

OLARTE RAISBECK

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-100796- -00010-0000

Fecha: 2009-08-12 17:32:47 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act. 329 CTO INFORMACION Folios: 12

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

P2006/000191

SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A

Calle 100 No. 8A-37 Piso 10. Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799

4

Número de expediente:
06-100.796

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada Me permito solicitar el
cambio de nombre del solicitante de **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** por el de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

6

Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☒

Copia simple del Poder y copia simple del documento que soporta el cambio de
nombre (original ver expediente No. 03.024.675)

☐

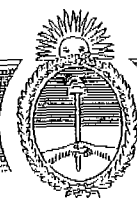
Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando
sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA: J. Ian Raisbeck

C.C. 79.376.996 Bta T.P. 135.799



N 00742205

280

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

CECBA - LEY 404 GCBA

LEGALIZACION

070312117346



13:51:46
\$20.00

12/03/2007

CECBA - LEY 404 GCBA

LEGALIZACION

070312054713



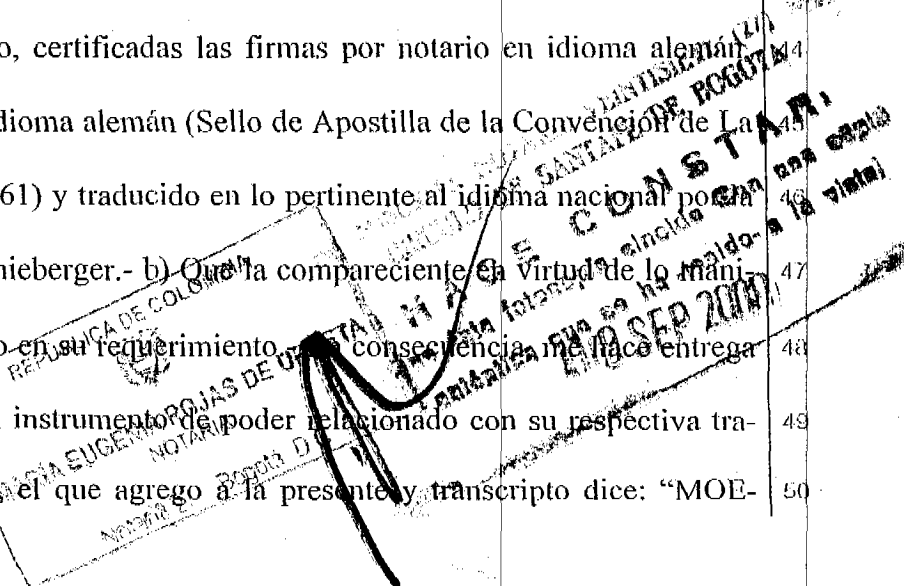
13:51:54
\$39.00

12/03/2007



N 007422051

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



N 007422052

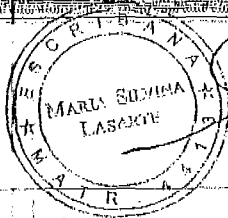
1 MÜLLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas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



N 007422052

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

COPIA FIEL
CON STAMP
10 SEP 2007
NOTARIA
AGENCIA ROAS DE URUGUAY
NOTARIO D.C.



N 007422053

182

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

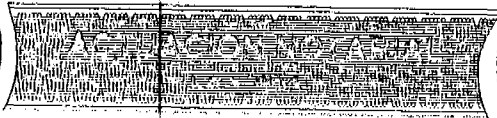
298



N 007422053

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

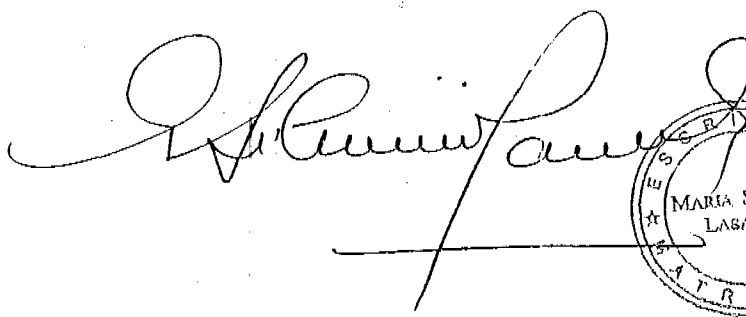
COPIA NOTARIA VENTIDUECO
CIUDAD DE BUENOS AIRES
ACE DON STARR
Con un sello
14 FEB 2009
MANA AUGER ROJAS DE URQUEN
Notaria 22 Buenos Aires



12992
783

N 007422054

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




COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA
HACE CONSTAR
QUE LA ESCRITURA CUYA COPIA SE LE OTORGA
CONFORME A LO DISPUESTO EN EL ARTÍCULO 77 INCISO H) DE LA LEY ORGÁNICA NOTARIAL NÚMERO 404
1788
18 SEP 1988



US006551611B2

(12) **United States Patent**
Elliesen et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,551,611 B2**
(45) **Date of Patent:** ***Apr. 22, 2003**

W09711680

(54) **HORMONE REPLACEMENT THERAPY METHOD**

(75) Inventors: **Jörg Elliesen; Jutta Riedl**, both of Berlin (DE)

(73) Assignee: **Schering Aktiengesellschaft**, Berlin (DE)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

This patent is subject to a terminal disclaimer.

(21) Appl. No.: **09/562,316**

(22) Filed: **May 1, 2000**

(65) **Prior Publication Data**

US 2002/0142028 A1 Oct. 3, 2002

Related U.S. Application Data

- (63) Continuation of application No. 09/288,225, filed on Apr. 8, 1999, now Pat. No. 6,083,518, which is a division of application No. 08/721,968, filed on Sep. 27, 1996, now Pat. No. 5,922,349, which is a continuation-in-part of application No. 08/535,402, filed on Sep. 28, 1995, now abandoned.
(60) Provisional application No. 60/077,182, filed on Sep. 27, 1996.

(51) **Int. Cl.** **A61F 13/00**

(52) **U.S. Cl.** **424/449; 424/434; 424/439; 221/206; 221/207; 222/14; 222/15; 222/71; 222/94; 222/97; 222/544**

(58) **Field of Search** **424/449, 434, 424/439; 221/206, 207; 222/14, 15, 71, 94, 97, 544**

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,240,146 A 12/1980 Iles 364/467
4,334,787 A 6/1982 Kluth et al. 366/162
4,460,109 A 7/1984 Ducros et al. 222/94
4,687,663 A 8/1987 Schaeffer 424/52

4,705,783 A 11/1987 Crowe et al. 514/180
4,826,048 A 5/1989 Skorka et al. 222/137
4,838,457 A 6/1989 Swahl et al. 222/48
5,020,694 A 6/1991 Pettengill 222/137
5,152,432 A 10/1992 De Laforcade 222/145
5,240,146 A 8/1993 Smedley et al. 222/137
5,339,990 A 8/1994 Wilder 222/135
5,478,862 A 12/1995 Peters et al. 514/520
5,518,734 A 5/1996 Stefano et al. 424/448
5,922,349 A * 7/1999 Elliesen et al. 424/449
6,083,528 A * 7/2000 Elliesen et al. 424/449

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 0 092 473 10/1983
WO 92/15345 9/1992

OTHER PUBLICATIONS

Vidal 1995, Apr. 6, 1995, Editions du Vidal, pp. 1065-1066; 1219-1220.

