

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-045117- -00000-0000

Fecha: 2013-03-06 16:35:29
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 4



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS CON LÁMINA DE
PROTECCIÓN (RELEASE LINER) INHIBIDORA DE LA CRISTALIZACIÓN.

SOLICITANTE: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH.

DIRECCIÓN: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 06 de marzo de 2013

P2013/000045

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE &

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-045117- -00000-0000

Fecha: 2013-03-06 16:35:29 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000045

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH

Dirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim,
Alemania.

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PÁGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PÁGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PÁGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/065204

Fecha Septiembre 02, 2011

Publicación Internacional No. WO 2012/031985 A1

Fecha Marzo 15, 2012

6

Título (54) SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS CON LÁMINA DE PROTECCIÓN
(RELEASE LINER) INHIBIDORA DE LA CRISTALIZACIÓN.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/70.

Prioridad

SI ☒ **NO** ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Septiembre 06, 2010

(31) Número de Solicitud

10 2010 040 299.0

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

☐

Declaraciones. Bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

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.

☒

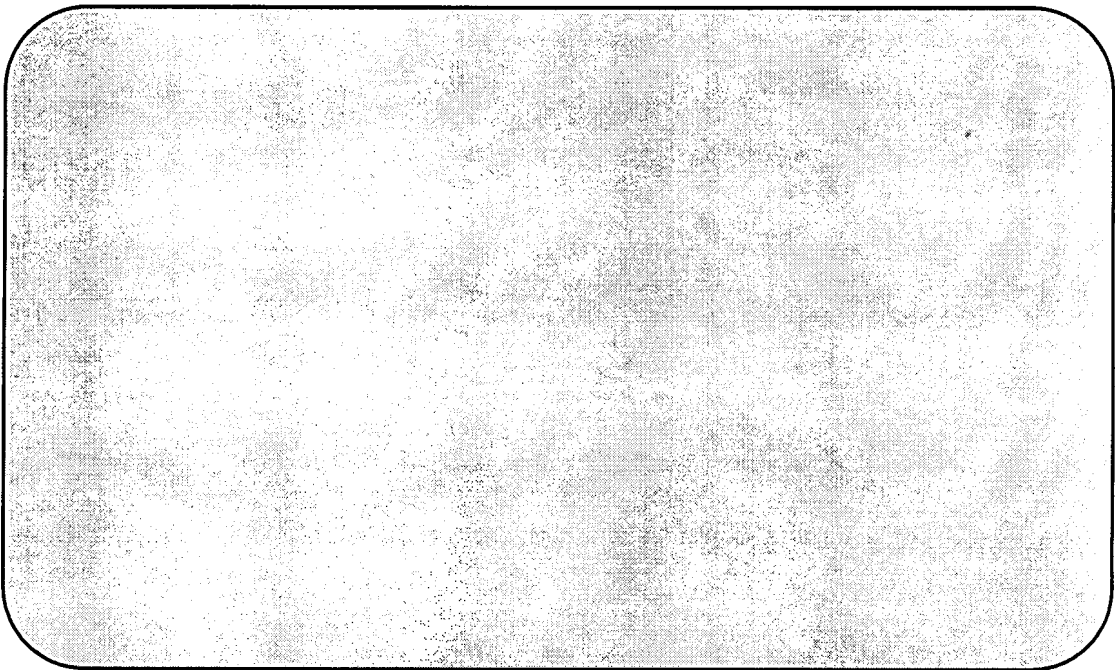
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

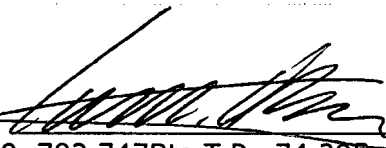
FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747Bta T.P. 74.295



LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2011/065204

Stefan BRACHT

Staerkstr. 29, 16548
Glienicke Nordbahn,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Ildiko TEREBSI

Reichensteiner Weg 5,
14195 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Thomas LANGGUTH

Am Goethepark 2B,
07751 Jena,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

9

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0020748
		Bogotá D.C., Febrero 28 de 2013 - 16:07:32

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS	NI 830.122.870
--	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181982212	28/02/2013	9.174.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			===== \$500.000.00 =====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
*_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-045117- -00000-0000
Fecha: 2013-03-06 16:35:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
	Dependencia:	Fecha: ____/____/____/ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ • Convenio: ☐			Planilla:
Radicator:			

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-45117-0		
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

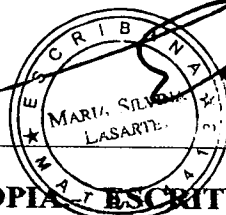
☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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



960 24 157



N 015080567

FOLIO 283.- PRIMERA COPIA DE ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH.------

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **VEINTICUATRO** de **MAYO** del año **DOS MIL DOCE**, ante mí, María Silvina

Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial Número 1.788,

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, con domicilio en la Avenida Del

Libertador 5.954, Piso 7º, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es

mayor de edad.- **INTERVIENE:** por su propio derecho.- Y la compareciente

EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL**

PROPERTY GmbH", con domicilio en Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim,

Alemania, le confirió, con fecha 25 de Abril de 2.012, en dicho país, un Poder, el cual

mediante escritura número 72, del día de la fecha, otorgada ante mí, al folio 274,

protocolo corriente, de este Registro Notarial Número 1788, a mi cargo, fue

incorporado y transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista

y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO:** Manifiesta bajo juramento

que el referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no

haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO:**

En consecuencia, **DICE:** Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE**

PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de **Carlos Reinaldo Olarte y/o**

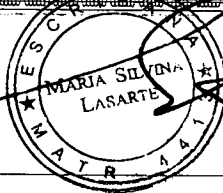
Juan Guillermo Moure Pérez, al solo y único objeto de que en nombre y

representación de la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH"**,



N 015080567

y actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten
exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA, que correspondan 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 274.- PRIMERA COPIA.-
ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y DOS.- ...- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, ..., el día VEINTICUATRO de MAYO del año DOS MIL DOCE, ante
mí ..., 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, con domicilio en la Avenida
Del Libertador 5.954, Piso 7º, 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 fuera
conferido en Leverkusen, Alemania, el día 25 de Abril de 2.012, por la Sociedad
"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH", con domicilio Alfred-Nobel-
Strasse 10, 40789 Monheim, Alemania, a favor de Gerardo Messerer y/o Dagmar
Messerer y/o Karen Messerer y/o Moeller & CO. S.A., indistintamente, sobre cuya
plena vigencia responde la requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago
constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este
protocolo solicita la compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano,
certificadas las firmas por notario en idiomas inglés y 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 manifestado tiene interés
legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del



N° 015080568

original del instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "PODER Los abajo firmante/s Bayer Intellectual Property GmbH domiciliados en Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim, Alemania declaran por el presente otorgar a Gerardo MESSERER y/o Dagmar MESSERER y/o Karen MESSERER y/o MOELLER & CO. S.A. indistintamente poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán



N 015080568

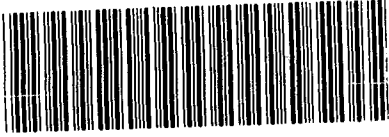
presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier
autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir
pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver
posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar 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 sustituir el presente poder en todo o en parte. ... Dado y
firmado en - Sigue una firma ilegible (Aclarado:) Dr. J. Thomaier, ppa. - Sigue una
firma ilegible (Aclarado:) C. Linder".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta
consta: a) La certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma inglés
y alemán, efectuada por el Escribano Público de Leverkusen, Alemania, Klaus
Striewski; y b) 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 Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia, Alemania,
Doctor Dumke.- En hoja adjunta sigue la referida traducción al idioma nacional la que
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA (A continuación de un
PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Bayer Intellectual Property
GmbH", con sede en Alfred-Nobel-Strasse 10 - 40789 Monheim, Alemania, figuran
los siguientes textos, que traducidos dicen:) ... Acta N° 656/2012 - 1. Certifico que
las personas llamadas: - Dr. Jörg Thomaier, domicilio comercial: D-40789 Monheim,
Alfred-Nobel-Strasse 10, Alemania, - Sra. Claudia Linder, domicilio comercial: 51368
Leverkusen, Chempark, Alemania, comparecieron ante mí y otorgaron el siguiente



N 015080569

1 documento firmándolo personalmente – todas personas de mi conocimiento –
2 Confirmo que el Dr. Jörg Thomaier y la Sra. Claudia Linder están autorizados como
3 representantes de “Bayer Intellectual Property GmbH”, de Monheim, habiendo tenido
4 a la vista electrónicamente en el día de la fecha el Registro de Comercio del Tribunal
5 Regional de Düsseldorf constatando que los mismos, según el capítulo B 67604 son
6 representantes autorizados.- 2. (Siguen los textos en alemán de su original en inglés) –
7 Leverkusen, 25 de abril de 2012 - (Hay un sello en oblea adherido sobre precinto:
8 Klaus Striewski - Escribano de Leverkusen - Firma (Firmado y aclarado:) Klaus
9 Striewski – Escribano de Leverkusen.- APOSTILLA – (Convención de La Haya del 5
10 octubre de 1961) – País: República Federal de Alemania - Este instrumento público
11 fue firmado por Klaus Striewski en su carácter de Escribano, estando provisto del
12 sello del Escribano Klaus Striewski de Leverkusen.- Certificado en Colonia, el
13 03.05.2012 por el Vicepresidente del Tribunal Regional con el N° 1880/2012 – Sello
14 (Hay un sello:) Presidente del Tribunal Regional de Colonia – 2 - Firma (Firmado y
15 aclarado:) Doctor Dumke.- ... - ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes pertinentes del
16 documento de referencia que en los idiomas alemán e inglés he tenido a la vista y he
17 vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, el 21 de mayo de 2012. Hay una firma
18 ilegible. Hay un sello que dice: “Laura Thieberger-Matricula de Traductores Alemán-
19 Francés-Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III 98- (La Plata)- Inglés-Tomo III: Folio 14
20 (Cap.)- Tomo III Folio 329 (La Plata)- Colegio de Traductores Públicos N° 173”.- ES
21 COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: “Colegio de Traductores
22 Públicos de la Ciudad de Buenos Aires Corresponde a la Legalización N° 29177/12.
23 Sigue una firma ilegible. Mayra Fiorella Pugliese”.- ...- A continuación sigue la
24 legalización de la firma de la nombrada traductora ...- Constancias Notariales:
25 Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma

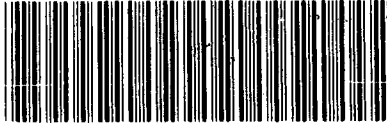
120528 129072



28/05/2012

10 45 21

120528 252762



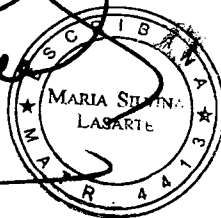
28/05/2012

10 45 21



N 015080569

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: MARÍA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello.-"
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; b) Que los nombrados
apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes; y
c) Que el presente instrumento no se encuentra alcanzado por el Impuesto de Sellos,
en virtud de no revestir el carácter de oneroso.- **Constancias Notariales: Identidad**
de la Compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por
conocimiento de la Autorizante.- Informo a la compareciente respecto de los alcances
de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este
instrumento.- 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: MARÍA
SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura
matriz que pasó ante mí, al folio 283 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo.
PARA LA PODERDANTE expido la presente **PRIMERA COPIA** en tres (3) sellos
de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 015080567 al
presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-





L 010811293

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 orgánica 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° 120528252762/0. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Lunes 28 de Mayo de 2012

ESC. JUAN MANUEL SANCLEMENTE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

REPÚBLICA ARGENTINA

MINISTERIO *de*
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

-

10. Future

Arroyo Viejo

[illegible]

(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
15. März 2012 (15.03.2012)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/031985 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/70 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/065204

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. September 2011 (02.09.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102010040299.0
6. September 2010 (06.09.2010) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müller Strasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BRACHT, Stefan** [DE/DE]; Staerkstr. 29, 16548 Glienicke Nordbahn (DE). **TEREBESI, Ildiko** [DE/DE]; Reichensteiner Weg 5, 14195 Berlin (DE). **LANGGUTH, Thomas** [DE/DE]; Am Goethepark 2B, 07751 Jena (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**; Law and Patents, Patents and Licensing, Müller Strasse 178, 13353 Berlin (DE).

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

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS WITH CRYSTALLIZATION-INHIBITING PROTECTIVE FILM (RELEASE LINER)

(54) Bezeichnung : TRANSDERMALE THERAPEUTISCHE SYSTEME MIT KRISTALLISATIONINHIBIERENDER SCHUTZFOLIE (RELEASE LINER)

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical formulations, in particular to transdermal therapeutic systems, which are characterized in that no active substance crystallizes out at the interface between the removable release liner and the active-substance-containing matrix. The active substance is gestodene or a gestodene ester in supersaturated matrix polymer and/or ethynyl estradiol. The matrix is free from solubilizers, crystallization inhibitors and dispersants.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen, insbesondere transdermale therapeutische Systeme, die dadurch gekennzeichnet sind, dass an der Grenzfläche zwischen abziehbarer Schutzfolie (Release Liner) und Wirkstoffhaltiger Matrix kein Wirkstoff auskristallisiert. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um Gestoden oder einen Gestodenester im übersättigten Matrixpolymer und/oder Ethinylestradiol. Die Matrix ist frei von Löslichkeitsvermittlern, Kristallisationsinhibitoren und Dispersionsmitteln.



WO 2012/031985 A1

Transdermale therapeutische Systeme mit kristallisationsinhibierender Schutzfolie (Release Liner)

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen, insbesondere transdermale
5 therapeutische Systeme, die dadurch gekennzeichnet sind, dass an der Grenzfläche
zwischen abziehbarer Schutzfolie (Release Liner) und wirkstoffhaltiger Matrix kein
Wirkstoff auskristallisiert.

Die transdermalen therapeutischen Systeme (TTS) nehmen eine Sonderstellung unter
10 den auf der Haut anzuwendenden Arzneimitteln ein, da sie ihre Wirkung nicht auf,
sondern über die Haut entfalten. Transdermale therapeutische Systeme geben aus
einem Depot den Wirkstoff über die Haut in die Blutbahn ab, wodurch keine lokale,
sondern eine systemische Wirkung erzielt wird. Der Vorteil der TTS ist eine
langanhaltende Wirkung und ein gleichmäßiger Wirkstoffspiegel, der einer Infusion
15 vergleichbar ist.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) sind mehrschichtig aufgebaute Pflaster,
deren wesentliche Bestandteile

- eine für Wasser, Penetrationsverstärker und Wirkstoffe undurchlässige
20 Abdeckschicht,
- eine Matrix, die den Hauthaftklebstoff, gegebenenfalls einen oder mehrere
Penetrationsverstärker und mindestens einen Wirkstoff enthält sowie
- eine ablösbare Schutzfolie (Release Liner).

sind.

