer und ggf. weiteren Inhaltsstoffen zusammengesetzt ist. Solche Gele werden auch als hydroalkoholische Gele bezeichnet. Es wird eine Darreichungsform mit einem lichtempfindlichen pharmazeutischen Wirkstoff bereitgestellt, wobei das Applikationssystem eine hohe Stabilität ohne die bei Anwendung der konventionellen halbfesten transdermalen Applikationsformen bekannten Nachteile realisiert. Dabei werden die aus dem beabsichtigten Lichtschutz für den Anwender möglicherweise resultierende schädlichen Begleitwirkungen, wie z. B. Aufnahme von Lichtschutzstoffen in den Körper, so gering wie möglich gehalten werden.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/70 A61K9/06 A61K47/38 A61K47/32 A61K31/565 A61K7/42		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
X	FR 2 804 024 A (MENARINI FRANCE) 27. Juli 2001 (2001-07-27) Ansprüche 1-14 Seite 1, Zeile 1 - Seite 5, Zeile 14 Beispiele 1-12	1,2,5-7, 13
X	WO 02/34200 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;DEGEN ANJA (DE); THEOBALD FRANK (DE)) 2. Mai 2002 (2002-05-02) Ansprüche 1-11 Seite 1, Zeile 1 - Seite 8, Zeile 27	1,5-10, 13
X	WO 03/061707 A (ELLIPSE PHARMACEUTICALS ;TERRASSIN LAURENT (FR); CUART SYLVIE (FR)) 31. Juli 2003 (2003-07-31) Ansprüche 1-11 Seite 3, Zeile 4 - Seite 5, Zeile 20 Beispiele 1-4	1,5,6,13
-/-		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	☒ Siehe Anhang Patentfamilie	
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" literarisches Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
20. Mai 2005	03/06/2005	
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Beauftragter Schifferer, H	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198539 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1985-239345 XP002277495 & JP 60 155111 A (HISAMITSU PHARM CO LTD) 15. August 1985 (1985-08-15) Zusammenfassung	1,5-7,13
X	US 6 299 900 B1 (REED BARRY LEONARD ET AL) 9. Oktober 2001 (2001-10-09) Beispiele 9,14 Ansprüche 1-10 Spalte 3, Zeile 56 - Spalte 5, Zeile 5 Spalte 6, Zeile 25 - Spalte 6, Zeile 64 Spalte 14, Zeile 50 - Spalte 15, Zeile 5	1,2,5,6, 8-10,12, 13
P,X	WO 2004/012725 A (BACCANI CARIDI CLAUDIO ;MENARINI FARMA IND (IT); TOSETTI ALESSANDR) 12. Februar 2004 (2004-02-12) Ansprüche 1-12,19-22 Seite 1, Zeile 8 - Seite 10, Zeile 31 Seite 11, Zeile 30 - Seite 12, Zeile 11 Beispiele 1-8 Tabellen 1-3,5	1,2,5-7, 13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP2004/013839

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 2804024 A	27-07-2001	FR 2804024 A1	27-07-2001
WO 0234200 A	02-05-2002	DE 10053375 C1	24-01-2002
		WO 0234200 A2	02-05-2002
		EP 1328259 A2	23-07-2003
		JP 2004512286 T	22-04-2004
		US 2004022836 A1	05-02-2004
WO 03061707 A	31-07-2003	FR 2834895 A1	25-07-2003
		EP 1467766 A1	20-10-2004
		WO 03061707 A1	31-07-2003
JP 60155111 A	15-08-1985	JP 1799956 C	12-11-1993
		JP 5008169 B	01-02-1993
US 6299900 B1	09-10-2001	AU 706967 B2	01-07-1999
		AU 1713497 A	02-09-1997
		WO 9729735 A1	21-08-1997
		CA 2244089 A1	21-08-1997
		EP 0901368 A1	17-03-1999
		JP 2000504697 T	18-04-2000
		NZ 330942 A	29-11-1999
		US 2004028625 A1	12-02-2004
		US 2004013620 A1	22-01-2004
		US 2004009214 A1	15-01-2004
		US 2004028725 A1	12-02-2004
		US 2004013621 A1	22-01-2004
		US 2004096405 A1	20-05-2004
		US 2004081684 A1	29-04-2004
		US 2004146469 A1	29-07-2004
		US 2002028235 A1	07-03-2002
WO 2004012725 A	12-02-2004	AU 2003251659 A1	23-02-2004
		WO 2004012725 A1	12-02-2004
		EP 1526849 A1	04-05-2005



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

FERNANDO BEJARANO
Firma Responsable

Fecha 8-JUN-6

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

76
26

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

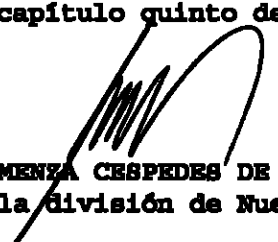
REFERENCIA	Radicación No.	6 55573
	Solicitud internacional	PCT/EP2004/013839
	Fecha inicio fase nacional	10/07/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10176

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. (Art. 26-k) Decisión 486.

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
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

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

08 SET. 2006