* cited by examiner

Primary Examiner—S. Mark Clardy

Assistant Examiner—Michael A. Williamson

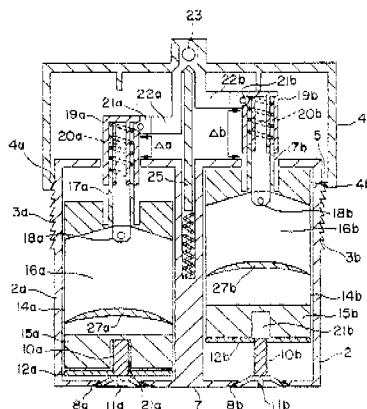
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Millen, White, Zelano & Branigan, P.C.

(57)

ABSTRACT

Varying the daily dose of either or both of the estrogen and the progestogen administered for hormone replacement therapy (HRT) is readily and inexpensively accomplished, without the necessity of the physician prescribing a new product each time the daily dose of the estrogen or progestogen is changed, by administering preferably transdermally the estrogen and the progestogen contained in separate extrudable pharmaceutical compositions from a dispenser which contains means, preferably adjustable only by the attending physician or dispensing pharmacist, for varying the volume of either or both of the respective compositions which is dispensed as a single dose from the dispenser in response to a defined digital dispensing manipulation of the dispenser thereby facilitating optimal compliance to a combination of HRT with individually adjusted dosages of the estrogen and progestogen.

16 Claims, 7 Drawing Sheets



HORMONE REPLACEMENT THERAPY METHOD

RELATED APPLICATIONS

This application is a continuation of U.S. patent application Ser. No. 09/288,225 filed Apr. 8, 1999, now U.S. Pat. No. 6,083,528 which is a division of U.S. patent application Ser. No. 08/721,968 filed Sep. 27, 1996, now U.S. Pat. No. 5,922,349 having priority from Provisional Application No. 60/077,182 filed Sep. 27, 1996 which was converted from U.S. patent application Ser. No. 08/535,402, filed Sep. 28, 1995, now abandoned of which U.S. patent application Ser. No. 08/721,968 is a continuation-in-part.

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to a method of conducting hormone replacement therapy (HRT) and to dispensers and kits adapted to practice the method.

HRT in women during the menopausal and postmenopausal period of their lives to prevent or at least diminish the adverse physiological effects thereof, such as bone loss and resultant structural deformation, is now conventional therapy, irrespective of whether the menopause is surgically induced or is the result of the normal aging process. HRT usually involves either the concurrent administration of both an estrogen and a progestogen on a constant, e.g., daily, basis or constant administration of an estrogen and intermittent, e.g., on the 10th to 14th days of a 28 day cycle, administration of the progestogen, at respective dosages which often are changed during the period of HRT, depending on the symptoms currently being displayed by an individual as a result of the menopausal state, the HRT or both. Those doses may be changed infrequently, e.g., every six months or longer at the time the individual visits her doctor for a routine examination, or more often, e.g., from month to month or even more frequently, if the individual is experiencing undesirable menstrual symptoms, e.g., irregular menses, break through bleeding, which is a common consequence of an imbalance of estrogens and progestogens in a continuous combined HRT regimen, excessive blood flow, severe bleeding pain or cramps or a number of other symptoms consistent with the dosage of one or both of the estrogen and the progestogen being too high and thereby creating hormonal side effects, e.g., breast tenderness, nausea, edema, menstrual disorders, etc., or too low and thereby limiting the efficacy of the HRT or creating other side effects. Moreover, because menopause involves a gradual reduction in circulating serum estrogen and progestogen levels, it is usually desirable to initiate HRT during the peri-menopausal period at lower dosages of the estrogen and/or progestogen and gradually increase the dosage thereof as menopause progresses. In addition, a full replacement dosage of estrogens may not be tolerable in a postmenopausal woman whose body has been adapting to estrogen deficiency over a certain period and who may experience breast tension, nausea, oedema and other typical side-effects when receiving the full dosage. In these women, one may wish to start with a very small dosage and increase it only gradually until symptoms have disappeared or plasma levels have reached premenopausal values. Modifying the progesterone dosage level also is frequently necessary during menopause to deal with menses irregularities.

Thus, a fixed combination of an estrogen dosage and a progestogen dosage that is suitable for all menopausal women is impossible to design, for a variety of reasons. One reason is the wide variation from individual to individual in

the resorption rate which exists with all modes of administration except intravenous, which is not practiced in HRT. These differences in bioavailability can reach 100% or more. For example, the bioavailability of estradiol orally averages 5% of the oral dose, which means that in an individual it can be as low as 3% or as high as 6%. Another reason why a fixed combination is not suitable is because of variations in body weight and fat mass proportion, which has an endocrine function because it contains enzymes to transform hormonal precursors into estrogens. A third reason is the interaction between estrogens and progestogens, i.e., progestogens may only become effective in the presence of estrogens because they stimulate the production of progesterone receptor.

Consequently, estrogens and progestogen which are formulated commercially for HRT typically are sold as combined estrogen/progestogen tablets in more than one dosage strengths. However, the physician is still limited as to the size of the single dose of the estrogen and the progesterone which can be prescribed by those commercially available. Moreover, providing an estrogen/progestogen combination in tablets of multiple strengths adds to the manufacturing cost of producing a combination of a specific estrogen and a specific progestogen and increases significantly the inventory required of pharmacies to make any commercially available combination available to the patients to whom it is prescribed. Therefore, some pharmacies do not stock their estrogen/progestogen products in tablet form in all of the dosage strengths which are commercially available, which can limit the flexibility desired by physicians in a dosage protocol for an individual patient, which ideally is customized in accordance with the symptoms of that patient which are currently manifested by is her.

For the foregoing reasons, there is a need in HRT for a method of administering successive doses of a specific estrogen and a specific progestogen whereby the dosage of either or both can readily be changed by the attending physician or even, if desired by the physician, by the patient, without the necessity of either the patient physically altering the physical form of that daily dosage, e.g., by cutting a tablet into segments, or the doctor prescribing a different form thereof, e.g., tablets of one or both of the hormones in higher or lower strengths. There is also a need for an HRT method which does not require the manufacturer to produce a plurality of products of different strengths in order to practice the method.

There is a further need for a method of self-administering the hormones during HRT by which the individual doses of the estrogen and the progestogen can easily and inexpensively and accurately be altered separately or simultaneously at various times during long term HRT without changing the prescribed dosage form for that patient.

There also is a need for a dispenser of the hormones which are prescribed and a kit comprising the dispenser for the HRT which permit the strength of the individual doses of the estrogen, of the progestogen or of both to be altered as frequently as and to the precise degree which the attending physician deems desirable.

The method of this invention meets these needs by employing in HRT a specific estrogen and a specific progestogen contained in separate extrudable pharmaceutical compositions and administering the compositions concurrently, i.e., either simultaneously as a mixture or in succession as separate extrudates.

The dispensers and kits of this invention meet these needs by dispensing the extrudable pharmaceutical compositions in metered or measured extruded segments.