25

Zum Erreichen der gewünschten Wirkstoffspiegel im Blutplasma ist ein hoher
Wirkstofffluss durch die Haut erforderlich, der entweder durch den Einsatz von
Permeationsverstärkern in transdermalen Systemen oder durch hohe Konzentrationen
an gelöstem Wirkstoff in der Matrix transdermalen therapeutischer Systeme ermöglicht
30 wird.

In der wissenschaftlichen Literatur wird manchmal zwischen Permeation (Durchqueren
der Haut) und Penetration (Eindringen in die Haut) unterschieden. In anderen
Publikationen werden diese Begriffe aber auch synonym verwendet. Hierin sollen
beide Begriffe synonym verstanden werden im dem Sinne, dass ein Wirkstoff aus
35 einem Transdermalsystem heraus die Haut durchquert und ins Blut gelangt. Analoges
gilt für die Begriffe Permeationsverstärker und Penetrationsverstärker.

Der Einsatz von Permeations- oder auch Penetrationsverstärkern, die die Barrierefunktion der oberen Hautschicht herabsetzen, ist besonders bei hormonhaltigen transdermalen Systemen wie beispielsweise Pflastern zur Kontrazeption bekannt. Aufgrund der begrenzten passiven Hautpenetration von Steroidhormonen wie Estrogenen und Gestagenen, die in derartigen Kontrazeptionspflastern enthalten sind, müssen in vielen Fällen Penetrationsverstärker zugesetzt werden (Sitruk-Ware, Transdermal application of steroid hormones for contraception, J Steroid Biochem Molecul Biol, Volume 53, p247-251). Als Penetrationsverstärker werden beispielsweise Fettsäuren, Alkohole, PEG 400, Tenside oder Azone verwendet. Weitere Stoffgruppen, die als Penetrationsverstärker eingesetzt werden sind dem Fachmann geläufig und werden hier nur auszugsweise als Beispiele aufgeführt (siehe auch Dittgen M., Transdermale Therapeutische Systeme. In: Müller RH, Hildebrand GE, Hrsg. Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen. Stuttgart: Wiss Verl Ges. 81-104). Sulfoxide (DMSO), ein- und mehrwertige Alkohole (Ethanol), Alkane, Fettsäuren (Ölsäure), Ether (Polyethylenglycole), Ester, Amine und Amide (Harnstoff, Pyrrolidon und Derivate), Terpene (Limonen), Cyclodextrine und Tenside.

Zahlreiche transdermale Systeme, welche Gestagene und Estrogene in einer Klebeschicht sowie zusätzlich Penetrationsverstärker enthalten, sind bekannt (WO 92/07590, WO 97/397443, WO 01/37770, US 5,512,292, US 5,376,377, WO 90/04397, US 6,521,250, US 5,904,931, DE 199 06 152, WO 02/45701).

Es ist jedoch auch bekannt, dass der Zusatz von Permeationsverstärkern den Organismus in unerwünschter Weise belasten kann. Beispielsweise kann es zu Hautirritationen oder allergischen Reaktionen kommen.

In WO 2005/058287 wird ein transdermales System mit einer wirkstoffhaltigen Schicht, die einen niedrigen Gehalt an Hormonen, speziell an Gestoden bzw. Gestodenester enthält und einen Träger bestehend aus Polymeren wie Polyisobutylen, Polybuten, Polyisopren, Polystyren, Styren-Isopren-Styren-Blockpolymeren, Styren-Butadien-Styren-Blockpolymeren und Gemischen derselben beschrieben. Die wirkstoffhaltige Schicht hat eine Löslichkeit für Gestoden von nicht mehr als 3 Gewichtsprozent bezogen auf die wirkstoffhaltige Schicht. Der Gehalt an Gestoden oder Gestodenester in dieser Schicht beträgt zwischen 0.5 und 3 Gewichtsprozent.

Hohe thermodynamische Aktivitäten von gelösten Wirkstoffen in der Matrix transdermaler therapeutischer Systeme werden insbesondere durch sogenannte übersättigte Systeme erreicht, die den gewünschten hohen transdermalen Fluss von
5 Arzneistoffen ermöglichen (K. H. Ziller und H. H. Rupprecht, Pharm. Ind. **52**, Nr. 8 (1990), 1017-1022).

Als Übersättigung wird ein Zustand bezeichnet, bei dem die Menge an gelöstem Arzneistoff in der Matrix die Sättigungslöslichkeit übersteigt. Die Übersättigung von polymeren Pflastermatrices stellt eine einfache Methode dar, um die Hautpermeation
10 ohne Veränderung der Barriereigenschaften des Stratum corneum zu steigern, denn der Gradient der thermodynamischen Aktivität zwischen Pflaster und Blut ist entsprechend dem Fickschen Diffusionsgesetz (Gl. 1) die treibende Kraft für die Permeation. Unterhalb der Sättigungskonzentration hängt die Permeation linear vom Grad der Sättigung (das entspricht der Wirkstoffkonzentration) ab (Davis & Hadgraft
15 1991, Pellett et al. 1994 & 1997, Megrab et al. 1995, Hadgraft 1999, Schwarb et al. 1999, Raghavan et al. 2000, Iervolino et al. 2000 & 2001). Oberhalb der Sättigungskonzentration ist die thermodynamische Aktivität in der Regel noch stärker gesteigert als die nominelle Konzentration. Eine andere Triebkraft für die Arzneistoffpermeation stellt die Affinität des Arzneistoffs zur polymeren Matrix dar und
20 damit die Tendenz, das Pflaster zu verlassen.

Die entstehenden übersättigten Systeme sind entweder metastabil oder instabil und neigen während der Lagerung zur Kristallisation (Stefano et al. 1997, Variankaval et al. 1999, Lipp et al. 1999, Kim & Choi 2002), durch welche die transdermale
25 Arzneistoffaufnahme negativ verändert werden kann. Diese Neigung zur Kristallbildung beziehungsweise zum Kristallwachstum ist beispielsweise bei Suspensionen und übersättigten Lösungen von Steroidhormonen bekannt (M. Kuhnert-Brandstätter et al., Sci. Pharm., 35 (1967) 4, 287-297).

Dieses Phänomen trifft auch auf übersättigte Lösungen schwer löslicher Stoffe wie
30 beispielsweise Gestoden in Klebergemischen, die Polyisobutylen enthalten, zu.

Im Falle von Gestoden wurde beobachtet, dass der Wirkstoff direkt an der Grenzfläche zwischen Schutzfolie und wirkstoffhaltiger Matrix auf der Schutzfolie auskristallisiert.

Auf Grund des Kristallisationsvorgangs verschiebt sich der Anteil von gelöstem zu kristallisiertem Wirkstoff. Es ist bekannt, dass gegebenenfalls sogar die Sättigungskonzentration des Wirkstoffs im System unterschritten werden kann (Jian-wei Yu et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 17, 1991, 1883 ff). Zusätzlich führt
5 Kristallwachstum zur Reduktion von Kristalloberfläche relativ zum Kristallvolumen, wodurch die Lösungsgeschwindigkeit während der Applikation herabgesetzt wird.

Da dies nach längerer Lagerung zu unerwünscht großen Schwankungen des Wirkstoffgehalts in transdermalen therapeutischen Systemen führt, ist man bestrebt,
10 derartige Kristallisationsvorgänge zu verhindern, um die therapeutisch erwünschte Dosis an Wirkstoff kontinuierlich applizieren zu können.

Seit längerem ist bekannt, dass durch Zugabe von Kristallisationsinhibitoren ein hoher Anteil an Wirkstoff auch nach längerer Lagerung in der Matrix gelöst bleibt (WO
15 02/49622, WO 93/08795, WO2006/066788).

Es ist jedoch auch bekannt, dass der Zusatz von Kristallisationsinhibitoren den Organismus in unerwünschter Weise belasten kann. Beispielsweise kann es zu Hautirritationen oder allergischen Reaktionen kommen.

20

In EP1490052 wird ein anderer Ansatz beschrieben, ohne Zugabe von derartigen Inhibitoren das Auskristallisieren von Wirkstoff, hier Rotigotin, aus der Matrix zu vermeiden. Dabei wird Rotigotin-Base in kristalliner Form in eine Lösung eines Silikonpolymers, in Heptan, Toluol oder Ethylacetat eingerührt, die Mischung auf eine
25 Folie beschichtet und das Lösemittel durch Trocknen bei 50°C entfernt. Nach Schmelzen der Rotigotin-Kristalle auf der Matrix bei einer Temperatur oberhalb des Schmelzpunkts von Rotigotin liegt der Wirkstoff in Form amorpher Partikel oder Tröpfchen feinverteilt in der silikonbasierten Matrix vor.

30 Dieses Verfahren eignet sich nur für thermisch stabile Wirkstoffe. Bei temperaturlabilen Wirkstoffen wie beispielsweise Steroidhormonen treten oberhalb der Schmelztemperatur oft Reaktionen wie Zersetzung oder Umlagerungen auf.

35 Alle diese aus dem Stand der Technik bekannten transdermalen therapeutischen Systeme weisen den Nachteil auf, entweder

- Kristallisationsinhibitoren zu enthalten (damit ein hoher Anteil an Wirkstoff auch nach längerer Lagerung in der Matrix gelöst bleibt) oder
- Penetrationsverstärker zu enthalten (damit durch einen hohen Wirkstofffluss durch die Haut der gewünschte Wirkstoffspiegel im Blutplasma erreicht wird).

5

Diese Zusätze belasten bekanntermaßen den Organismus zusätzlich und führen zu unerwünschten Nebenreaktionen wie Hautirritationen oder anderen allergischen Reaktionen.

- 10 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, den aus dem Stand der Technik bekannten Nachteil herkömmlicher transdermalen therapeutischen Systeme, nämlich die Auskristallisation von Wirkstoff aus dem System zu überwinden.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein festes transdermales therapeutisches System, welches eine Rückschicht, mindestens eine wirkstoffhaltige Matrix und eine abziehbare Schutzfolie enthält. Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System ist dadurch gekennzeichnet, dass kein oder auf weniger als 2 %, vorzugsweise auf weniger als 1% der Pflasterfläche nicht im Matrixpolymer gelöster Anteil an Gestoden oder Gestodenester in Form amorpher oder kristalliner Partikel mit einem mittleren Durchmesser von maximal 200µm, bevorzugt maximal 100µm, besonders bevorzugt maximal 50µm an der Grenzfläche zwischen abziehbarer Schutzfolie und wirkstoffhaltiger Matrix oder in der wirkstoffhaltigen Matrix auskristallisiert und dass die Matrix frei von Löslichkeitsvermittlern, Kristallisationsinhibitoren und Dispersionsmitteln ist.

- 20
25 Diese Wirkstoffkristalle werden visuell oder mit Hilfe der Polarisationsmikroskopie detektiert.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System weist von der hautabgewandten Seite her die Schichtenabfolge Rückschicht (= Abdeckfolie A), Klebeschicht (B), Trennschicht (C) und schließlich eine ein- oder zweischichtige wirkstoffhaltige Matrix (D) auf, deren haftklebende Oberfläche mit einer abziehbaren Schutzfolie (Release Liner E) abgedeckt ist (siehe Figur 1).

35 Erfindungsgemäß enthält das TTS keine oder bis zu maximal 5 % Kristallisationsinhibitoren (bezogen auf die Gesamtmasse der wirkstoffhaltigen Polymermatrix).

Wenn Kristallisationsinhibitoren verwendet werden, finden folgende Verwendung: Isopropylmyristat, Dimethylisosorbid, Propylenglycol., Kollidon VA 64 (erhältlich von BASF).

- 5 Gemäß vorliegender Erfindung handelt es sich bevorzugt um ein transdermales therapeutischen System mit einschichtiger wirkstoffhaltiger Matrix .

Bei dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System ist die Matrix selbstklebend ausgeführt. Bevorzugt weist die selbstklebende Matrix keine die Wirkstofffreisetzung steuernde Membran auf. Weiterhin enthält die Matrix des
10 erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems Polymere, die aus der Gruppe Polyisobutylen, Polybuten, Polyacrylat, Polydimethylsiloxan, Styrol-Isopren-Blockpolymerisat oder Polyisopren ausgewählt sind. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Matrix Polyisobutylen.

- 15 Die Matrix enthält mindestens einen Wirkstoff, der bevorzugt aus der Gruppe der Steroidhormone ausgewählt ist.

Unter Steroidhormone sind Estrogene, Gestagene, Antiestrogene, Antigestagene, Androgene, Antiandrogene, Glucokortikoide und Mineralokortikoide zu verstehen.

- 20 Bevorzugte Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind Gestagene und/ oder Estrogene. Bevorzugte Gestagene sind Gestoden und dessen Derivate wie beispielsweise Gestodenester. Bevorzugte Estrogene im Sinne vorliegender Erfindung sind Ethinylestradiol, Estradiol, Estradiolester.

- 25 Die Matrix des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems enthält einen oder mehrere Wirkstoffe. Beispielsweise enthält sie ein Gestagen wie Gestoden oder einen Gestodenester.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält die Matrix eine Kombination aus Estrogenen und Gestagenen. Beispielsweise enthält die Matrix des
30 erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems Ethinylestradiol und Gestoden oder einen Gestodenester.

- Die Wirkstoffe sind im erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System in der wirkstoffhaltigen Matrix in einer Konzentration von 0-1.9 Gew.-% bezogen auf das
35 Gewicht der wirkstoffhaltigen Matrix enthalten. Bevorzugte Bereiche sind für Gestoden 1-2%, besonders bevorzugt 1.9%; für Ethinylestradiol 0-0.9%, besonders bevorzugt

0.5% bezogen auf das Gewicht der wirkstoffhaltigen Matrix.. Bei einer Pflastergröße von 11cm² enthält ein Pflaster typischerweise 2.1mg Gestoden und 0.55mg EE.

Die Löslichkeit von GSD und -estern in der wirkstoffhaltiger Matrix beträgt ca. 2 %.

5

Die Matrix enthält den Wirkstoff oder die Wirkstoffe, vorzugsweise in gelöster Form und wird dabei typischerweise mit einem Beschichtungsgewicht von 50-100mg/ 10cm² (Trockengewicht) verwendet, bevorzugt mit einem Beschichtungsgewicht von 70-100mg/ 10cm² (Trockengewicht).

10

In einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems enthält das Pflaster eine Trennschicht (C) und darüber eine weitere Klebschicht (B), in der mindestens ein UV-Absorber, der in einer Konzentration von 0,5 bis 10 % (m/m), vorzugsweise 1,0 bis 5,0 % (m/m), besonders bevorzugt 2,0 bis 4,0 % (m/m) in gelöster Form vorliegt. Die UV-Absorber enthaltende Klebschicht wird dabei typischerweise in einer Schichtdicke von 10-50mg/ 10cm² verwendet, bevorzugt mit einem Beschichtungsgewicht von 20-40mg/10cm², besonders bevorzugt mit einem Beschichtungsgewicht von 30mg/10cm².