There are a number of prior patents which disclose devices for dispensing a plurality of flowable materials, i.e., an extrudable solid or a viscous liquid. For a review of that art, see U.S. Pat. No. 5,020,694 and the references cited therein. See also U.S. Pat. Nos. 4,334,787, 4,687,663, 4,826, 048, 4,838,457, 5,152,432, 5,240,146 and 5,339,990. Some of these, e.g., U.S. Pat. Nos. 4,240,146, 4,838,457 and 4,826,048, disclose dispensers which comprise means for varying the ratio and/or the quantity of the respective flowable materials which are dispensed in a single dispensing manipulator of the device. In U.S. Pat. No. 5,240,146, both the dosage of two separate injectable pharmaceutical compositions and the ratio thereof can be varied.

None of the prior art devices are directed specifically to the HRT method of this invention which involves, inter alia, one or more of transdermal administration, dosage and estrogen/progestogen ratio regulation and control; administration of the estrogen and the progestogen as extrudable semi-solids; a device or kit for administration of the estrogen and the progestogen which is simple and preferably contains a safeguard against the wrong dose of estrogen or progestogen or ratio thereof inadvertently being self-administered.

OBJECTS OF THE INVENTION

An object of the invention is to provide an HRT method of administering a combination of an estrogen and a progestogen in which the dosage of the estrogen or of the progestogen or of both can readily be changed periodically without the necessity of changing the prescribed form of the pharmaceutical composition.

Another object is to provide such a method in which the size of the dosage of only the estrogen or of only the progestogen or of both is changed only by the attending physician.

A further object is to provide such a method in which the size of the dosage of the estrogen only or of the progestogen only or patient to whom the hormones are prescribed, pursuant to instructions from her attending physician.

A further object is to provide such a method which permits a gradual approach to finding the lowest effective HRT dosage.

A further object is to provide a dispenser whereby the initial individual dose of either the estrogen of the progestogen employed in the methods of this invention or of both can readily and reliably be adjusted to any desired level and that dose can be increased or decreased by necessity of the physician prescribing a different commercial form thereof.

A further object is to provide such a method which permits an individual adjustment of the dosages of the estrogen and progestogen and which assures at the same time a concomitant use of both, similar to a fixed combination product. Thus, it provides the freedom of individual dosage and the reliability of compliance that can be achieved with a fixed combination.

A further object is to provide a dispenser whereby the initial individual dose of either the estrogen or of the progestogen employed in the methods of this invention or of both can readily and reliably be adjusted to any desired level and that dose can be increased or decreased by the attending physician or by the dispensing pharmacist by any amount desired by the physician without the necessity of the physician prescribing a different commercial form thereof.

Yet another object is to provide such a dispenser whereby such a change in the individual doses of either the estrogen or of the progestogen employed in the method of this

invention or both can be readily and reliably be changed, either by the physician only or by the patient to whom the hormones are prescribed pursuant to instructions from her attending physician.

Still another object is to provide a kit by which one or more of the foregoing objects can be facilitated.

Other objects will be apparent to those skilled in the art to which this invention pertains.

SUMMARY OF THE INVENTION

In a method aspect, this invention relates to an HRT method of self-administration by a human female of successive doses of an estrogen and of a progestogen, wherein the female dispenses and self-administers successive individual doses of the estrogen and of the progestogen over a protracted period of time, during which period of time at least one of which doses is changed at least once, which method comprises the steps of:

- a) dispensing to a delivery surface, from a first source of a first semisolid or viscous liquid pharmaceutically acceptable composition containing a plurality of non-discrete doses of the estrogen, a metered volume of the first composition as a single dose of the estrogen;
- b) concurrently dispensing to the delivery surface, from a second source of a second semisolid or viscous liquid pharmaceutically acceptable composition containing a plurality of non-discrete doses of the progestogen, a metered volume of the second composition as a single dose of the progestogen;
- c) transporting the metered volumes of the first and second compositions and the delivery surface concurrently to the site of administration of the estrogen and progestogen and administering the dispensed doses of estrogen and progestogen thereat;
- d) repeating steps a)-c) on a predetermined schedule; and
- e) periodically, in response to the physiological symptoms associated with menopause or the HRT currently exhibited by the female, changing the metered volume of at least one of the first and second compositions which are dispensed to the delivery surface as a single dose thereof.

In an article of manufacture aspect, this invention relates to a dispenser adapted for dispensing and self-administering a plurality of successive individual doses of an estrogen and a progestogen from a dispenser containing multiple doses of thereof in separate extrudable pharmaceutically acceptable compositions, in metered single dosage amounts which can simply and accurately be varied by mechanically modifying the dispenser, which comprises:

- a) a first container comprising:
 - (i) a first chamber containing a plurality of doses of the estrogen in a first extrudable semi-solid or viscous liquid pharmaceutically acceptable composition;
 - (ii) a discharge port through which a volume of the first pharmaceutical composition in the first chamber can be discharged therefrom when discharging pressure is applied to the first container;
 - (iii) means for applying discharging pressure to the first chamber;
- b) a second container comprising:
 - (i) a second chamber containing a plurality of doses of the progestogen in a second extrudable semi-solid or viscous liquid pharmaceutically acceptable composition;
 - (ii) a discharge port through which a volume of the second extrudable pharmaceutical composition in

5

the second chamber can be discharged therefrom when discharging pressure is applied to the second container;

(iii) means for applying discharging pressure to the second chamber;

c) a first metering means adapted to receive a volume of the first extrudable pharmaceutical composition extruded thereinto from the first chamber and digitally reciprocally convertible from a receiving mode, where it communicates with the first chamber through the first port and can be filled with a predetermined volume of the first extrudable pharmaceutical composition, to a discharging mode, where a volume of the first extrudable pharmaceutical composition therein can be discharged therefrom and dispensed from the dispenser, which first metering means comprises:

(i) a first adjusting means for varying the volume of the first extrudable pharmaceutical composition which can be extruded into the first metering means a single dose of the estrogen;

d) a second metering means adapted to receive a volume of the second extrudable pharmaceutical composition extruded thereinto from the second chamber and digitally reciprocally convertible from a receiving mode, where it communicates with the second chamber through the second port and can be filled with a volume of the second extrudable pharmaceutical composition, to a discharging mode, where a volume of the second extrudable pharmaceutical composition therein can be discharged therefrom and dispensed from the dispenser, which second metering means comprises:

(i) a second adjusting means for varying the volume of the second extrudable pharmaceutical composition which can be extruded thereinto as a single dose of the progestogen; and

e) dispensing means for dispensing from the dispenser, as a single dose of the estrogen and the progestogen, a volume of the first pharmaceutical composition and a volume of the second pharmaceutical composition from the first and second metering means, respectively.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Various other objects, features and attendant advantages of the present invention will be more fully appreciated as the same becomes better understood when considered in conjunction with the accompanying drawings, in which like reference characters designate the same or similar parts throughout the several views, and wherein:

FIG. 1 is a cross-sectional schematic front elevation view of an ointment or creme dispenser in accordance with the present invention;

FIG. 2 is a cross-sectional front elevation view of a first alternative embodiment of an ointment or creme dispenser in accordance with the present invention;

FIG. 3 is a cross-sectional side elevation view of the first alternative embodiment shown in FIG. 2;

FIG. 3a is a perspective view of a valve member utilized with the embodiment of FIGS. 2 and 3;

FIG. 4 is a side elevation of a single tube configured in accordance with the the present invention, having a pair of chambers and a metering and dispensing nozzle, adapted for use in a kit which includes metering means for measuring the size of the single doses dispensed therefrom, such as shown in FIG. 9;

FIG. 5 is a side elevation of a single tube similar to that shown in FIG. 4 but having a differently configured metering

6

and dispensing nozzle and showing the tube partially rolled up from the bottom, in a partially emptied configuration;

FIG. 6 is a cross-sectional view along line 6—6 of the metering and dispensing nozzle of the embodiment of FIG. 4;

FIG. 7 is a corresponding view of a first alternative embodiment of the metering and dispensing nozzle shown in FIG. 6;

FIG. 8 is a corresponding view along lines 8—8 of FIG. 5 of a second alternative embodiment of the dispensing nozzle shown in FIG. 6;

FIG. 9 is a perspective view of another embodiment of a kit of this invention in the form of an ointment tube of the type shown in FIGS. 4 and 5, dispensing a mixture of two ointments, as a single extrudate, onto a chart having a liner graph thereon.

FIG. 10 is a perspective view of a kit of this invention which employs a pair of ointment tubes dispensing separate extrudates of two ointments on a chart having a pair of linear graphs thereon;

FIG. 11 is an exploded perspective view of a stick-type dispenser and metering cap therefor with the forward wall of each partially removed to show the pair of spreadable stick pharmaceutical compositions housed in rotatable lipstick-type housings mounted in the former and the conformation of the metering chambers in the latter; and

FIG. 12 is a vertical plan view, partially in cross section to show the pair of a dual dispenser and cap, similar to the stick-type embodiment shown in FIG. 11, which also has a lock mechanism which prevents the pharmaceutical compositions from being dispensed therefrom except when the metering cap is mounted on the dispenser.

DETAILED DESCRIPTION

As used herein, the terms "menopause" and "menopausal" include both the perimenopausal and postmenopausal states; "metered" means measured visually or predetermined mechanically; "concurrently" means simultaneously or in immediate succession; "successive doses" means doses which are administered at periodical spaced intervals, usually daily; "protracted period of time" means longer than a month and includes periods of from several months to several years; "delivery surface" means a surface adapted for administering a single dose and onto which a single dose of the pharmaceutically acceptable compositions are dispensed and which is used to transport the single doses to site of administration thereof; "site of administration" means the area of the body where an HRT pharmaceutical composition is administered e.g., an area of the skin or other topical area, when the pharmaceutical composition is adapted for topical administration, or rectal or vaginal cavity, when the pharmaceutical composition is adapted for oral or rectal or vaginal administration; "flowable" means dispensable in non-discrete form; "non-discrete" means non-particulate; "spreadable" means administerable by rubbing onto the skin, in a manner similar to a stick deodorant; "extrudable" means dispensable by mechanical force from a multiple dose source thereof as an extrudate having a defined physical conformation for at least the period between when it is dispensed and when it is transferred to a delivery surface; a "rigid extrudate" means one which has a stable physical conformation; a "flowable extrudate" means one which has an unstable physical conformation, i.e., which flattens at a perceptible rate under the influence of gravity; and "sheet" includes films, woven and non-woven fabrics and paper.

ORAL

- h. a dispenser as described in e), f) or g), above, which comprises means for changing the volume of the metering chamber into which pharmaceutical composition is dispensed from the storage chamber thereinto as a single dosage of the hormone contained in the pharmaceutical composition;
- i. a dispenser as described in e), f) or g), above, whose metering means comprise a pair of extrusion dies mounted on the discharge ends of the storage chambers, which dies determine the diameter of the extrudates discharged from the dispensing means and thus the ratio of the estrogen to the dose of the progestogen in the extrudates which are extruded as a single dose;
- j. a dispenser as described in e), f) or g), above, whose metering means comprise a pair of metering conduit or chambers whose length or depth determine the volume of the pharmaceutical compositions discharged from the storage chambers as single dosages of the estrogen and progestogen therein;
- k. a dispenser means described in any of e) to i), above, in which the metered volume of the pharmaceutical composition discharged from a storage chamber can be adjusted:
- l. a dispenser as described in any of a) to d), above, wherein the metering means is adjustable and the points of adjustment thereof are identified by a series of indicia associated with the metering means which are successively individually visible as the extrusion die is adjusted and which correlate the amount of pharmaceutical composition which determined by the point of adjustment is extruded when a volume thereof is extruded through the die;
- m. a dispenser as described in any of a) to l), above, wherein the pharmaceutical compositions are viscous flowable liquids and the first and second metering means comprise a pair of pumps which are connected to the first and second containers, each of which is adapted when activated to first transfer a portion of the viscous liquid composition from the container to which the pump is connected to a metering chamber and then to discharge the metered portion from the metering chamber and from the dispenser;
- n. a kit which comprises a dispenser as described in any of a) to f), above, and, as a second component, a sheet as the delivery surface;
- o. a kit as described in m), above, and which has as the metering means a series of indicia on the sheet used as the delivering surface;
- p. a kit comprising a dispenser as described in any of b) to l), above, which comprises a plurality of means for altering the volume of the conduit or chamber into which the pharmaceutical compositions in the dispenser are discharged for metering a single dose thereof; and wherein one of those means are mounted in or on the dispenser;
- q. a kit comprising a dispenser as described in any of a) to l), above, and as a delivery surface, a sheet in the form of a skin patch with adhesive on a face thereof adapted to receive first and second compositions dispensed from the dispenser and which is adapted to be applied adhesively to the skin after the first and second compositions are applied thereto to deliver the hormones therein transdermally.
- r. a kit comprising a dispenser as described in any of e) to h), j) and k) above, wherein the pharmaceutical com-

positions are in stick form and mounted in the dispenser in lipstick-type containers and dispensible therefrom by twisting of the base of the container, which containers preferably are removable therefrom for replacement when empty and the first and second metering means are chambers in a cap for the dispenser which limits the length of the sticks of pharmaceutical composition which can be discharged from the dispenser when the cap is mounted on the dispenser and thus the size of the single doses dispensed therefrom.

The Estrogen and Progestogen

The pharmaceutical compositions employed in the methods present in the article of manufactures of this invention comprise an estrogen and progestogen.

Examples of estrogens which can be employed in this invention (dosages shown are oral; transdermal dosages will vary therefrom in accordance with the adsorption efficacy of the vehicle employed are ethinyl estradiol and mestranol (5-15 mcg/day), estradiol and their esters, e.g., valerate, acetate, benzoate and undecylate (0.5-4 mg/day), estriol, estriol succinate, polyestriol phosphate (2-8 mg), estrone, estrone sulfate and conjugated estrogens (0.3-1.2 mg/day). Of these, ethinyl estradiol, conjugated estrogens, estrone and especially 17 β -estradiol are preferred.