15

20

Bekannte UV-Absorber sind beispielsweise Tinosorb S und Tinuvin.

Bevorzugt verwendete UV-Absorber im erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System sind Tinosorb S und Tinuvin.

Besonders bevorzugt ist Tinosorb.

25

Weiterhin ist zwischen Klebschicht und der der Hautoberfläche am weitesten abgewendeten wirkstoffhaltigen Matrix mindestens eine Trennschicht enthalten, die für den Wirkstoff undurchlässig ist. Das bedeutet, dass der Pflasteraufbau in einem solchen Falle wie folgt aussieht, und zwar von der der Haut am weitesten abgewendeten Seite: Abdeckfolie, Klebeschicht ggf. mit UV-Absorber, Trennschicht, wirkstoffhaltige Matrix und Abziehfolie (Release Liner). Die Trennschicht des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System besteht aus einem Barrierepolymer und weist bevorzugt eine Schichtdicke von 4 bis 23 µm , vorzugsweise von 4 bis 10 µm auf.

30

Außerdem ist die Trennschicht des transdermalen therapeutischen Systems für UV-Absorber undurchlässig. Als Barrierepolymere eignen sich Polyethylenterephthalat, Polyacrylnitril, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid oder dessen Copolymere oder

35

Colaminate.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung ist die Trennschicht für UV-Absorber undurchlässig.

5

Die Verwendung von UV-Absorbern ermöglicht es, ein farbloses Pflaster herzustellen, welches bei den Anwenderinnen zu einer besonders hohen Akzeptanz des Produktes und damit verbundenen verbesserten Compliance führt.

10 Für die Rückschicht werden Materialien verwendet, die entweder für den enthaltenen Wirkstoff undurchlässig oder durchlässig sind.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung wird eine Rückschicht verwendet, die aus wirkstoffdurchlässigem Material ist wie beispielsweise Polypropylen, Polyethylen oder Polyurethan ist.

15

Als abziehbare Schutzschichten eignen sich alle Folien, die man üblicherweise bei transdermalen therapeutischen Systemen anwendet. Solche Folien sind beispielsweise silikonisiert oder fluorpolymerbeschichtet.

Um den oben beschriebenen Auskristallisierungseffekt zu reduzieren oder ganz zu vermeiden, werden erfindungsgemäß Folien verwendet, die die Folientypen FL 2000
20 75µm PET 1s (78CC), FL 2000 75µm PET 1s (RT149), FL 2000 75µm PET 1s (RT404), Primeliner FL PET 2000 Type 78JR, Primeliner FL PET Type 78 GY (jeweils erhältlich von Loparex), Perlasic LF75 (erhältlich von Perlen Converting), Scotchpak 9744, Scotchpak 9742, Scotchpak 9741 (jeweils erhältlich von 3M Drug Delivery,
25 Silphan S50 M030 (erhältlich von Siliconature), Akrosil Release Liner (erhältlich von Akrosil) oder 490si (erhältlich von Adhesives Research), Silex PET-Folie my silikonisiert (erhältlich von Kalico Products) umfassen. Diese Folien bestehen aus einer ursprünglich unbeschichteten Basisfolie. Die Basisfolie besteht beispielsweise aus Polyethylenterephthalat (PET) oder Polypropylen (PP). Diese Basisfolie wird nach
30 der Herstellung von den Folienherstellern mit einer Silikon- oder Fluorpolymerbeschichtung versehen.

Bevorzugte Release Liner sind Perlasic LF75, Loparex 78CC, Scotchpak 9741, Primeliner FL PET 2000 Type 78JR, Primeliner FL PET Type 78 GY und Silex PET-
35 Folie my silikonisiert. Besonders bevorzugt sind Primeliner FL PET 2000 Type 78JR, Primeliner FL PET Type 78 GY und Silex PET-Folie my silikonisiert.

Die an die Schutzfolie grenzende Arzneimittelschicht hat vorzugsweise eine Dicke von 100 -150 μm . Die Abgabe der Wirkstoffe erfolgt vorzugsweise über eine Fläche von 5 bis 20 cm^2 , vorzugsweise 7-15, besonders bevorzugt 10-12 cm^2 .

5 Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System ist bevorzugt ein Pflaster. Derartige Pflaster werden beispielsweise zur Kontrazeption bei Frauen verwendet und enthalten ein Gestagen, zum Beispiel Gestoden in einer Menge von 0.5-3 mg, bevorzugt 1-2.5 mg, besonders bevorzugt 2.1 mg meist in Kombination mit
10 ein Estrogen, zum Beispiel Ethinylestradiol in einer Menge von 0.3-0.9 mg, bevorzugt 0.4-0.6mg, besonders bevorzugt 0.55 mg. Weiterhin werden Pflaster, die Hormone wie Estrogene und/ oder Gestagene enthalten, zur Hormonersatztherapie verwendet und enthalten ein Estrogen, z.B. Estradiol in einer Menge von 1-8, bevorzugt 2 - 7.6 mg wie z.B. im Marktprodukt Climara ®, oder Estradiol 2-5 mg in Kombination mit einem Gestagen, z.B. Levonorgestrel 1-3 mg, wie z.B. im Marktprodukt Climara Pro®
15 angewendet. Der Einsatz von hormonhaltigen Pflastern für onkologische Indikationen wie beispielsweise zur Estradiolsubstitution bei der Behandlung von Mammakarzinomen ist ebenfalls üblich (Mengen 0.025 – 8 mg, 0.05 -4 mg, 0.1 – 2mg).

20 Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische Systems findet bevorzugt Verwendung zur Kontrazeption.

Für die Kontrazeption wird erfindungsgemäß ein transdermales therapeutisches System verwendet, welches entweder ein Steroidhormon, bevorzugt Gestoden oder einen Gestodenester enthält oder eine Kombination aus Gestoden mit Estrogenen,
25 bevorzugt mit Ethinylestradiol.

Übliche Größen von Kontrazeptionspflastern betragen von 5 bis 20 cm^2 .

Bevorzugt im Sinne der Erfindung ist ein Pflaster der Größe von 7-15, besonders bevorzugt 10-12 cm^2 .

30

Zur Kontrazeption wird das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System für eine Dauer von 7 Tagen (1 Woche) angewendet.

Das erfindungsgemäße Pflaster wird wiederholt über einen Zeitraum von 7 Tagen in einem Zyklus von 21 Tagen (3 Wochen) gefolgt von einem Zeitraum von 7 Tagen (1
35 Woche) ohne Pflaster verwendet. Das heißt, dass das erfindungsgemäße Pflaster am Tag 1, 8 und 15 innerhalb eines Zyklus von 28 Tagen auf die Haut aufgebracht wird.

Bevorzugt wird das erste erfindungsgemäße Pflaster am ersten Tag der Menstruation verabreicht. Das zweite wird am Tag 8 gerechnet ab dem ersten Tag der Menstruation und das dritte am Tag 15 gerechnet ab dem ersten Tag der Menstruation auf die Haut aufgebracht.

- 5 Eine andere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, dass das Pflaster am ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften oder sechsten Tag nach Beginn der Menstruation verabreicht wird.

Das erfindungsgemäße Pflaster wird gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung über einen Zeitraum von 52 Wochen durch kontinuierliche Verabreichung
10 jeweils eines Pflasters für 7 Tage ohne einen pflasterfreien Zeitraum verabreicht. Das Pflaster wird beispielsweise am ersten Tag der Menstruation appliziert. Die weiteren Pflaster werden dann jeweils am Tag 8, 15, 22, 29, 36, 43 usw. aufgetragen. Gemäß der oben gemachten Ausführungen kann das Pflaster auch am ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften oder sechsten Tag nach Beginn der Menstruation verabreicht
15 werden. Dann erfolgt die Applikation des zweiten entsprechend Tag 8, 9, 10, 11, 12 oder 13 nach Beginn der Menstruation. Die Verabreichung der dritten und weiteren Pflaster erfolgt dann immer im Zeitabstand von 7 Tagen gerechnet von dem Auftrag des vorherigen Pflasters.

Anschließend an die 52 Wochen wird wiederum über einen Zeitraum von 7 Tagen kein
20 Pflaster gemäß Erfindung verabreicht.

Eine kontinuierliche Verabreichung des erfindungsgemäßen Pflasters kann ebenso über einen kürzeren Zeitraum, beispielsweise 11, 13 oder 26 Wochen plus anschließend jeweils 7 Tage ohne Pflaster erfolgen. Das heißt, die Verabreichung mehrerer Typen des erfindungsgemäßen Pflasters erfolgt über einen Zeitraum von

- 25 • 11 Wochen anschließend daran einen Zeitraum von 7 Tagen ohne Pflaster oder
• 13 Wochen anschließend daran einen Zeitraum von 7 Tagen ohne Pflaster oder
• 26 Wochen anschließend daran einen Zeitraum von 7 Tagen ohne Pflaster
30 oder
• 52 Wochen anschließend daran einen Zeitraum von 7 Tagen ohne Pflaster

Die oben genannten Verabreichungsvarianten erfolgen mit einem transdermalen therapeutischen System gemäß Erfindung, welches entweder Gestoden oder
35 Gestodenester allein oder in Kombination mit Ethinylestradiol enthält.

Weiterhin bezieht sich die Erfindung auf ein Kit enthaltend 1 bis 52, 1 bis 26, 1 bis 13 Pflaster gemäß Anspruch 11 zur Verwendung innerhalb eines Zeitraums von 52, 26 bzw. 13 Wochen plus 7 Tage ohne Pflaster.

5

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System mit 0.55 mg Ethinylestradiol und 2.1 mg Gestoden, die in einer einschichtigen Matrix enthaltend Polyisobutylen gelöst sind.

Diese Ausführungsform enthält ferner eine 4-6 µm dicke Polyesterfolie als
10 Trennschicht, eine weitere Kleberschicht mit dem UV-Absorber Tinosorb und eine 50-80 µm dicke Abdeckschicht aus Polyethylen (PE) (siehe Figur 1). Die wirkstoffhaltige Klebeschicht wird von einer silikonisierten oder fluorbeschichteten Polyester-Abziehfolie (Release Liner) begrenzt. Die bevorzugte Größe der genannten Ausführungsform beträgt 11 cm².

15 Im folgenden wird beispielhaft die Herstellung eines erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems beschrieben, ohne die Erfindung darauf zu beschränken.

Beispiel 1: Herstellung der Muster für Kristallisationsuntersuchungen

20

Die Herstellung der Muster für die Untersuchungen auf Kristallisation erfolgte nach 3 Verfahren:

- Standardverfahren: die wirkstoffhaltige Beschichtungslösung wurde auf die Abziehfolie ausgezogen und getrocknet. Nach dem Trocknen wurde die
25 Sperrschicht ggf. zusammen mit der weiteren UV-Absorber-haltigen Klebeschicht und der Abdeckschicht, auf die getrocknete Klebeschicht aufkaschiert.
- Invers-Coating: die wirkstoffhaltige Klebeschicht wurde auf die Trennschicht
30 ausgezogen und getrocknet. Im Anschluss wurde die Abziehfolie aufkaschiert.
- Umkaschierverfahren (Relaminating): Die wirkstoffhaltige Klebeschicht wurde auf den Release Liner FL 2000 100µm PET 1s (RT127) gemäß dem Standardverfahren aufgezogen und getrocknet. Nach dem Aufkaschieren der
35 Trennschicht wurde der Release Liner FL 2000 100µm PET 1s

(RT127)abgezogen und gegen den zu untersuchende Release Liner ausgetauscht.

5 Beispiel 2: Methoden zur Untersuchung der Muster auf Kristallisation

Optische Bewertung:

Einzelne Pflaster wurden visuell im Gegenlicht begutachtet.

Bewertungssystem für die Kristallisation nach optischer Begutachtung:

- 10 0 keine erkennbare Kristallisation
0,5 Anzeichen von Kristallisation (punktuell)
2 optisch erkennbare Kristallisation

Typischerweise können bei optischer Betrachtungen ab einer Kristallisation, die 0,5 % der Pflasterfläche umfasst, Anzeichen von Kristallisation detektiert werden. Ab einer
15 Kristallisation, die 2 % der Pflasterfläche umfasst, ist diese typischerweise auch optisch zweifelsfrei detektierbar.

Mikroskopie:

An einzelnen Mustern wurde die Kristallgröße in den Pflastern untersucht. Die
20 Kristallgröße wurde mit einem Mikroskop (Zeiss Axio Imager M1m, Objektiv: W-Pi 1x/23, Kamera: AxioCam MRc 60 N-C 1" 1.0x) ausgewertet.

Beispiel 3: Untersuchung der Eignung verschiedener Release Liner als Abziehfolie

25

Die Ergebnisse der Untersuchungen auf Kristallisation der hergestellten Muster auf den unterschiedlichen Release Liners sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Bewertung der Eignung des Release Liners nach optischer Begutachtung erfolgte durch Summenbildung der Einzelbewertungen gemäß folgender Kriterien:

- 30 0 Abziehfolie sehr geeignet, da alle untersuchten Muster kristallfrei
0-2 Abziehfolie geeignet, da nur in Einzelfällen Kristalle beobachtet (max. bei 1 der 3 untersuchten Herstellverfahren)
2,5-4 Abziehfolie eher ungeeignet, da überwiegend Kristallisation beobachtet (bei 2 der 3 untersuchten Herstellverfahren)

4,5-6 Abziehfolie absolut ungeeignet, da an allen untersuchten Mustern Kristallisation beobachtet (bei allen 3 Herstellverfahren).

5 Zur Beurteilung von hier nicht untersuchten Release Linern auf ihre Eignung werden analog zum hier beschriebenen Vorgehen unter Anwendung von mindestens zwei der oben beschriebenen Auftragsverfahren Pflaster hergestellt und dies auf Kristallisation untersucht.

Tabelle 1: Ergebnisse zur Untersuchung der Kristallisation von Gestoden und EE auf unterschiedlichen Release Linern

	Lagerzeit + Bedingung			12m 40°C/75%r.h.	6m 40°C/75%r.h.	6m 40°C/75%r.h.
	Folientyp	Hersteller	Beurteilung	Standard Process	Re- lami- nating	Invers coating
A	FL 2000 100µm PET 1s (RT127)	Loparex	4	2	2	n.a.
D	FL 2000 75µm PET 1s (78CC)	Loparex	2	0	0	2
E	FL 2000 75µm PET 1s (RT149)	Loparex	0,5	0	0,5	0
F	FL 2000 75µm PET 1s (RT404)	Loparex	2	0	0	2
G	Perlasic L75	Perlen	4	2	2	0
H	Perlasic LF75	Perlen	2	0	0	2
I	Scotchpak 9744	3M	0	0	0	n.t.
J	Scotchpak 9741	3M	0	0	0	0
K	P70b/PETP/b-75µ	Laufenberg	2,5	0	0,5	2
L	54b/PETP 75µ	Laufenberg	4,5	2	2	1/2
M	52bv/52bv-2/PETP 50µ	Laufenberg	6	2	2	2
N	Silphan S50 M030	Siliconature	2	n.t.	2	n.t.
O	Silflu 50 MD07	Siliconature	4	n.t.	2	2
P	Akrosil Release Liner	Akrosil	0	n.t.	0	n.t.
Q	490si	Adhesives Research	0	n.t.	0	0

Alle Release Liner mit einer Beurteilungszahl von maximal 2 sind grundsätzlich
5 geeignet zur Verwendung als Abziehfolie für die beschriebene Gestoden und
Ethinylestradiol enthaltende Pflasterformulierung. Dies sind insbesondere: FL 2000

75µm PET 1s (78CC), FL 2000 75µm PET 1s (RT149), FL 2000 75µm PET 1s(RT404), Perlasic LF75, Scotchpak 9744 und Scotchpak 9741, Silphan S50 M030, Akrosil Release Liner und 490si.

Perlasic LF75, Loparex 78CC und Scotchpack 9741 zeichnen sich besonders aus, da
5 die Fläche der genannten Release Liners unter den oben genannten Versuchsbedingungen kristallfrei war.

10

15

Figur 1 zeigt den Aufbau des Pflasters im Querschnitt:

- A Abdeckfolie (= Rückschicht),
- B Klebeschicht mit UV-Absorber,
- C Trennschicht,
- 5 D wirkstoffhaltige Klebeschicht,
- E silikonisierte oder fluorbeschichtete Abziehfolie (Release Liner)

10

15

20

Patentansprüche

1. Festes transdermales therapeutisches System mit mindestens einer einschichtigen Matrix, die ein mit Gestoden oder einen Gestodenester übersättigtes Matrixpolymer und/ oder Ethinylestradiol enthält, und einer direkt zur wirkstoffhaltigen Matrix benachbarten abziehbaren Schutzfolie, dadurch gekennzeichnet,
dass kein oder auf weniger als 2 % der Pflasterfläche nicht im Matrixpolymer gelöster Anteil an Gestoden oder Gestodenester in Form amorpher oder kristalliner Partikel mit einem mittleren Durchmesser von maximal 200µm an der Grenzfläche zwischen abziehbarer Schutzfolie und wirkstoffhaltiger Matrix oder in der wirkstoffhaltigen Klebematrix auskristallisiert und dass die Matrix frei von Löslichkeitsvermittlern, Kristallisationsinhibitoren und Dispersionsmitteln ist.
2. Festes transdermales therapeutisches System mit mindestens einer einschichtigen Matrix, die ein mit Gestoden oder einen Gestodenester übersättigtes Matrixpolymer und/ oder Ethinylestradiol enthält, und einer direkt zur wirkstoffhaltigen Matrix benachbarten abziehbaren Schutzfolie, dadurch gekennzeichnet,
dass die wirkstoffhaltige Matrix von einer silikonisierten oder fluorbeschichteten Polyester-Abziehfolie (Release Liner) begrenzt wird.
3. Festes transdermales therapeutisches System mit mindestens einer einschichtigen Matrix, die ein mit Gestoden oder einen Gestodenester übersättigtes Matrixpolymer und/ oder Ethinylestradiol enthält, und einer direkt zur wirkstoffhaltigen Matrix benachbarten abziehbaren Schutzfolie, dadurch gekennzeichnet,
dass als Schutzfolie FL 2000 75µm PET 1s (78CC), FL 2000 75µm PET 1s (RT149), FL 2000 75µm PET 1s (RT404), Perlasic LF75, Scotchpak 9744, Scotchpak 9741, Silphan S50 M030, Akrosil Release Liner, 490si Release Liner, Primeliner FL PET 2000 Type 78JR, Primeliner FL PET Type 78 GY oder Silex PET-Folie my silikonisiert verwendet wird.

4. Festes transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,
dass der Release Liner aus der Gruppe Perlasic LF75, Loparex 78CC, Scotchpack 9741, Primeliner FL PET 2000 Type 78JR, Primeliner FL PET Type 78 GY und Silex PET-Folie my silikonisiert ausgewählt ist.
- 5
5. Festes transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass kein oder auf weniger als 1 % der Pflasterfläche nicht im Matrixpolymer gelöster Anteil an Gestoden oder Gestodenester in Form amorpher oder
- 10
- kristalliner Partikel mit einem mittleren Durchmesser von maximal 100µm an der Grenzfläche zwischen abziehbarer Schutzfolie und wirkstoffhaltiger Matrix auskristallisiert oder in der wirkstoffhaltigen Matrix und dass die Matrix frei von Löslichkeitsvermittlern, Kristallisationsinhibitoren und Dispersionsmitteln ist.
- 15
6. Festes transdermales therapeutisches System gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Schichtenfolge am weitesten entfernt von der Haut beginnt mit einer Rückschicht, einer Klebeschicht, einer Trennschicht, der wirkstoffhaltigen
- 20
- Matrix und der abziehbaren Schutzfolie.
7. Festes transdermales therapeutisches System gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebeschicht einen UV-Absorber enthält.
- 25
8. Festes transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der UV-Absorber Tinosorb ist.
9. Festes transdermales therapeutisches System gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei Gestoden in einer Menge von 2.1 mg und Ethinylestradiol von 0.55 mg enthalten sind.
- 30
10. Festes transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 9 mit einer Größe von 11 cm².
- 35

11. Festes transdermales therapeutisches System (TTS) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das TTS ein Pflaster ist.

5

12. Festes transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 11 zur kontinuierlichen Anwendung über einen Zeitraum von 7 Tagen.

10

13. Kit enthaltend 1 bis 52, 1 bis 26, 1 bis 13 Pflaster wie in Anspruch 11 definiert zur kontinuierlichen Anwendung für einen Zeitraum von 52, 26 bzw. 13 Wochen jeweils plus 7 Tage ohne Pflaster.

15

Fig. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/065204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/70

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/058287 A2 (SCHERING AG [DE]; BRACHT STEFAN [DE]; DITTGEN MICHAEL [DE]; HUBER PETR) 30 June 2005 (2005-06-30) claims -----	1-13
X	EP 1 541 137 A2 (SCHERING AG [DE] BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 15 June 2005 (2005-06-15) paragraphs [0031] - [0032], [0046], [0108] - [0109]; claim 1 -----	1-13
X	WO 99/66908 A1 (ROTTAPHARM BV [NL]; SANTORO ANTONINO [IT]; ROVATI LUCIO C [IT]) 29 December 1999 (1999-12-29) claims 1-5 ----- -/-	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 2011

Date of mailing of the international search report

28/11/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giese, Hans-Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/065204

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/058247 A1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; BREITENBACH ARMIN [DE]) 15 July 2004 (2004-07-15) the whole document -----	1-13
X	WO 2010/042152 A2 (MYLAN TECHNOLOGIES INC [US]; TANG JIANSHENG [US]; DEVERICH JOSEPH M [U]) 15 April 2010 (2010-04-15) paragraph [0052]; claims -----	1-13
A	EP 0 285 563 A1 (CIBA GEIGY AG [CH]) 5 October 1988 (1988-10-05) claims -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/065204

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2005058287	A2	30-06-2005	AU	2004298930 A1		30-06-2005
			BR	PI0417530 A		13-03-2007
			CA	2549916 A1		30-06-2005
			CN	1913878 A		14-02-2007
			EA	200601089 A1		29-12-2006
			EC	SP066694 A		31-10-2006
			IL	176112 A		28-02-2011
			JP	2007513938 A		31-05-2007
			KR	20060128910 A		14-12-2006
			MX	PA06006682 A		11-08-2006
			NZ	548091 A		24-12-2009
			WO	2005058287 A2		30-06-2005

EP 1541137	A2	15-06-2005	AR	046762 A1		21-12-2005
			AT	457168 T		15-02-2010
			CN	101843603 A		29-09-2010
			CR	8465 A		06-06-2007
			DK	1541137 T3		26-04-2010
			EP	1541137 A2		15-06-2005
			EP	2138169 A2		30-12-2009
			ES	2340925 T3		11-06-2010
			HK	1074801 A1		20-05-2010
			HN	2004000526 A		01-02-2010
			HR	20100254 T1		30-06-2010
			PE	10352005 A1		08-02-2006
			PT	1541137 E		17-05-2010
			SI	1541137 T1		30-06-2010
			SV	2006001970 A		16-02-2006
			TW	I257299 B		01-07-2006

WO 9966908	A1	29-12-1999	AT	217793 T		15-06-2002
			AU	4775499 A		10-01-2000
			BR	9911411 A		23-10-2001
			CA	2333586 A1		29-12-1999
			CN	1306421 A		01-08-2001
			DE	19827732 A1		23-12-1999
			DK	1089722 T3		01-07-2002
			EP	1089722 A1		11-04-2001
			ES	2177295 T3		01-12-2002
			HU	0102785 A2		28-01-2002
			JP	2002518434 A		25-06-2002
			PL	345061 A1		19-11-2001
			PT	1089722 E		30-09-2002
			US	6440454 B1		27-08-2002
			WO	9966908 A1		29-12-1999

WO 2004058247	A1	15-07-2004	AT	363274 T		15-06-2007
			AU	2003294007 A1		22-07-2004
			BR	0311637 A		22-02-2005
			CA	2485656 A1		15-07-2004
			CN	1731995 A		08-02-2006
			DE	10261696 A1		15-07-2004
			DK	1490052 T3		01-10-2007
			EP	1490052 A1		29-12-2004
			ES	2285234 T3		16-11-2007
			HK	1088227 A1		18-02-2011
			IL	165131 A		16-06-2010
			JP	2006513195 A		20-04-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/065204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		KR 20050086373 A	30-08-2005	
		MX PA04012151 A	19-04-2005	
		PT 1490052 E	04-09-2007	
		RU 2340339 C2	10-12-2008	
		US 2005175678 A1	11-08-2005	
		US 2011165247 A1	07-07-2011	
		WO 2004058247 A1	15-07-2004	
		ZA 200408523 A	06-07-2005	

WO 2010042152	A2	15-04-2010	AU 2009302853 A1	15-04-2010
			CA 2739380 A1	15-04-2010
			EP 2349230 A2	03-08-2011
			US 2010086582 A1	08-04-2010
			WO 2010042152 A2	15-04-2010

EP 0285563	A1	05-10-1988	AT 393624 B	25-11-1991
			AU 612360 B2	11-07-1991
			AU 1532388 A	13-10-1988
			BE 1000696 A5	14-03-1989
			CA 1300021 C	05-05-1992
			CH 674618 A5	29-06-1990
			DE 3810896 A1	20-10-1988
			DE 3870504 D1	04-06-1992
			DK 179688 A	03-10-1988
			EP 0285563 A1	05-10-1988
			ES 2010745 A6	01-12-1989
			ES 2032221 T3	16-01-1993
			FR 2613233 A1	07-10-1988
			GB 2208147 A	08-03-1989
			GR 3005038 T3	24-05-1993
			GR 88100213 A	31-01-1989
			IE 61114 B1	05-10-1994
			IL 85847 A	25-05-1992
			IT 1219896 B	24-05-1990
			JP 1924855 C	25-04-1995
			JP 6051623 B	06-07-1994
			JP 63258817 A	26-10-1988
			LU 87184 A1	06-04-1989
			NL 8800836 A	01-11-1988
			NZ 224115 A	29-01-1990
			PH 24549 A	03-08-1990
			PT 87125 A	01-04-1988
			SE 8801185 A	01-10-1989
			US 4913905 A	03-04-1990
			US 5128124 A	07-07-1992
			ZA 8802326 A	03-10-1988

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K9/70

ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2005/058287 A2 (SCHERING AG [DE]; BRACHT STEFAN [DE]; DITTGEN MICHAEL [DE]; HUBER PETR) 30. Juni 2005 (2005-06-30) Ansprüche -----	1-13
X	EP 1 541 137 A2 (SCHERING AG [DE] BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 15. Juni 2005 (2005-06-15) Absätze [0031] - [0032], [0046], [0108] - [0109]; Anspruch 1 -----	1-13
X	WO 99/66908 A1 (ROTTAPHARM BV [NL]; SANTORO ANTONINO [IT]; ROVATI LUCIO C [IT]) 29. Dezember 1999 (1999-12-29) Ansprüche 1-5 ----- -/-	1-13



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" älteres 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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. November 2011

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/11/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Giese, Hans-Hermann

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/058247 A1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; BREITENBACH ARMIN [DE]) 15. Juli 2004 (2004-07-15) das ganze Dokument -----	1-13
X	WO 2010/042152 A2 (MYLAN TECHNOLOGIES INC [US]; TANG JIANSHENG [US]; DEVERICH JOSEPH M [U]) 15. April 2010 (2010-04-15) Absatz [0052]; Ansprüche -----	1-13
A	EP 0 285 563 A1 (CIBA GEIGY AG [CH]) 5. Oktober 1988 (1988-10-05) Ansprüche -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/065204

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2005058287	A2	30-06-2005	AU	2004298930 A1	30-06-2005
			BR	PI0417530 A	13-03-2007
			CA	2549916 A1	30-06-2005
			CN	1913878 A	14-02-2007
			EA	200601089 A1	29-12-2006
			EC	SP066694 A	31-10-2006
			IL	176112 A	28-02-2011
			JP	2007513938 A	31-05-2007
			KR	20060128910 A	14-12-2006
			MX	PA06006682 A	11-08-2006
			NZ	548091 A	24-12-2009
			WO	2005058287 A2	30-06-2005
EP 1541137	A2	15-06-2005	AR	046762 A1	21-12-2005
			AT	457168 T	15-02-2010
			CN	101843603 A	29-09-2010
			CR	8465 A	06-06-2007
			DK	1541137 T3	26-04-2010
			EP	1541137 A2	15-06-2005
			EP	2138169 A2	30-12-2009
			ES	2340925 T3	11-06-2010
			HK	1074801 A1	20-05-2010
			HN	2004000526 A	01-02-2010
			HR	20100254 T1	30-06-2010
			PE	10352005 A1	08-02-2006
			PT	1541137 E	17-05-2010
			SI	1541137 T1	30-06-2010
			SV	2006001970 A	16-02-2006
			TW	I257299 B	01-07-2006
WO 9966908	A1	29-12-1999	AT	217793 T	15-06-2002
			AU	4775499 A	10-01-2000
			BR	9911411 A	23-10-2001
			CA	2333586 A1	29-12-1999
			CN	1306421 A	01-08-2001
			DE	19827732 A1	23-12-1999
			DK	1089722 T3	01-07-2002
			EP	1089722 A1	11-04-2001
			ES	2177295 T3	01-12-2002
			HU	0102785 A2	28-01-2002
			JP	2002518434 A	25-06-2002
			PL	345061 A1	19-11-2001
			PT	1089722 E	30-09-2002
			US	6440454 B1	27-08-2002
			WO	9966908 A1	29-12-1999
WO 2004058247	A1	15-07-2004	AT	363274 T	15-06-2007
			AU	2003294007 A1	22-07-2004
			BR	0311637 A	22-02-2005
			CA	2485656 A1	15-07-2004
			CN	1731995 A	08-02-2006
			DE	10261696 A1	15-07-2004
			DK	1490052 T3	01-10-2007
			EP	1490052 A1	29-12-2004
			ES	2285234 T3	16-11-2007
			HK	1088227 A1	18-02-2011
			IL	165131 A	16-06-2010
			JP	2006513195 A	20-04-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/065204