Examples of progestogen which can be employed in this invention (dosages are shown; transdermal dosages will vary therefrom in accordance with the adsorption efficacy of the vehicle employed) are micronized progesterone (100-200 mg/day) norethisterone acetate (0.5-2 mg/day) norgestrel (80-250 mcg) levonorgestrel (40-125 mcg) gestodene (20-80 mcg) CPA (1-2 mg) chlormadinone acetat (1-2 mg) drospirorenone (1-3 mg) 3-ketodesogestrel (40-120 mcg)

The pharmaceutical compositions of this invention contain, for example, 17 β -estradiol in a 2% concentration or levonorgestrel, for example, in a 1% concentration or a biologically equivalent concentration of another estrogen or gestagen, respectively. Amounts of 0.25-1 g of each of the compositions would be sufficient to ensure the release and absorption of minimum daily therapeutic amounts approximately equal to 50 mcg of 17 α -estradiol and approximately 40 mcg of levonorgestrel.

The Pharmaceutical Compositions

The pharmaceutical compositions employed in the method of this invention and present in the dispensers of this invention contain the multiple doses of the estrogen or the gestagen in non-discreet form so that individual doses of any desired size can be dispensed therefrom, i.e., they are an extrudable viscous liquid, e.g., one which will flow after being transferred to the delivery surface, or an extrudable semi-solid, e.g., a gel, ointment or creme which is dimensionally stable on the delivery surface, during the period between extrusion and application to the skin, or a spread-^{solid}able solid, similar to a stick deodorant. When the composition is a viscous liquid, it preferably has a viscosity of 2,000-100,000 cps, more preferably 5,000-50,000 cps, so that it can be dispensed by a lotion-type pump dispenser and administered by spreading onto the skin by rubbing (topical administration. When the composition is a semisolid it preferably has a viscosity of 50,000-500,000 cps so that it

can be extruded as a pasty mass and administered by either the oral or transdermal route. The compositions preferably have micropenetration values of less than $1000 \text{ mm} \times 10^{-1}$, preferably more than $1000 \text{ mm} \times 10^{-1}$. Measured by another method (extensometer test) the extensometer values are in the range of from 200 mm^2 (more viscous) to 4000 mm^2 (more fluid), preferably more than 4000 mm^2 . As will be appreciated by those skilled in the art, there is no clear distinction between a very viscous extrudable liquid and a very soft extrudable semi-solid. For the purposes of this invention, they are both suitable.

The vehicle in which the estrogen or progestogen is dissolved or suspended can be aqueous, if the selected hormone therein is storage-stable, or nonaqueous, e.g., ethanol or methanol, and can contain one or more of the pharmaceutical carriers, adjuvants or excipients conventionally employed in a composition adapted for transdermal drug administration, and include any such materials known in the art, e.g., any liquid, gel, solvent, liquid diluent, solubilizer, or the like, which is nontoxic and which does not interact with other components of the composition in a deleterious manner. Examples of suitable adjuvants are water, liquid glyceryl triesters with low molecular weight fatty acids or wax-like esters, lower alkanols, natural oils such as corn oil, groundnut oil, sesame oil, castor oil or condensation products thereof with ethylene oxide, and the like, hydrocarbons such as pharmaceutical grade mineral oil, silicones, emulsifiers such as monoglycerides or diglycerides of fatty acids, phospholipic acid derivatives such as lecithin or cephalin, polyalkylene glycols such as polyethylene glycol, aqueous phases to which a swelling agent such as sodium carboxymethylcellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, etc., has been added and to which, in addition, dispersion agents or emulsifiers such as lecithin may be added, polyoxyethylene derivatives and the like. The adjuvants may, in addition, contain additives such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, etc. The composition preferably also contains a transdermal absorption enhancing agent, which can also serve as a carrier component. When the composition is a semi-solid, a conventional extrusion assist agent which reduces the energy required to extrude the composition preferably is present.

Although this invention employs, in a preferred embodiment, a pharmaceutical composition adapted for HRT transdermal self-administration of an estrogen and a progestogen, it will be apparent to those skilled in the art that the principle upon which this invention is based, viz., the use of pharmaceutical compositions containing a plurality of doses of an estrogen and a progestogen in non-unitary dosage form, i.e., an extrudable semi-solid or a viscous liquid as opposed to a tablet, pill, dragee or transdermal patch containing a single dose of the estrogen and of progestogen, in combination with a dispensing means whereby the individual dosage of each of the hormones and preferably also the ratio thereof can be varied by making an adjustment in the dispensing means, can be used in oral therapy by use of an appropriate vehicle for the hormones which is adapted for ingestion and a transport composition suitable for introduction into the mouth, e.g., a spoon with volume indicia for measuring the doses.

Topical Compositions

The pharmaceutical compositions employed in the method of this invention and in the dispensers of this invention are preferably administered by application to an appropriate area of the skin (or mucosa). Therefore they preferably contain an effective amount of an absorption enhancing agent.

The term "topical" as used herein embraces both transdermal and transmucosal administration.

The term "effective" amount when used herein with respect to a topical absorption (or permeation) enhancing agent means an amount that effects a significant increase in the permeability of the area of the skin or mucosa to which the pharmaceutical compositions of this invention are applied and, correspondingly, the desired depth of penetration, rate of administration, and amount of drug delivered systemically.

Examples of absorption enhancing agents are those described in is PCT/US90/01469, viz., a mixture having as a first ether component a diethylene glycol monoethyl or monomethyl ether, or both, e.g., the commercially available product Transcutol, and as a second ester component a compound of the formula $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_n\text{R}$ wherein n is the integer 1 or 2, m is an integer from 10 to 18 and R is a lower alkyl ($\text{C}_1\text{--}\text{C}_3$) moiety which may be either unsubstituted or substituted with one or two hydroxyl groups, e.g., an ester component which includes one or two capric, lauric, myristic, palmitic or stearic acid residues and one or more lower alkanol, ethylene glycol and propylene glycol moieties, such as the commercially available material sold as "PGMI," which is typically a mixture of propylene glycol monolaurate itself, propylene glycol dilaurate, and either propylene glycol, methyl laurate, or both. The ratio (v/v) of the ether to the ester components in this enhancing agent composition ranges from about 90:10 to about 10:90, more preferably from about 90:10 to about 40:60. The preferred ratio may vary depending on the patient and the device used, which device bears volume-indicating indicia for metering the individual doses of the estrogen and of the progestogen, if the dispensing means lacks a metering means it can be the surfaces of a pair of a pair of applicator balls fitted in dual chambered "roll-on" applicators, comparable to the deodorant dispensers with single applicator balls which are widely used today, the volume of whose reservoirs below the bottom of the balls determine the volumes of the respective single doses of flowable liquids containing the hormones which are dispensable therefrom while the applicator is held in a vertical position; it can be the upper surface of a dual "stick" screw-type dispenser whose cap contain metering cavities which determine the heights of the respective single doses of a pair of tubes of solid spreadable gels which are dispensable therefrom as single doses of the hormones contained therein when the screw dispensing means are turned until the respective tubes fill the metering cavities in the dispenser cap; or it can be a sheet of paper, a plastic film or woven or non-woven cloth, which bears indicia which correlates the size of the extrudate containing the estrogen or the progestogen or both which is applied thereto to the dose of the hormone(s) contained therein, when the multiple dose source of the extrudate applied thereto lacks a device for metering the size of the individual doses. Preferably, the pharmaceutical composition is adapted for transdermal administration and the delivery surface is a hand of the patient receiving HRT.

When a sheet or film is employed as the delivery surface for transporting the pharmaceutical compositions to the area of the skin selected for transdermal administration of the hormones, the sheet or film can also be used as a transdermal patch to extend the contact time of the compositions with the skin, in which case the face of the sheet or film bearing the extrudate(s) thereon preferably also has thereon, alone the periphery of the area bearing the extrudate(s), a strip of adhesive. When the mode of administration is oral, the delivery surface can be edible, such as a sheet of rice paper,

invention, and without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions.

What is claimed is:

1. A method for self-administration by a human female of a plurality of successive doses of an estrogen and a plurality of successive doses of a progestogen according to a protocol of self administration, wherein the female dispenses and self-administers successive individual doses of a selected volume of the estrogen and a selected volume of the progestogen over a protracted period of time, during which period of time the amount of at least one of which doses is changed, the method comprising:

providing a first containerized source of a first extrudable pharmaceutically acceptable composition containing a plurality of non-discrete doses of the estrogen,

providing a first meter for measuring and determining the volume of the dispensed doses of estrogen and varying the volume according to the protocol of self-administration;

providing a second containerized source of a second extrudable pharmaceutically acceptable composition containing a plurality of non-discrete doses of the progestogen;

providing a second meter for measuring and determining the volume of the dispensed doses of progestogen and varying the volume according to the protocol of self-administration;

placing the first and second meters in proximity with one another wherein measured doses of estrogen and progestogen are immediately available for topical application by the patient so as to facilitate a the protocol for self-administration of the estrogen and progestogen on a repeated schedule, periodically in response to the physiological symptoms associated with menopause or the hormone replacement therapy currently exhibited by the female, so that the metered volume of at least one of the first and second compositions may be dispensed.

2. A method according to claim 1, wherein the pharmaceutical compositions are semi-solids which are dispensed as extrudates.

3. A method according to claim 1, wherein the first and second containerized sources are positioned adjacent to one another so that the pharmaceutically acceptable compositions are dispensed simultaneously from the respective sources thereof.

4. A method according to claim 1, wherein the meters have merged outputs into a mixing chamber so that dispensed doses of the first and second pharmaceutically acceptable compositions are mixed before being dispensed for application.

5. A method according to claim 1, wherein the containerized source of the first pharmaceutical composition is a first compartment of a unitary dispenser and the containerized source of the second pharmaceutical composition is a second compartment of the unitary dispenser;

wherein the first and second pharmaceutical compositions are first extruded from their respective compartments into the first and second meters, which meters are configured as first and second metering chambers, respectively; and

wherein the contents of the metering chambers are then formed into a single extrudate which is then dispensed through a dispenser nozzle.

6. A method according to claim 1, wherein the extrudates of the first and second pharmaceutical compositions have

lengths which are extruded from the respective containerized sources which are constant and the dosage of the hormones therein is changed by changing the diameter of one or both of the extrudates, or wherein the diameter of the extrudates of the first and second pharmaceutical compositions which are extruded from the respective sources thereof is constant and the dosage of the hormones therein is changed by changing the length of one or both of the extrudates.

7. A method according to claim 1, wherein the estrogen is ethinyl estradiol or estradiol or an ester thereof, estrone, estrone sulfate or conjugated estrogens and the progestogen is micronized progesterone, norethindrone or ester thereof, norgestrel, chlornadione acetate, cyproterone acetate, desogestrel, 3-ketodesogestrel, drospirenone, norethindrone, norgestimate, levonorgestrel or gestodene.

8. A method according to claim 1, wherein the estrogen is ethinyl estradiol or 17 β -estradiol and the progestogen is gestodene, levonorgestrel or 3-ketodesogestrel.

9. A method according to claim 8, wherein the pharmaceutical compositions are semi-solids;

wherein the pharmaceutical compositions are metered from a dispenser in which the first and second containerized sources are both housed, and

wherein the dispenser includes adjusters for changing the volumes of the pharmaceutical compositions which are dispensed from the containers in response to a defined constant digital manipulation employed to extrude the pharmaceutical compositions from the container.

10. A method for using an HRT kit for self-administration by a human female of a plurality of successive doses of an estrogen and a plurality of successive doses of a progestogen, wherein the female dispenses and self-administers successive individual doses of the estrogen and of the progestogen over a protracted period of time, during which period of time the amount of at least one of which doses is changed, which kit comprises:

a first containerized source of a first extrudable pharmaceutically acceptable composition containing a plurality of non-discrete doses of the estrogen,

a second containerized source of a second extrudable pharmaceutically acceptable composition containing a plurality of non-discrete doses of the progestogen,

first and second meters in proximity with one another for receiving and indicating measured volumes of the first and second compositions thereon, wherein first and second measured doses of estrogen and progestogen are immediately available from the meters for topical application by the patient so as to facilitate a protocol for self-administration of the estrogen and progestogen on a repeated schedule, periodically in response to the physiological symptoms associated with menopause or the hormone replacement therapy currently exhibited by the female, so that a metered volume of at least one of the first and second compositions may be dispensed and applied.

11. The method of claim 10, wherein the first and second containerized sources are squeezable tubes containing the plurality of doses of estrogen and progestogen, respectively, and

wherein the first and second meters are first and second arrays of linear markings on panel means, the first array receiving an estrogen extrudate in juxtaposition therewith and the second array for receiving a progestogen extrudate in juxtaposition therewith, whereby the ratio of estrogen to progestogen is visually apparent by the length of the extrudates on the panel means.

310 693

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
✓ **J. IAN RAISBECK**

ASUNTO

Radicación 06-100796
Trámite 011
Evento 378
Actuación 411
Oficio
Folios 015 **06-100796**

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/IB2005/000665

Fecha de Presentación Internal. Marzo 10 de 2005.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 37 a 82 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 83 a 88 como se radicó inicialmente
Folios: 284 a 287 modificado 2008/10/07.
- 1.3. Oposiciones: Folios: 114 a 262
- 1.4. Prioridad: Marzo 10 de 2004; EP; 04075713.0
Marzo 10 de 2004; US; 60/551.355
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 273-287.

2. Objeto de la invención

Título de la invención: COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN DROSPIRENONA DISPERSADA A NIVEL MOLECULAR.

Problema Técnico Planteado: Necesidad de mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de compuestos lipofílicos, como por ejemplo, moléculas esteroideas en particular drospiridona.

Solución: Composición farmacéutica y su proceso de fabricación (de acuerdo a las reivindicaciones 1-15, folios: 284 a 287).

IPC: A61K9/00, 9/107, 9/48, 9/16, 9/20, 9/14, 9/70, 31/565.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1 aparece la expresión "por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, lo cual no define con concisión la composición reclamada.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se observa un error en la numeración en donde se repite el número 11 y 12 (dos veces y se termina con la reivindicación 13). De acuerdo a lo mencionado en la respuesta a la oposición (folio 274), el nuevo capítulo reivindicatorio consta de 15 reivindicaciones.

4. Análisis de las Oposiciones: (artículo 43 D. 486):

PROCAPS S.A, argumenta lo siguiente:

Frente al documento D1, la presente solicitud no es novedosa.

(SIC) -Se aclara que D1 no anula la novedad porque aunque revela la drospiridona y un vehículo, no es una forma farmacéutica sólida.

-D2, en las cláusulas 1,6 y 7 y en la columna 1 línea 10 a columna 3 línea 43 y ejemplo 2, se define una composición en presentación tableta.