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
		KR 20050086373 A	30-08-2005
		MX PA04012151 A	19-04-2005
		PT 1490052 E	04-09-2007
		RU 2340339 C2	10-12-2008
		US 2005175678 A1	11-08-2005
		US 2011165247 A1	07-07-2011
		WO 2004058247 A1	15-07-2004
		ZA 200408523 A	06-07-2005

WO 2010042152 A2	15-04-2010	AU 2009302853 A1	15-04-2010
		CA 2739380 A1	15-04-2010
		EP 2349230 A2	03-08-2011
		US 2010086582 A1	08-04-2010
		WO 2010042152 A2	15-04-2010

EP 0285563 A1	05-10-1988	AT 393624 B	25-11-1991
		AU 612360 B2	11-07-1991
		AU 1532388 A	13-10-1988
		BE 1000696 A5	14-03-1989
		CA 1300021 C	05-05-1992
		CH 674618 A5	29-06-1990
		DE 3810896 A1	20-10-1988
		DE 3870504 D1	04-06-1992
		DK 179688 A	03-10-1988
		EP 0285563 A1	05-10-1988
		ES 2010745 A6	01-12-1989
		ES 2032221 T3	16-01-1993
		FR 2613233 A1	07-10-1988
		GB 2208147 A	08-03-1989
		GR 3005038 T3	24-05-1993
		GR 88100213 A	31-01-1989
		IE 61114 B1	05-10-1994
		IL 85847 A	25-05-1992
		IT 1219896 B	24-05-1990
		JP 1924855 C	25-04-1995
		JP 6051623 B	06-07-1994
		JP 63258817 A	26-10-1988
		LU 87184 A1	06-04-1989
		NL 8800836 A	01-11-1988
		NZ 224115 A	29-01-1990
		PH 24549 A	03-08-1990
		PT 87125 A	01-04-1988
		SE 8801185 A	01-10-1989
		US 4913905 A	03-04-1990
		US 5128124 A	07-07-1992
		ZA 8802326 A	03-10-1988

SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS CON LÁMINA DE PROTECCIÓN
(RELEASE LINER) INHIBIDORA DE LA CRISTALIZACIÓN

La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, en especial sistemas terapéuticos transdérmicos, caracterizadas porque en la superficie límite entre la lámina de protección desprendible (Release Liner) y matriz con contenido de principios activos no recrystaliza ningún principio activo.

Los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) adoptan una posición especial entre los medicamentos que se aplican sobre la piel, ya que despliegan su acción no en, sino a través de la piel. Los sistemas terapéuticos transdérmicos suministran el principio activo desde un depósito a través de la piel a la circulación sanguínea, con lo cual no lo logra una acción local sino sistémica. La ventaja de los TTS es una acción duradera y un nivel de principio activo uniforme que es comparable a una infusión.

Los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) son parches de varias capas, cuyos principios activos esenciales son

- una capa de cobertura impermeable para agua, potenciadores de la penetración y principios activos,
- una matriz que contiene el adhesivo para la piel, eventualmente uno o varios potenciadores de la penetración y al menos un principio activo, así como
- una lámina de protección desprendible (Release Liner).

Para lograr los niveles deseados de principios activos en plasma sanguíneo, es necesario un alto flujo de principio activo a través de la piel que se permite por el uso de potenciadores de la permeación en sistemas transdérmicos o por altas concentraciones de principio activo disuelto en la matriz de sistemas terapéuticos transdérmicos.

En la literatura científica, se distingue a veces entre permeación (atravesamiento de la piel) y penetración (entrada en la piel). En otras publicaciones,

estos términos se utilizan también como sinónimos. Aquí se han de entender ambos términos como sinónimos en el sentido de que un principio activo sale de un sistema transdérmico y atraviesa la piel y penetra en la sangre. Rige algo análogo para los términos potenciador de la permeación y potenciador de la penetración.

El uso de potenciadores de la permeación o también potenciadores de la penetración, que reducen la función de barrera de la capa de piel superior, es conocido en especial en el caso de sistemas transdérmicos con contenido de hormonas como, por ejemplo, los parches, para la anticoncepción. Debido a la penetración en la piel pasiva limitada de las hormonas esteroideas como estrógenos y gestágenos, que están contenidos en tales parches anticonceptivos, se deben añadir en muchos casos potenciadores de la penetración (Sitruk-Ware, Transdermal application of steroid hormones for contraception, *J Steroid Biochem Molecul Biol*, Volume 53, p. 247–251). Como potenciadores de la penetración se usan, p.ej., ácidos grasos, alcoholes, PEG 400, tensioactivos o azonas. Otros grupos de sustancias que se usan como potenciadores de la penetración, son corrientes para el experto y aquí sólo se enumeran extractadamente como ejemplos (ver también Dittgen M., *Transdermale therapeutische Systeme*. En: Müller RH, Hildebrand GE, ed. *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen*. Stuttgart: Wiss Verl Ges. 81–104). Sulfóxidos (DMSO), alcoholes mono- y polivalentes (etanol), alcanos, ácidos grasos (ácido oleico), éteres (polietilenglicoles), ésteres, aminas y amidas (urea, pirrolidona y derivados), terpenos (limonenos), ciclodextrinas y tensioactivos.

Se conocen numerosos sistemas transdérmicos que contienen gestágenos y estrógenos en una capa adhesiva, así como adicionalmente potenciadores de la penetración (documentos WO 92/07590, WO 97/397443, WO 01/37770, US 5.512.292, US 5.376.377, WO 90/04397, US 6.521.250, US 5.904.931, DE 199 06 152, WO 02/45701).

Sin embargo, también se sabe que la adición de potenciadores de la

permeación puede cargar el organismo de una manera no deseada. A modo de ejemplo, se pueden producir irritaciones de la piel o reacciones alérgicas.

En el documento WO 2005/058287, se describe un sistema transdérmico con una capa con principios activos que contiene un bajo contenido de hormonas, en especial de gestodeno o bien éster de gestodeno y un portador compuesto por polímeros como poliisobutileno, polibuteno, poliisopreno, poliestireno, polímeros de bloque de estireno–isopreno–estireno, polímeros de bloque de estireno–butadieno–estireno y mezclas de ellos. La capa con principios activos tiene una solubilidad de gestodeno de no más del 3% en peso referido a la capa con contenido de principio activo. El contenido de gestodeno o éster de gestodeno en esta capa es de entre el 0,5 y el 3% en peso.

Se logran altas actividades termodinámicas de principios activos disueltos en la matriz de sistemas terapéuticos transdérmicos en especial por medio de los llamados sistemas sobresaturados, que permiten el flujo transdérmico elevado deseado de medicamentos (K. H. Ziller y H. H. Rupprecht, *Pharm. Ind.* **52**, N.º 8 (1990), 1017–1022).

Como sobresaturación se denomina un estado en el que la cantidad de medicamento disuelto en la matriz supera la solubilidad de saturación. La sobresaturación de matrices poliméricas de los parches representa un método sencillo para elevar la permeación de la piel sin alterar las propiedades de barrera del stratum corneum, porque el gradiente de la actividad termodinámica entre parche y sangre es, según la ley de difusión de Fick (ec. 1) la fuerza motriz de la permeación. Por debajo de la concentración de saturación, la permeación depende de forma lineal del grado de saturación (equivale a la concentración de principio activo) (Davis & Hadgraft 1991, Pellett et al. 1994 & 1997, Megrab et al. 1995, Hadgraft 1999, Schwarb et al. 1999, Raghavan et al. 2000, Iervolino et al. 2000 & 2001). Por encima de la concentración de saturación, la actividad termodinámica por lo general aumenta más que la

concentración nominal. Otra fuerza motriz para la permeación de medicamentos representa la afinidad del medicamento por la matriz polimérica y así la tendencia de abandonar el parche.

Los sistemas sobresaturados producidos son metaestables o inestables y tienden durante el almacenamiento a la cristalización (Stefano et al. 1997, Variankaval et al. 1999, Lipp et al. 1999, Kim & Choi 2002), a través de los cuales se puede modificar de forma negativa la absorción transdérmica del medicamento. Esta tendencia a la formación de cristales o bien el crecimiento de cristales se conoce, por ejemplo, en caso de suspensiones y soluciones sobresaturadas de hormonas esteroides (M. Kuhnert–Brandstätter et al., *Sci. Pharm.*, 35 (1967) 4, 287–297).

Este fenómeno también se da en soluciones sobresaturadas de sustancias de difícil disolución como, por ejemplo, gestodeno en mezclas adhesivas que contienen poliisobutileno.

En el caso del gestodeno, se observó que el principio activo recristaliza directamente en la superficie límite entre lámina de protección y matriz con contenido de principios activos sobre la lámina de protección.

Debido al proceso de cristalización, se desplaza la proporción de principio activo disuelto a principio activo cristalizado. Se sabe que eventualmente incluso la concentración de saturación del principio activo en el sistema puede quedar por debajo del límite (Jian–wei Yu et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy* 17, 1991, 1883 ff). Además, el crecimiento de los cristales lleva a la reducción de la superficie cristalina respecto del volumen de los cristales, con lo cual se reduce la velocidad de solución durante la aplicación.

Como esto lleva después de un almacenamiento prolongado a grandes oscilaciones no deseadas del contenido de principio activo en sistemas terapéuticos transdérmicos, se pretende evitar estos procesos de cristalización para poder aplicar la dosis terapéuticamente deseada de principio activo de modo continuo.

Desde hace tiempo se sabe que, por adición de inhibidores de la cristalización, queda disuelta en la matriz una alta proporción de principio activo también después de un almacenamiento prolongado (documentos WO 02/49622, WO 93/08795, WO 2006/066788).

Sin embargo, también se sabe que la adición de inhibidores de la cristalización también puede cargar el organismo de manera no deseada. Por ejemplo, se pueden producir irritaciones de la piel o reacciones alérgicas.

En el documento EP1490052, se describe otro enfoque para evitar sin adición de tales inhibidores la recristalización del principio activo, aquí rotigotina, de la matriz. En este caso, se introduce base de rotigotina en forma cristalina en una solución de un polímero de silicona, en heptano, tolueno o acetato de etilo, la mezcla se recubre en una lámina y el solvente se elimina por secado a 50 °C. Después de fundir los cristales de rotigotina sobre la matriz a una temperatura por encima del punto de fusión de rotigotina, el principio activo está presente en forma de partículas amorfas o gotitas finamente distribuidas en la matriz a base de silicona.

Este procedimiento es apropiado sólo para principios activos térmicamente estables. En el caso de principios activos térmicamente estables como, por ejemplo, las hormonas esteroideas, se producen por encima de la temperatura de fusión, a menudo reacciones como descomposición o transposiciones.

Todos estos sistemas terapéuticos transdérmicos conocidos del estado de la técnica presentan la desventaja de

- contener inhibidores de la cristalización (así un elevado porcentaje de principio activo también queda disuelto en la matriz después de un almacenamiento prolongado) o
- contienen potenciadores de la penetración (así también se logra por medio de un flujo de principio activo elevado a través de la piel el nivel de principio activo deseado en plasma sanguíneo).

Se sabe que estas adiciones recargan el organismo de forma adicional y llevan a reacciones colaterales no deseadas como irritaciones de la piel u otras reacciones alérgicas.

Por ello, es objeto de la presente invención superar la desventaja conocida del estado de la técnica de los sistemas terapéuticos transdérmicos convencionales, a saber, la recristalización de principio activo del sistema.

Este objeto se soluciona por medio de un sistema terapéutico transdérmico sólido que contiene una capa de soporte, al menos una matriz con contenido de principios activos y una lámina de protección desprendible. El sistema terapéutico transdérmico según la invención se caracteriza porque no recristaliza o recristaliza menos del 2%, con preferencia menos del 1% de la superficie del parche de proporción no disuelta en el polímero de matriz de gestodeno o éster de gestodeno en forma de partículas amorfas o cristalinas con un diámetro medio de máximo 200 μm , con preferencia de máximo 100 μm , con preferencia especial, de máximo 50 μm en la superficie límite entre lámina de protección desprendible y matriz con contenido de principios activos o en la matriz que contiene principios activos y porque la matriz está libre de diluyentes, inhibidores de la cristalización y dispersantes.

Estos cristales de principio activo son detectados de forma visual o con ayuda de microscopia de polarización.

El sistema terapéutico transdérmico según la invención presenta desde el lado opuesto a la piel el orden de capas de capa de soporte (= lámina de recubrimiento A), capa adhesiva (B), capa de separación (C) y, finalmente, una matriz con contenido de principios activos (D) de una o dos capas cuya superficie adhesiva está recubierta con una lámina de protección desprendible (Release Liner E) (ver la Figura 1).

Según la invención, el TTS no contiene o contiene hasta un máximo del 5% inhibidores de la cristalización (referido a la masa total de la matriz polimérica que contiene principio activo). Cuando se usan inhibidores de la cristalización, se emplean:

miristato de Isopropilo, dimetilisorbida, propilenglicol, Kollidon VA 64 (asequible de BASF).

De acuerdo con la presente invención, se trata preferentemente de un sistema terapéutico transdérmico con una matriz monocapa con contenido de principios activos.

En el caso del sistema terapéutico transdérmico según la invención, la matriz se describe autoadhesiva. Con preferencia, la matriz autoadhesiva no presenta ninguna membrana que controle la liberación de principio activo. Además, la matriz del sistema terapéutico transdérmico según la invención contiene polímeros que están seleccionados del grupo de poliisobutileno, polibuteno, poliacrilato, polidimetilsiloxano, polimerizado de bloque de estireno-isopreno o poliisopreno. En una forma de realización preferida, la matriz contiene poliisobutileno.

La matriz contiene al menos un principio activo que está seleccionado preferentemente del grupo de las hormonas esteroides.

Por hormonas esteroides se han de entender estrógenos, gestágenos, antiestrógenos, antigestágenos, andrógenos, antiandrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides.

Los principios activos preferidos en el sentido de la invención son gestágenos y/o estrógenos.

Los gestágenos preferidos son gestodeno y sus derivados como, por ejemplo, éster de gestodeno. Los estrógenos preferidos en el sentido de la presente invención son etinilestradiol, estradiol, éster de estradiol.