(SIC) -Se aclara que D2 sí anula la novedad porque revela una forma farmacéutica sólida que contiene drospiridona y un vehículo.

- D3, revela con anterioridad la misma materia sobre la cual busca protección en la presente solicitud, afectando novedad.

(SIC) -Se aclara que D3 si anula la novedad porque revela una forma farmacéutica sólida que contiene drospiridona y un vehículo.

LAFRANCOL S.A, argumenta que:

Las publicaciones internacionales: WO95/07081, WO95/17194, US 5, 583, 129, WO97/23228, WO97/11680 y

Las publicaciones científicas: "Evolution of progestins: Focus on the novel progestin Drospirenone"; "Effects of estrogens and progestogens on the rennin-aldosterone system and blood pressure"; "The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and effect on well-being"; "safety and efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone".

Anulan la novedad y el nivel inventivo, puesto que reivindican formulaciones tipo extrudados semisólidos, que como se demostró anteriormente, se encuentran descritas en el estado de la técnica, así mismo la combinación de drospirenona junto con estrógenos".

Esta oficina aclara que:

El D4, El D5, El D6, El D8, El D10, D11 si anulan la novedad porque revela una forma farmacéutica sólida que contiene drospirinona y un vehículo.

El D7, El D9, El D12, El 13, no anulan la novedad porque aunque revela la drospirinona y un vehículo, no es una forma farmacéutica sólida.

-RESPUESTA DEL SOLICITANTE (folios 273-287)

El solicitante adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio, (folios 284 a 287).

Esta oficina lo acepta, porque no amplía materia.

A los argumentos de PROCAPS S.A responde:

-El documento D1, (US5789442) en las composiciones orales sólidas de la descripción (columna 7, líneas 37-41) y en el capítulo reivindicatorio; no hace mención de la drospirinona para administración oral de una composición sólida que contiene drospirinona, en forma molecularmente dispersa. Por lo tanto la totalidad de las reivindicaciones de 1-15 son novedosas respecto de lo revelado en D1.

Se aclara que D1 no anula la novedad porque aunque revela la drospirinona y un vehículo, no es una forma farmacéutica sólida.

-El D2, (US5569652), no revela composiciones sólidas de drospirenona para administración oral. Por lo tanto lo divulgado en D2, no esta contenido en el actual pliego reivindicatorio, por lo tanto este pliego resulta novedoso frente a este documento.

Se aclara que D2 sí anula la novedad porque revela una forma farmacéutica sólida que contiene drospirinona y un vehículo.

-El D3, se relaciona con el uso de combinaciones de drospirinona y etinilestardiosl para anticoncepción oral, pero se focaliza en la drospirinona en forma micronizada. Sin embargo no muestra una forma sólida, ni están adaptadas para administración oral. Evidentemente, todas las nuevas reivindicaciones son nuevas frente a D3.

Se aclara que D3 si anula la novedad porque revela una forma farmacéutica sólida que contiene drospirinona y un vehículo.

A los argumentos de LAFRANCOL S.A, responde:

-D4 (WO95/07081), no describe composiciones sólidas orales que contengan drospirinona, en forma molecularmente dispersa.

-D5 (WO95/17194), Se refiere a anticoncepción oral para mujeres jóvenes, donde el anticonceptivo oral contiene un progestágeno (tal como drospirinona) y un estrógeno (tal como etinilestradiol). Este documento no revela composiciones sólidas orales que contengan drospirinona, en forma molecularmente dispersa.

D6 (WO97/23228), se refiere a anticonceptivos multifacéticos que contienen un progestágeno (tal como drospirinona) y un estrógeno. Este documento revela, entre otras, comprimidos para administración oral (columna 8, línea 4) pero no describe composiciones sólidas orales que contengan drospirinona, en forma molecularmente dispersa.

D7 (WO97/11680), Se relaciona con composiciones para terapia de reemplazo hormonal (HRT). D7 no parece ser relevante en el presente contexto, ya que no revela una composición oral sólida.

D8, D9, D10 y D11, no revelan composiciones sólidas orales que contengan drospirinona, en forma molecularmente dispersa.

D12, se refiere a emulsiones, incluyendo microemulsiones, sin embargo, tales emulsiones no son sólidos y, por tanto, son muy diferentes de las composiciones sólidas reivindicadas.

D13, (ES2180738= WO96/25151=US 5939099) revela composiciones sólidas de liberación retardada que contiene un principio activo en forma molecularmente dispersada. La drospirinona no es mencionada entre los principios activos por lo tanto, todas las actuales reivindicaciones resultan novedosas.

Se aclara que los documentos D4, D5, D6, D8, D10, D11, si anulan la novedad porque revelan una forma farmacéutica sólida que contiene drospirinona y un vehículo. Y que los documentos D7, D9, D12, 13, no anulan la novedad porque aunque revelan la drospirinona y un vehículo, no es una forma farmacéutica sólida.

-Sustento de NIVEL INVENTIVO:

El señor solicitante considera que el problema a ser resuelto es mejorar la biodisponibilidad de la drospirinona por administración oral. Una solución a este problema ha sido descrita en D3, a saber, proveyendo drospirinona en forma micronizada.

Todas las otras referencias son completamente silentes con respecto a este problema. Los presentes inventores han encontrado sorprendente que una solución a este problema de aumentar la biodisponibilidad oral de la drospirinona puede ser logrado por la provisión de una composición sólida, en donde la drospirinona esté presente en un estado de dispersión molecular... Así, los presentes inventores han proveído composiciones farmacéuticas que tienen las mismas propiedades benéficas de las composiciones farmacéuticas que contienen drospirinona micronizada, pero sin la necesidad de procedimientos de micronización costosos y complicados.

Desde el punto de vista del solicitante ninguno de los documentos citados por los opositores enseñan o sugieren esta solución, y la invención tal como es definida en las presentes reivindicaciones debería, por lo tanto, ser considerada inventiva sobre las referencias citadas del arte previo. Además, D13 aunque divulga principios activos presentes en forma molecularmente dispersa, se centra en una composición de liberación retardada y no en composiciones de liberación inmediata como en la presente invención. Finalmente se hace referencia a los

ejemplos de D13, en donde los ejemplos 1, 2 y 3 sólo liberan 32%, 31% y 24%, respectivamente, del principio activo después de las pruebas de disolución para 1 hora. De hecho, pruebas de disolución de 3-8 horas son requeridas para completar la disolución del principio activo de la invención. Esto va en contraste con las composiciones de la presente invención. Al menos 70% de la drospirenona debe ser liberada dentro de las 0,5% horas. Más aún, la composición preparada en el ejemplo 18, liberó 95% de drospirenona después de solo 10 minutos de la prueba disolución.

-Conclusión:

Esta oficina considera como relevantes, para realizar el examen de patentabilidad, los documentos WO9711680 (D8) (US6551611), ES 2180738 y (las copias del libro: " Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos", folio 175, capítulo 3: disoluciones, dispersiones sólidas).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria Marzo 10 de 2004.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US6551611	Hormone replacement therapy method	04/ 22 de 2003
D2	ES2180738	Preparaciones sólidas de productos activos	03/12/1997

D1 (folios: 303-309); D2 (folios: 217-222)

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: Una composición oral sólida caracterizada porque comprende drospirenona dispersa a nivel molecular en por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

D1 (WO9711680 equivalente a US6551611), da a conocer composiciones farmacéuticas que contienen uno o ambos principios activos: estrógenos y progestágeno (drospirenona) (abstract), (folio 305, columna 4, líneas 43- 67; reivindicación 7, folio 309, columna 24, reivindicación 7) y un vehículo farmacéuticamente aceptable como: polietilenglicol, ácidos grasos, aceites vegetales, triésteres de gliceril derivados de polioxietileno, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona.