La matriz del sistema terapéutico transdérmico según la invención contiene uno o varios principios activos. Por ejemplo, contiene un gestágeno como gestodeno o un éster de gestodeno.

En otra forma de realización de la presente invención, la matriz contiene una combinación de estrógenos y gestágenos. A modo de ejemplo, la matriz del sistema terapéutico transdérmico según la invención contiene etinilestradiol y gestodeno o un

éster de gestodeno.

Los principios activos están contenidos en el sistema terapéutico transdérmico según la invención en la matriz que contiene principios activos en una concentración del 0–1,9% en peso respecto del peso de la matriz que contiene principios activos. Los –ámbitos preferidos son para gestodeno del 1–2%, con preferencia especial, del 1,9%; para etinilestradiol del 0–0,9%, con preferencia especial, del 0,5% referido al peso de la matriz que contiene principios activos. Con un tamaño de parche de 11 cm², un parche contiene típicamente 2,1 mg de gestodeno y 0,55 mg de EE.

la solubilidad de GSD y ésteres de GSD en la matriz con contenido de principios activos es de aproximadamente el 2%.

La matriz contiene el principio activo o los principios activos, preferentemente en forma disuelta y se usa en este caso típicamente con un peso de revestimiento de 50–100 mg/10 cm² (peso seco), con preferencia con un peso de revestimiento de 70–100 mg/10 cm² (peso seco).

En otra forma de realización del sistema terapéutico transdérmico según la invención, el parche contiene una capa de separación (C) y encima otra capa adhesiva (B), en la que hay al menos un absorbedor UV en una concentración del 0,5 al 10% (m/m), con preferencia del 1,0 al 5,0% (m/m), con preferencia especial, del 2,0 al 4,0% (m/m) en forma disuelta. La capa adhesiva que contiene absorbedores UV se usa aquí típicamente en un espesor de capa de 10–50 mg/10 cm², con preferencia con un peso de revestimiento de 20–40 mg/10 cm², con preferencia especial, con un peso de revestimiento de 30 mg/10 cm².

Los absorbedores UV conocidos son, por ejemplo, Tinosorb S y Tinuvin.

Los absorbedores UV usados con preferencia en el sistema terapéutico transdérmico según la invención son Tinosorb S y Tinuvin.

Se prefiere en especial Tinosorb.

Además, entre la capa adhesiva y la matriz que contiene principios activos más

opuesta a la superficie de la piel, hay contenida al menos una capa de separación que es impermeable al principio activo. Esto significa que la estructura del parche se ve en tal caso de la siguiente forma, para ser precisos, desde el lado más opuesto a la piel: lámina de recubrimiento, capa adhesiva eventualmente con absorbedor UV, capa de separación, matriz con contenido de principios activos y lámina desprendible (Release Liner). La capa de separación del sistema terapéutico transdérmico según la invención está compuesta por un polímero de barrera y presenta preferentemente un espesor de capa de 4 a 23 μm , con preferencia, de 4 a 10 μm .

Además, la capa de separación del sistema terapéutico transdérmico es impermeable para absorbedores UV. Como polímeros de barrera son apropiados tereftalato de polietileno, poliacrilonitrilo, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno o sus copolímeros o colaminados.

En una forma de realización especial de la invención, la capa de separación es impermeable a los absorbedores UV.

El uso de absorbedores UV permite preparar un parche incoloro que lleva en las usuarias a una aceptación particularmente alta del producto y, así, a una mejor compliance asociada.

Para la capa de soporte, se usan materiales que son impermeables o permeables al principio activo contenido.

Con preferencia según la invención, se usa una capa de soporte que es de material permeable al principio activo como, por ejemplo, polipropileno, polietileno o poliuretano.

Como capas de protección desprendible, son apropiadas todas las láminas que se utilizan usualmente en caso de sistemas terapéuticos transdérmicos. Estas láminas son, por ejemplo, siliconadas o están recubiertas con fluoropolímero.

A fin de reducir o evitar por completo el efecto de recristalización antes descrito, se usan según la invención láminas que comprenden los tipos de láminas FL 2000 75

μm PET 1s (78CC), FL 2000 75 μm PET 1s (RT149), FL 2000 75 μm PET 1s (RT404), Primeliner FL PET 2000 Tipo 78JR, Primeliner FL PET Tipo 78 GY (asequibles en cada caso de Loparex), Perlasic LF75 (asequible de Perlen Converting), Scotchpak 9744, Scotchpak 9742, Scotchpak 9741 (asequibles en cada caso de 3M Drug Delivery, Silphan S50 M030 (asequible de Siliconature), Akrosil Release Liner (asequible de Akrosil) o 490si (asequible de Adhesives Research), Silex PET-Folie my siliconado (asequible de Kalico Products). Estas láminas están compuestas por una lámina base originalmente no recubierta. La lámina base está compuesta, por ejemplo, por tereftalato de polietileno (PET) o polipropileno (PP). Esta lámina base está provista después de la fabricación por los fabricantes de láminas con un revestimiento de silicona o fluoropolímero.

Release Liner preferidos son Perlasic LF75, Loparex 78CC, Scotchpack 9741, Primeliner FL PET 2000 Tipo 78JR, Primeliner FL PET Tipo 78 GY y Silex PET-Folie my siliconado. Se prefieren en especial Primeliner FL PET 2000 Tipo 78JR, Primeliner FL PET Tipo 78 GY y Silex PET-Folie my siliconado.

La capa medicamentosa que limita con la lámina de protección tiene preferentemente un espesor de 100 – 150 μm . El suministro de los principios activos se realiza preferentemente sobre una superficie de 5 a 20 cm^2 , con preferencia, de 7–15, con preferencia especial, de 10–12 cm^2 .

El sistema terapéutico transdérmico según la invención es preferentemente un parche. Estos parches se usan, por ejemplo, para la anticoncepción en las mujeres y contienen un gestágeno, por ejemplo, gestodeno, en una cantidad de 0,5–3 mg, con preferencia 1–2,5 mg, con preferencia especial, 2,1 mg mayormente en combinación con un estrógeno, por ejemplo, etinilestradiol en una cantidad de 0,3–0,9 mg, con preferencia 0,4–0,6 mg, con preferencia especial, 0,55 mg. Además, se usan parches, que contienen hormonas como estrógenos y/o gestágenos, para la terapia de reemplazo hormonal y contienen un estrógeno, por ejemplo, estradiol en una cantidad

de 1–8, con preferencia, 2 – 7,6 mg como, por ejemplo, en el producto comercial Climara®, o estradiol 2–5 mg en combinación con un gestágeno, por ejemplo, levonorgestrel 1–3 mg como, por ejemplo, en el producto comercial Climara Pro®. También es usual el uso de parches con contenido de hormonas para indicaciones oncológicas como, por ejemplo, sustitución de estradiol, en el tratamiento de carcinomas de mama (cantidad 0,025 – 8 mg, 0,05 – 4 mg, 0,1 – 2 mg).

El sistema terapéutico transdérmico según la invención se usa preferentemente para la anticoncepción.

Para la anticoncepción, se usa según la invención un sistema terapéutico transdérmico que contiene una hormona esteroide, preferentemente gestodeno o un éster de gestodeno o una combinación de gestodeno con estrógenos, con preferencia con etinilestradiol.

Los tamaños usuales de parches anticonceptivos son de 5 a 20 cm².

Se prefiere en el sentido de la invención un parche con un tamaño de 7–15, con preferencia especial, de 10–12 cm².

Para la anticoncepción, se usa el sistema terapéutico transdérmico según la invención durante 7 días (1 semana).

El parche según la invención se usa repetidamente durante un período de 7 días en un ciclo de 21 días (3 semanas) seguido por un período de 7 días (1 semana) sin parche. Esto significa que el parche según la invención se aplica el día 1, 8 y 15 dentro de un ciclo de 28 días sobre la piel. Con preferencia, el primer parche según la invención se usa el primer día de la menstruación. El segundo se aplica el día 8 calculado a partir del primer día de la menstruación y el tercero se aplica el día 15 calculado a partir del primer día de la menstruación sobre la piel.

Otra forma de realización de la invención consiste en administrar el parche el primero, segundo, tercer, cuarto, quinto o sexto día después de iniciada la menstruación.

El parche según la invención se administra de acuerdo con otra forma de realización de la invención durante un período de 52 semanas por administración continua de un parche durante 7 días sin un período libre de parche. El parche se aplica, por ejemplo, el primer día de la menstruación. Los demás parches se aplican el día 8, 15, 22, 29, 36, 43, etc. De acuerdo con las formas de realización anteriores, el parche también se puede administrar el primero, segundo, tercer, cuarto, quinto o sexto día después de iniciada la menstruación. Luego sigue la aplicación correspondiente al día 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 después de iniciada la menstruación. La administración del tercer parche y posteriores se realiza entonces siempre en un intervalo de 7 días calculado desde la aplicación del parche anterior.

Después de las 52 semanas, no se administra, a su vez, durante un período de 7 días, ningún parche según la invención.

Una administración continua del parche según la invención también se puede realizar durante un período más corto, por ejemplo, 11, 13 ó 26 semanas más luego 7 días sin parche. Es decir, la administración de varios tipos de parche según la invención se realiza durante un período de

- 11 semanas más luego un período de 7 días sin parche o
- 13 semanas más luego un período de 7 días sin parche o
- 26 semanas más luego un período de 7 días sin parche o
- 52 semanas más luego un período de 7 días sin parche.

Las variantes de administración antes mencionadas se realizan con un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención, que contiene gestodeno o éster de gestodeno solo o en combinación con etinilestradiol.

Además, la invención se refiere a un kit que contiene 1 a 52, 1 a 26, 1 a 13 parches de acuerdo con la reivindicación 11 para usar dentro de un período de 52, 26 o bien 13 semanas más 7 días sin parche.

Una forma de realización de particular preferencia de la invención se refiere a

un sistema terapéutico transdérmico con 0,55 mg de etinilestradiol y 2,1 mg de gestodeno, que son solubles en una matriz monocapa que contiene poliisobutileno.

Esta forma de realización contiene, además, una lámina de poliéster de 4–6 μm de espesor como capa de separación, otra capa adhesiva con el absorbedor UV Tinosorb y una capa de recubrimiento de 50–80 μm de espesor de polietileno (PE) (ver la Figura 1). La capa adhesiva con principio activo está limitada por una lámina desprendible siliconada o recubierta con flúor (Release Liner). El tamaño preferido de la forma de realización mencionada es de 11 cm^2 .

A continuación, se describe a modo de ejemplo la preparación de un sistema terapéutico transdérmico según la invención, sin limitar la invención a él.

Ejemplo 1: Preparación de los modelos para ensayos de cristalización

La preparación de los modelos para los ensayos de cristalización se realizó según 3 procedimientos:

- Procedimiento estándar: la solución de revestimiento que contiene principio activo se estiró sobre la lámina desprendible y se secó. Después de secar, se laminó la capa de bloqueo eventualmente junto con otra capa adhesiva que contiene absorbedor UV y la capa de revestimiento sobre la capa adhesiva seca.
- Invers-Coating: la capa adhesiva con principio activo se estiró sobre la capa de separación y se secó. Luego se laminó la lámina desprendible.
- Procedimiento de relaminación (Relaminating): La capa adhesiva con principio activo se estiró sobre el Release Liner FL 2000 100 μm PET 1s (RT127) de acuerdo con el procedimiento estándar y se secó. Después de la laminación de la capa de separación, se extrajo el Release Liner FL 2000 100 μm PET 1s (RT127) y se intercambió por el Release Liner por ensayar.

Ejemplo 2: Métodos para ensayar los modelos respecto de la cristalización

Evaluación óptica:

Se examinaron parches individuales de forma visual a contraluz.

Sistema de evaluación para la cristalización según la examinación óptica:

- 0 ninguna cristalización reconocible
- 0,5 signos de cristalización (puntual)
- 2 cristalización ópticamente reconocible

Típicamente, en las observaciones ópticas a partir de una cristalización que comprende el 0,5% de la superficie del parche pueden detectarse signos de cristalización. A partir de una cristalización que comprende el 2% de la superficie del parche, típicamente también es detectable de forma óptica sin duda alguna.

Microscopia:

Se ensayó el tamaño de los cristales en distintas muestras en los parches. El tamaño de los cristales se evaluó con un microscopio (Zeiss Axio Imager M1m, objetivo: W-Pi 1x/23, cámara: AxioCam MRc 60 N-C 1" 1,0x).

Ejemplo 3: Ensayo de la idoneidad de distintos Release Liner como lámina desprendible

Los resultados de los ensayos de cristalización de cada una de las muestras preparadas en los distintos Release Liners se resumen en la tabla 1.

La evaluación de la idoneidad del Release Liner después de la examinación óptica se realizó por suma de cada una de las evaluaciones según los siguientes criterios:

- 0 lámina desprendible muy apropiada, ya que todas las muestras están libres de cristales
- 0-2 lámina desprendible apropiada, ya que sólo se observan cristales en casos aislados (máx. en 1 de los 3 procedimientos de preparación ensayados)
- 2,5-4 lámina desprendible más bien inapropiada, ya que se observó preponderantemente una cristalización (en 2 de los 3 procedimiento de preparación ensayados)
- 4,5-6 lámina desprendible absolutamente inapropiada, ya que en todas las muestras

ensayadas se observó una cristalización (en los 3 procedimientos de preparación).

Para evaluar los Release Liners aquí no evaluados en cuanto a su idoneidad, se prepararon parches análogamente a los procedimientos aquí descritos usando al menos dos de los procedimientos de aplicación antes descritos y se evaluó la cristalización.

Tabla 1: Resultados del ensayo de la cristalización de gestodeno y EE en distintos Release Liners

	Tiempo de almacenamiento + condición			12 m 40 °C/ 75% r.h.	6 m 40 °C/ 75% r.h.	6 m 40 °C/ 75% r.h.
	Tipo de lámina	Fabricante	Evaluación	Proceso estándar	Relami-nación	Invers coating
A	FL 2000 100 µm PET 1s (RT127)	Loparex	4	2	2	n.a.
D	FL 2000 75 µm PET 1s (78CC)	Loparex	2	0	0	2
E	FL 2000 75 µm PET 1s (RT149)	Loparex	0,5	0	0,5	0
F	FL 2000 75 µm PET 1s (RT404)	Loparex	2	0	0	2
G	Perlasic L75	Perlen	4	2	2	0
H	Perlasic LF75	Perlen	2	0	0	2
I	Scotchpak 9744	3M	0	0	0	n.t.
J	Scotchpak 9741	3M	0	0	0	0

K	P70b/PETP/b-75 µ	Laufenberg	2,5	0	0,5	2
L	54b/PETP 75 µ	Laufenberg	4,5	2	2	1/2
M	52bv/52bv-2/PETP 50 µ	Laufenberg	6	2	2	2
N	Silphan S50 M030	Siliconature	2	n.t.	2	n.t
O	Silflu 50 MD07	Siliconature	4	n.t.	2	2
P	Akrosil Release Liner	Akrosil	0	n.t.	0	n.t
Q	490si	Adhesives Research	0	n.t.	0	0

Todos los Release Liners con un número de evaluación de máximo 2 son básicamente apropiados para usar como lámina desprendible para la formulación en parche con contenido de gestodeno y etinilestradiol descrita. Son en especial: FL 2000 75 µm PET 1s (78CC), FL 2000 75 µm PET 1s (RT149), FL 2000 75 µm PET 1s (RT404), Perlasic LF75, Scotchpak 9744 y Scotchpak 9741, Silphan S50 M030, Akrosil Release Liner y 490si.

Se destacan en especial Perlasic LF75, Loparex 78CC y Scotchpack 9741, ya que la superficie de los Release Liners mencionados estaba libre de cristales en las condiciones de ensayo antes mencionadas.

La Figura 1 muestra la estructura del parche en sección transversal:

A lámina de recubrimiento (= capa de soporte),

B capa adhesiva con absorbedor UV,

C capa de separación,

D capa adhesiva con contenido de principio activo,

E lámina desprendible siliconada o recubierta con flúor (Release Liner)

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico sólido con al menos una matriz monocapa, que contiene un polímero de matriz sobresaturado con gestodeno o un éster de gestodeno y/o etinilestradiol, y una lámina de protección desprendible directamente adyacente a la matriz que contiene principio activo, **caracterizado** porque no recristaliza o recristaliza menos del 2% de la superficie del parche de proporción no disuelta en el polímero de matriz de gestodeno o éster de gestodeno en forma de partículas amorfas o cristalinas con un diámetro medio de máximo 200 µm en la superficie límite entre lámina de protección desprendible y matriz con contenido de principios activos o en la matriz adhesiva que contiene principios activos y porque la matriz está libre de diluyentes, inhibidores de la cristalización y dispersantes.

2. Sistema terapéutico transdérmico sólido con al menos una matriz monocapa, que contiene un polímero de matriz sobresaturado con gestodeno o un éster de gestodeno y/o etinilestradiol, y una lámina de protección desprendible directamente adyacente a la matriz que contiene principio activo, **caracterizado** porque la matriz con contenido de principios activos es limitada por una lámina desprendible siliconada o recubierta con flúor (Release Liner).

3. Sistema terapéutico transdérmico sólido con al menos una matriz monocapa, que contiene un polímero de matriz sobresaturado con gestodeno o un éster de gestodeno y/o etinilestradiol, y una lámina de protección desprendible directamente adyacente a la matriz que contiene principio activo, **caracterizado** porque como lámina de protección se usan FL 2000 75 µm PET 1s (78CC), FL 2000 75 µm PET 1s (RT149), FL 2000 75 µm PET 1s (RT404), Perlasic LF75, Scotchpak 9744, Scotchpak 9741, Silphan S50 M030, Akrosil Release Liner, 490si Release Liner, Primeliner FL PET 2000 Tipo 78JR, Primeliner FL PET Tipo 78 GY o lámina siliconada Sylex PET my.

4. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con la

reivindicación 3, **caracterizado** porque el Release Liner está seleccionado del grupo de Perlasic LF75, Loparex 78CC, Scotchpack 9741, Primeliner FL PET 2000 Tipo 78JR, Primeliner FL PET Tipo 78 GY y Silex PET–Folie my siliconada.

5. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque no recristaliza ninguna proporción o recristaliza menos del 1% de la superficie del parche de proporción no disuelta en el polímero de matriz de gestodeno o éster de gestodeno en forma de partículas amorfas o cristalinas con un diámetro medio de máximo 100 µm en la superficie límite entre lámina de protección desprendible y matriz con contenido de principios activos o en la matriz que contiene principios activos y porque la matriz está libre de diluyentes, inhibidores de la cristalización y dispersantes.

6. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el orden de las capas más alejadas de la piel comienza con una capa de soporte, una capa adhesiva, una capa de separación, la matriz que contiene principios activos y la lámina de protección desprendible.

7. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la capa adhesiva contiene un absorbedor UV.

8. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque el absorbedor UV es Tinosorb.

9. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde el gestodeno está contenido en una cantidad de 2,1 mg y el etinilestradiol está contenido en una cantidad de 0,55 mg.

10. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con la reivindicación 9 con un tamaño de 11 cm².

11. Sistema terapéutico transdérmico sólido (TTS) de acuerdo con una de

las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el TTS es un parche.

12. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con la reivindicación 11 para la aplicación continua durante un período de 7 días.

13. Kit que contiene 1 a 52, 1 a 26, 1 a 13 parches tal como se define en la reivindicación 11 para la aplicación continua durante un período de 52, 26 ó 13 semanas, en cada caso más 7 días sin parche.

SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS CON LÁMINA DE PROTECCIÓN
(RELEASE LINER) INHIBIDORA DE LA CRISTALIZACIÓN

RESUMEN

La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, en especial a sistemas terapéuticos transdérmicos, caracterizados porque en la superficie límite entre la lámina de protección desprendible (Release Liner) y la matriz con contenido de principios activos no recristaliza ningún principio activo. En el caso del principio activo, se trata de gestodeno o de un éster de gestodeno en el polímero de matriz sobresaturado y/o de etinilestradiol. La matriz está libre de solubilizantes, inhibidores de la cristalización y dispersantes.

(12) PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL BAJO PCT

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
15 de marzo de 2012 (15.03.2012)



(10) Número de publicación internacional
WO 2012/031985 A1

(51) Clasificación internacional de Patentes:

A61K 9/70 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/EP2011/065204

(22) Fecha de la presentación internacional

2 de septiembre de 2011 (02.09.2011)

(25) Idioma de la presentación:

alemán

(26) Idioma de la publicación:

alemán

(30) Datos de la prioridad

10 2010 040 299.0

6 de septiembre de 2010

(06.09.2010) DE

(71) Solicitante (para todos los estados con excepción de US)

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

[DE/DE];Müllerstrasse 178,13353 Berlin, (DE)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes: (para US únicamente)

BRACHT, Stefan [DE/DE]; Staerkstr. 29, 16548 Glienicke-Nordbahn, (DE). **TEREBESI, Ildiko** [DE/DE];

Reichensteiner Weg 5, 14195 Berlin, (DE). **LANGGUTH, Thomas** [DE/DE]; Am Goethepark 2B, 07751 Jena (DE).

(74) Representante: **BAYER PHARMA**

AKTIENGESELLSCHAFT, Law and Patents, Patents & Licensing; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados: (en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible):

Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título: SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS CON LÁMINA DE PROTECCIÓN (RELEASE LINER) INHIBIDORA DE LA CRISTALIZACIÓN

(57) Resumen: La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, en especial a sistemas terapéuticos transdérmicos, caracterizados porque en la superficie límite entre la lámina de protección desprendible (Release Liner) y la matriz con contenido de principios activos no recristaliza ningún principio activo. En el caso del principio activo, se trata de gestodeno o de un éster de gestodeno en el polímero de matriz sobresaturado y/o de etinilestradiol. La matriz está libre de solubilizantes, inhibidores de la cristalización y dispersantes.

FIGURA 1



ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 01 October 2012 (01.10.2012)
Applicant's or agent's file reference 53752-WO
International application No. PCT/EP2011/065204

To:
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH Creative Campus Monheim Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim ALLEMAGNE

IMPORTANT NOTIFICATION
International filing date (day/month/year) 02 September 2011 (02.09.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13353 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The common representative has also changed, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nissen Diana e-mail diana.nissen@wipo.int Telephone No. +4122 338 8054
---	--

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/CVTG2EM69ZWYZ11

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

ADELANTO POR E_MAIL

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY
GMBH**
Creative Campus Monheim
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año): <i>01 de octubre de 2012 (01.10.2012)</i>	
Referencia del solicitante o del agente: <i>53752-WO</i>	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: <i>PCT/EP 2011/065204</i>	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): <i>02 de septiembre de 2011 (02.09.2011)</i>

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a: ☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común		
Nombre y dirección: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT <i>Müllerstrasse 178</i> <i>13353 Berlín</i> ALEMANIA	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
Teléfono N°: 		
Facsímil N°: 		
Dirección de E-mail: 		
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a: ☒ la persona ☐ el nombre ☐ el domicilio ☐ la nacionalidad ☐ la residencia		
Nombre y dirección: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH <i>Alfred-Nobel-Straße 10</i> <i>40789 Monheim</i> ALEMANIA	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
Teléfono N°: 		
Facsímil N°: 		
Dirección de E-mail: 		
☐ Se autoriza notificar por E-mail		
3. Otras observaciones, si son necesarias: <i>El representante común también ha cambiado, como lo indica el campo de la dirección en el encabezamiento de este formulario</i>		
4. Se envía una copia de esta notificación a: ☒ la Oficina receptora ☐ el Organismo de Búsqueda Internacional ☐ el Organismo especificado para búsquedas suplementarias ☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional ☒ las Oficinas designadas concernientes ☐ las Oficinas seleccionadas concernientes ☐ otros:		

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza Facsímil N°: +41 22 338 82 70 Formulario PCT/IB/306 (enero 2009)	Funcionario autorizado: Nissen Diana e-mail: <i>diana.nissen@wipo.int</i> Teléfono N°: <i>+41 22 338 8054</i>
--	---

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Müller Strasse 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 24 November 2011 (24.11.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 53752-WO	
International application No. PCT/EP2011/065204	International filing date (day/month/year) 02 September 2011 (02.09.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address LANGGUTH, Thomas Am Goethepark 2B 07751 Jena Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 has been added as applicant for US only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☒ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Tolu Catherine e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	---

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/GHC5U52JPZWNQ0

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

ADELANTO POR E_MAIL

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:

**BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents abd Licensing
Müllerstrasse 178
13353 Berlín
ALEMANIA**

Fecha de envío (día/mes/año): <i>24 de noviembre de 2012 (24.11.2012)</i>	
Referencia del solicitante o del agente: <i>53752-WO</i>	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: <i>PCT/EP 2011/065204</i>	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): <i>02 de septiembre de 2011 (02.09.2011)</i>

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:		
☒ el solicitante	☒ el inventor	☐ el agente
		☐ el representante común
Nombre y dirección:	País de Nacionalidad	País de Residencia
	Teléfono N°:	
	Facsímil N°:	
	Dirección de E-mail	
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:		
☒ la persona	☐ el nombre	☐ el domicilio
☐ la nacionalidad	☐ la residencia	
Nombre y dirección:	País de Nacionalidad <i>DE</i>	País de Residencia <i>DE</i>
<i>LANGGUTH, Thomas, Am Goethepark 2B 07751 Jena ALEMANIA</i>	Teléfono N°:	
	Facsímil N°:	
	Dirección de E-mail	
	☐ Se autoriza notificar por E-mail	
3. Otras observaciones, si son necesarias: <i>La persona identificada en el campo 2 ha sido agregada como solicitante solo para US y como inventor en todos los estados designados.</i>		
4. Se envía una copia de esta notificación a:		
☒ la Oficina receptora	☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional	
☒ el Organismo de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas designadas concernientes	
☐ el Organismo especificado para búsquedas suplementarias	☐ las Oficinas seleccionadas concernientes	
	☐ otros:	

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: <i>Tolu Catherine</i> e-mail: <i>pt05@pct@wipo.int</i> Teléfono N°: <i>+41 22 338 74 05</i>
---	--

Facsímil N°: +41 22 338 89-75

Formulario PCT/IB/306 (enero 2009)

I/GHC5D52JPZWNQ

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

TRANSLATION
PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Applicant's or agent's file reference 53752-WO		Date of mailing (day/month/year)	See form PCT/ISA/210
		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/EP2011/065204	International filing date (day/month/year) 02.09.2011	Priority date (day/month/year) 06.09.2010	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/70			
Applicant BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH			

1. This opinion contains indications relating to the following items:	
☒	Box No. I Basis of the opinion
☐	Box No. II Priority
☐	Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV Lack of unity of invention
☒	Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI Certain documents cited
☒	Box No. VII Certain defects in the international application
☒	Box No. VIII Certain observations on the international application
2. FURTHER ACTION	
If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered. If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later. For further options, see Form PCT/ISA/220.	
3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.	

Name and mailing address of the ISA/EP	Date of completion of this opinion	Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/EP2011/065204

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in electronic form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2011/065204

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement		
1. Statement			
Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-13	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-13	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
2. Citations and explanations:			
Reference is made to the following documents: D1 WO 2005/058287 A2 (SCHERING AG [DE]; BRACHT STEFAN [DE]; DITTGEN MICHAEL [DE]; HUBER PETR) 30 June 2005 (2005-06-30) D2 EP 1 541 137 A2 (SCHERING AG [DE] BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 15 June 2005 (2005-06-15) D3 WO 99/66908 A1 (ROTTAPHARM BV [NL]; SANTORO ANTONINO [IT]; ROVATI LUCIO C [IT]) 29 December 1999 (1999-12-29) D4 WO 2004/058247 A1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; BREITENBACH ARMIN [DE]) 15 July 2004 (2004-07-15) D5 WO 2010/042152 A2 (MYLAN TECHNOLOGIES INC [US]; TANG JIANSHENG [US]; DEVERICH JOSEPH M [U]) 15 April 2010 (2010-04-15)			

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

Patentability (PCT Article 34(4)(a) and PCT Rule
67.1(iv))

- 1 Claim 12 is unclear as regards the claimed scope of protection since in the present version it describes an intended use: "for ... use over a period ...". The applicant possibly intended to claim a (second) medical use of the system which, on the one hand, is considered by this Authority to be covered by PCT rule 39.1(iv)/67.1(iv) and, on the other hand, has no medical indication (PCT Article 6).
- 2 Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not allow claims, the subject matter of which is directed to the medical use of a compound; it may, however, allow claims which are directed to a known compound for the first or further medical use. The examination as to novelty and inventive step of these claims is carried out in relation to the supposed effect of the compound and/or composition.

Novelty (PCT Article 33(2))

The application fails to comply with the requirements of PCT Article 33(1) since claims 1-13 do not appear to be novel (PCT Article 33(2)).