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1: drospirenona dispersa a nivel molecular en un vehículo farmacéuticamente aceptable, habían sido divulgadas en D1, (drospirenona) (abstract), (folio 305,

columna 4, líneas 43- 67; reivindicación 7, folio 309, columna 24, reivindicación 7) y (vehículos: folio 308, columna 11).

Por lo cual la reivindicación no es nueva, así como tampoco sus dependientes 2-7.

6.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 8 consiste en una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque dicha forma de dosificación es un comprimido, es un comprimido cubierto por una película, gránulos, un pellet, una píldora, una capsula o un polvo.

El Estado de la Técnica más cercano es D1 (WO9711680 equivalente a US6551611) que da a conocer composiciones farmacéuticas que se pueden adaptar para administración oral en forma sólida dispersa (folios 306 y 307), que contienen uno o ambos principios activos: estrógenos y progestágeno (drospirenona) (abstract), (folio 305, columna 4, líneas 43- 67; reivindicación 7, folio 309, columna 24, reivindicación 7) en un vehículo farmacéuticamente aceptable como: polietilenglicol, ácidos grasos, aceites vegetales, triésteres de gliceril derivados de polioxietileno, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona; en donde dichas composiciones se obtienen por el proceso de extrusión (folio 305, columna 4).

La composición objeto de esta solicitud se diferencia de las composiciones de D1, en que se refiere específicamente a otras formas farmacéuticas sólidas, como: un comprimido, comprimido recubierto por una película, gránulos, un pellet, una píldora, para administrar por vía oral, el activo drospirenona.

El hecho de presentar, el activo drospirenona, en otras formas farmacéuticas, como: un comprimido, comprimido recubierto por una película, gránulos, un pellet, una píldora; distintas a las composiciones que se daban a conocer en D1 (por ejemplo ungüentos o cremas), causa que la drospirenona se disuelva rápidamente.

El Problema Técnico Objetivo era "cómo obtener composiciones, del activo drospirenona, presentadas en otras formas farmacéuticas, como: un comprimido, comprimido recubierto por una película, gránulos, un pellet, una píldora, que se disuelvan rápidamente.

D2 (ES2180738) describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante preparaciones (composiciones) en forma de tabletas, pellets, gránulos o cápsulas, con un recubrimiento (grageas), de liberación rápida (folios 221, pg 5 y folio 20, pg4), que se elaboran por el proceso de extrusión en fusión.

Adicionalmente se menciona que es de amplio conocimiento por el experto en la materia, escoger los excipientes adecuados, que actúen como promotores de la disolución para incrementar la solubilidad de los fármacos (Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos", folio 175, capítulo 3: disoluciones, dispersiones sólidas).

Por tanto, la presente reivindicación, es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "cómo obtener composiciones, del activo drospirenona, presentadas en otras formas farmacéuticas, como: un comprimido, comprimido recubierto por una película, gránulos, un pellet, una píldora, que se disuelvan rápidamente", incluirla las enseñanzas reveladas en D2, dentro de las

composiciones que se divulgaban en D1, logrando de esta forma la composición objeto de esta solicitud. Como consecuencia no tiene nivel inventivo la reivindicación 9, dependiente de la 8.

La reivindicación 10 consiste en: un proceso para preparar una composición tal como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque comprende los siguientes pasos de:

- a) Proveer drospirinona y uno o más vehículo (s); y
- b) Disolver la drospirinona completamente en dicho uno o más vehículo (s) y
- c) Secar la mezcla que se obtuvo en el paso b).

Los pasos anteriores de:

- a) proveer un fármaco y uno o más portadores
- b) Disolverlo en dicho portador (vehículo) y
- c) Someterlo a desecación;

son bien conocidos por el experto en la tecnología farmacéutica, para elaborar una composición farmacéutica en donde se dispersa un fármaco, en el seno de un portador o matriz (que puede ser PVP, PEG) mediante técnicas de disolución-desecación o una mezcla de ambas ("Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos", folio 175, capítulo 3: disoluciones, dispersiones sólidas). Por lo anterior la presente reivindicación, no presenta altura inventiva.

La reivindicación 11, consiste en el proceso de acuerdo a la reivindicación 8, caracterizado porque el paso de disolver drospirinona, paso b), se realiza por un medio que se selecciona entre el grupo que consiste en calentamiento, tratamiento ultrasónico, mezcla vigorosa, agitación, y extrusión en fusión.

D2, revela un proceso de extrusión en fusión para elaborar composiciones farmacéuticas sólidas, con diversos principios activos entre otros, un estrógeno y vehículos como: mezcla de mono-di y triglicéridos, ácidos grasos, ceras y un polímero hidrofílico como la carboximetil celulosa (folio 220, pg4), de liberación rápida.

La diferencia entre el proceso de la presente reivindicación y D2, es que el primero menciona específicamente el principio activo drospirinona.

El hecho de incluir drospirinona, en el proceso divulgado por D2, causa que se obtenga una composición sólida extruida del activo drospirenona, que se disuelva rápidamente.

El Problema Técnico. Objetivo era "cómo obtener una composición sólida por el proceso de extrusión en fusión, del activo drospirenona, que se disuelva rápidamente.

Se observa que el resultado mostrado en el ejemplo 25 (folio 81) de una disolución in vitro de 10 minutos para la drospirenona, de una composición de la invención (ejemplo 24), era de esperarse, de acuerdo a lo ya enseñado por D2, en donde se revelaba que se puede modificar la velocidad de liberación del principio activo recomendando cantidades (%) pequeñas del mismo, para obtener su liberación rápida (folio 220, pg 4 líneas 26-31). Por lo anterior las reivindicaciones 11-15, no presentan altura inventiva.

7. **Conclusión:**

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US6551611	1-7 8-9	Novedad Nivel Inventivo
D2	ES2180738	10-15	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Dirección de Nuevas Creaciones (C)

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

20 AGO. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No.2527	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
--------------------------	--

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-100796- -00012-0000

Fecha: 2010-11-11 17:02:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONAL
Act. 467 SOLICIPRORROGA Folios: 2

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 06.100.796

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES QUE
COMPRENDEN DROSPIRENONA DISPERSADA A NIVEL MOLECULAR"

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

Nuestra Ref.: P2006/000191

SOLICITUD DE PRORROGA

PARA EXAMEN DE FONDO (Art. 45 Decisión 486)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito solicitar una prórroga de 30 días adicionales, permitida por el Art. 45 de la Decisión 486 de la Comisión Andina, para dar respuesta adecuada al auto notificado por estado No. 289 de fecha 20 de Agosto de 2010. Adjunto recibo por valor de \$83.000 pesos para cubrir la tasa de prórroga según la Resolución No. 69699 del 30 de Diciembre de 2009.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK

CC. No.79.376.996 de Bogotá

T.P. 135.799

Anexo: Recibo por \$83.000 pesos