- 3 The present claim 1 of the present application defines a solid transdermal therapeutic system

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2011/065204

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
	with at least a single-layer matrix which contains a matrix polymer supersaturated with gestodene or a gestodene ester and/or ethynyl estradiol, and a removable protective film directly adjacent to the active-ingredient-containing matrix, characterized in that the matrix is free from solubilizers, crystallization inhibitors and dispersants.
4	The half-sentence "that no or to less than 2% of the plaster surface of the fraction of gestodene or gestodene ester not dissolved in the matrix polymer crystallizes out in the form of amorphous or crystalline particles with an average diameter of at most 200[micro]m at the interface between removable protective film and active-ingredient-containing matrix or in the active-ingredient-containing adhesive matrix" is considered to be a result to be achieved of the system/matrix. For this reason, the wording is unclear under PCT Article 6 (see also Guidelines 5.35).
5	Document D1 (see citations in the search report) discloses TTS systems with a removable protective layer and a preparation comprising a layer containing the active ingredient with gestodenes or esters thereof and with a polymer selected from polyisobutylene, polybutene, polyisoprene. The active ingredient layer contains less than 0.5% dimethylisosorbide. Dimethylisosorbide is mentioned in the description as being preferably absent. However, in a first approximation, it can be assumed that a value of less than 0.5% is

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/EP2011/065204

Box No. V

Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

synonymous with absent. Consequently, D1 anticipates claim 1 (PCT Article 33(2)).

6 Document D2 discloses (see citations in the search report) a kit and plaster which have a back layer with a removable protective layer and inbetween a reservoir layer containing the active ingredient. The protective layer is e.g. a release liner FL2000 75 μ m PET 1S from Loparex. The active ingredient is gestodene or an ester and additionally estrogen such as e.g. ethynyl estradiol. The matrix material is polyisobutylene, polybutene or polyisoprene. D2 reveals expressly dimethylisobutylidene as less than 0.5% and permeation improver with less than 2%. However, in a first approximation, it can be assumed that a value of less than 0.5% or 2% is synonymous with absent. Consequently, D2 anticipates claim 1 and 13 (PCT Article 33(2)).

7 Document D3 (see citations in the search report) discloses a plaster containing a matrix with estradiol and a removable protective layer (polyester film coated with a fluoropolymer). D3 makes it clear that no permeation improver is present.

8 D4 and D5 (see citations in the search report) do not disclose gestodene or ethynyl estradiol.

9 The use according to claim 12 is disclosed in D2 and D3 and is not novel (see citations in the

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

search report).

Inventive step (PCT Article 33(3))

If novelty has been achieved through convincing arguments in view of the above arguments, the following should be taken into consideration:

The application fails to comply with the requirements of PCT Article 33(1) since the present invention as defined in the claims does not appear to be inventive (PCT Article 33(3)).

10 The problem addressed by the present invention can be considered that of providing pharmaceutical compositions which are free from permeation enhancers in order to avoid burdens for the organism such as e.g. skin irritations or allergic reactions (see page 2, lines 24-26).

11 The present application solves the problem in that a matrix, known per se, with polymers and active ingredients for a TTS is now free from solubilizers, crystallization inhibitors and dispersants (see claim 1).

12 The solution given above does not constitute the solution to the problem addressed since, strictly speaking, permeation enhancers are not equivalent to solubilizers, crystallization inhibitors and dispersants, although a person skilled in the art is aware that different chemical substances can

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/EP2011/065204

Box No. V

Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

assume several functions.

13 D4 (see citations in the search report) discloses pharmaceutical TTS which make do with the fewest possible pharmaceutical additives and, in so doing, can dispense with permeation enhancers, solubilizers, crystallization inhibitors and dispersants. Although it is asserted that D4 can only be applied to thermostable active ingredients, the proposed solution can be applied to all types of active ingredients. Neither the description nor the examples of the application reveal any technical advantage or surprising effect for supporting the inventive step. Consequently, the claims do not appear to be inventive (PCT Article 33(3)).

14 D5 (see citations in the search report) reveals to a person skilled in the art the teaching that the protective layer or backing layer has a decisive influence on the suppression of crystal formation. Such layers help to conserve the amorphous states of the active ingredient in the matrix and prevent the formation of crystals. Consequently, a person skilled in the art now knows that he has to provide the known active ingredient matrices with a suitable film in order to be able to dispense entirely with crystallization inhibitors. The present application therefore appears to be able to be deduced from D5 (PCT Article 33(3)).

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/EP2011/065204

Box No. VII **Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite the relevant documents or indicate the relevant prior art disclosed therein.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/EP2011/065204

Box No. VIII **Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

- 15 Claim 1 defines “free” whereas the description on page 6, lines 1-3, permits crystallization inhibitors. The claim is unclear and does not meet the requirement of PCT Article 6 in conjunction with PCT Rule 6.3(b) that each independent claim must contain all the technical features essential to the definition of the invention.
- 16 It is clear from the description, especially the examples, that not every removable protective film is suitable for successfully reworking the invention. The selection of the film and features thereof are not found in claim 1 although, pursuant to PCT Article 6, the independent claim must contain all essential features.
- 17 The term used in claims 3 and 4 (see also the corresponding passages in the description) for the protective film appears to be a registered trademark which has no clearly defined meaning since it is not internationally recognized as a standard expression. The use of this term therefore leads to an unclear definition of the disclosed invention and in particular of the claims (PCT Article 6).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/065204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/70
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/058287 A2 (SCHERING AG [DE]; BRACHT STEFAN [DE]; DITTGEN MICHAEL [DE]; HUBER PETR) 30 June 2005 (2005-06-30) claims	1-13
X	----- EP 1 541 137 A2 (SCHERING AG [DE] BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 15 June 2005 (2005-06-15) paragraphs [0031] - [0032], [0046], [0108] - [0109]; claim 1	1-13
X	----- WO 99/66908 A1 (ROTTAPHARM BV [NL]; SANTORO ANTONINO [IT]; ROVATI LUCIO C [IT]) 29 December 1999 (1999-12-29) claims 1-5 ----- -/-	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 2011

Date of mailing of the international search report

28/11/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giese, Hans-Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/065204

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/058247 A1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; BREITENBACH ARMIN [DE]) 15 July 2004 (2004-07-15) the whole document -----	1-13
X	WO 2010/042152 A2 (MYLAN TECHNOLOGIES INC [US]; TANG JIANSHENG [US]; DEVERICH JOSEPH M [U]) 15 April 2010 (2010-04-15) paragraph [0052]; claims -----	1-13
A	EP 0 285 563 A1 (CIBA GEIGY AG [CH]) 5 October 1988 (1988-10-05) claims -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/065204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005058287	A2	30-06-2005	
		AU 2004298930 A1	30-06-2005
		BR PI0417530 A	13-03-2007
		CA 2549916 A1	30-06-2005
		CN 1913878 A	14-02-2007
		EA 200601089 A1	29-12-2006
		EC SP066694 A	31-10-2006
		IL 176112 A	28-02-2011
		JP 2007513938 A	31-05-2007
		KR 20060128910 A	14-12-2006
		MX PA06006682 A	11-08-2006
		NZ 548091 A	24-12-2009
		WO 2005058287 A2	30-06-2005
EP 1541137	A2	15-06-2005	
		AR 046762 A1	21-12-2005
		AT 457168 T	15-02-2010
		CN 101843603 A	29-09-2010
		CR 8465 A	06-06-2007
		DK 1541137 T3	26-04-2010
		EP 1541137 A2	15-06-2005
		EP 2138169 A2	30-12-2009
		ES 2340925 T3	11-06-2010
		HK 1074801 A1	20-05-2010
		HN 2004000526 A	01-02-2010
		HR 20100254 T1	30-06-2010
		PE 10352005 A1	08-02-2006
		PT 1541137 E	17-05-2010
		SI 1541137 T1	30-06-2010
		SV 2006001970 A	16-02-2006
		TW I257299 B	01-07-2006
WO 9966908	A1	29-12-1999	
		AT 217793 T	15-06-2002
		AU 4775499 A	10-01-2000
		BR 9911411 A	23-10-2001
		CA 2333586 A1	29-12-1999
		CN 1306421 A	01-08-2001
		DE 19827732 A1	23-12-1999
		DK 1089722 T3	01-07-2002
		EP 1089722 A1	11-04-2001
		ES 2177295 T3	01-12-2002
		HU 0102785 A2	28-01-2002
		JP 2002518434 A	25-06-2002
		PL 345061 A1	19-11-2001
		PT 1089722 E	30-09-2002
		US 6440454 B1	27-08-2002
		WO 9966908 A1	29-12-1999
WO 2004058247	A1	15-07-2004	
		AT 363274 T	15-06-2007
		AU 2003294007 A1	22-07-2004
		BR 0311637 A	22-02-2005
		CA 2485656 A1	15-07-2004
		CN 1731995 A	08-02-2006
		DE 10261696 A1	15-07-2004
		DK 1490052 T3	01-10-2007
		EP 1490052 A1	29-12-2004
		ES 2285234 T3	16-11-2007
		HK 1088227 A1	18-02-2011
		IL 165131 A	16-06-2010
		JP 2006513195 A	20-04-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/065204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		KR 20050086373 A	30-08-2005	
		MX PA04012151 A	19-04-2005	
		PT 1490052 E	04-09-2007	
		RU 2340339 C2	10-12-2008	
		US 2005175678 A1	11-08-2005	
		US 2011165247 A1	07-07-2011	
		WO 2004058247 A1	15-07-2004	
		ZA 200408523 A	06-07-2005	

WO 2010042152	A2	15-04-2010	AU 2009302853 A1	15-04-2010
			CA 2739380 A1	15-04-2010
			EP 2349230 A2	03-08-2011
			US 2010086582 A1	08-04-2010
			WO 2010042152 A2	15-04-2010

EP 0285563	A1	05-10-1988	AT 393624 B	25-11-1991
			AU 612360 B2	11-07-1991
			AU 1532388 A	13-10-1988
			BE 1000696 A5	14-03-1989
			CA 1300021 C	05-05-1992
			CH 674618 A5	29-06-1990
			DE 3810896 A1	20-10-1988
			DE 3870504 D1	04-06-1992
			DK 179688 A	03-10-1988
			EP 0285563 A1	05-10-1988
			ES 2010745 A6	01-12-1989
			ES 2032221 T3	16-01-1993
			FR 2613233 A1	07-10-1988
			GB 2208147 A	08-03-1989
			GR 3005038 T3	24-05-1993
			GR 88100213 A	31-01-1989
			IE 61114 B1	05-10-1994
			IL 85847 A	25-05-1992
			IT 1219896 B	24-05-1990
			JP 1924855 C	25-04-1995
			JP 6051623 B	06-07-1994
			JP 63258817 A	26-10-1988
			LU 87184 A1	06-04-1989
			NL 8800836 A	01-11-1988
			NZ 224115 A	29-01-1990
			PH 24549 A	03-08-1990
			PT 87125 A	01-04-1988
			SE 8801185 A	01-10-1989
			US 4913905 A	03-04-1990
			US 5128124 A	07-07-1992
			ZA 8802326 A	03-10-1988

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2011/065204

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD	
---	--

INV. A61K9/70
ADD.

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

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Documentación mínima investigada (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

A61K

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

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

EPO-Internal, WPI Data

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser apropiado, indicación de los pasajes relevantes	Relevante para reivindicación N°:
X	WO 2005/058287 A2 (SCHERING AG [DE]; BRACHT STEFAN [DE]; DITTGEN MICHAEL [DE]; HUBER PETR) 30 de junio de 2005 (2005-06-30) reivindicaciones	1-13
X	EP 1 541 137 A2 (SCHERING AG [DE]; BAYER SCHERING PHARMA DE)) 15 de junio de 2005 (2005-06-15) párrafos [0031] - [0032], [0046], [0108] - [0109]; reivindicación 1	1-13
X	WO 99/66908 A1 (ROTTAPHARM BV [NL]; SAANTORO ANTONINO [IT]; ROVATI LUCIO C [IT]) 29 de diciembre de 1999 (1999-12-29) reivindicaciones 1-5	1-13

☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

“A”	Categorías particulares indicadas en publicaciones publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante
“B”	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional
“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)
“O”	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones
“P”	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada

“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

“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

“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

“&” publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional

13 de noviembre de 2011

Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional

28/11/2011

Nombre y Dirección Postal del ISA
Oficina de Patentes Europea–P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos
Tel.: +31 70 340 - 2040; Tx: 31651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Funcionario autorizado

Giese, Hans-Hermann

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2011/065204

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación N°
X	WO 2004/058247 A1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; BREITENBACH ARMIN [DE]) 15 de julio de 2004 (2004-07-15) todo el documento	1-13

X	WO 2010/042152 A2 (MYLAN TECHNOLOGIES INC [US]; TANG JIANSHENG [US]; DEVERICH JOSEPH M [U]) 15 de abril de 2010 (2010-04-15) párrafo [0052] reivindicaciones	1-13

A	EP 0 285 563 A1 (CIBA GEIGY AG [CH]) 5 de octubre de 1988 (1988-10-05) reivindicaciones	1-13

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información de miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2011/065204

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda		Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO	2005058287 A2	30-06-2005	AU	20042098930 A1	30-06-2005
			BR	PI0417530 A	13-03-2007
			CA	2549916 A1	30-06-2005
			CN	1913878 A	14-02-2007
			EA	200601089 A1	29-12-2006
			EC	SP066694 A	31-10-2006
			IL	176112 A	28-02-2011
			JP	2007513938 A	31-05-2007
			KR	20060128910 A	14-12-2006
			MX	PA06006682 A	11-08-2006
			NZ	548091 A	24-12-2009
			WO	2005058287 A2	30-06-2005
EP	1541137 A2	15-06-2005	AR	046762 A1	21-12-2005
			AT	457168 T	15-02-2010
			CR	101843603 A	29-09-2010
			CN	8465 A	06-06-2007
			DK	1541137 T3	26-04-2010
			EP	1541137 A2	15-06-2005
			EP	2138169 A2	30-12-2009
			ES	2340925 T3	11-06-2010
			HK	1074801 A1	20-05-2010
			HN	2004000526 A	01-02-2010
			H	20100254 T1	30-06-2010
			PE	10352005 A1	08-02-2006
			PT	1541137 E	17-05-2010
			SI	1541137 T1	30-06-2010
			SV	2006001970 A	16-02-2006
			TW	1257299 B	01-07-2006
WO	9966908 A1	29-12-1999	AT	217793 T	15-06-2002
			AU	4775499 A	10-01-2000
			BR	9911411 A	23-10-2001
			CA	2333586 A1	29-12-1999
			CN	1306421 A	01-08-2001
			DE	19827732 A1	23-12-1999
			DK	1089722 T3	01-07-2002
			EP	1089722 A1	11-04-2001
			ES	2177295 T3	01-12-2002
			HU	0102785 A2	28-01-2002
			JP	2002518434 A	25-06-2002
			PL	345061 A1	19-11-2001
			PT	1089722 E	30-09-2002
			US	6440454 B1	27-08-2002
			WO	9966908 A1	29-12-1999
WO	2004058247 A1	15-07-2004	AT	363274	15-06-2007
			AU	2003294007 A1	22-07-2004
			BR	0311637 A	22-02-2005
			CA	2485656 A1	15-07-2004
			CN	1731995 A	08-02-2006
			DE	10261696 A1	15-07-2004
			DK	1490052 T3	01-10-2007
			EP	1490052 A1	29-12-2004
			ES	2285234 T3	16-11-2007
			HK	1088227 A1	18-02-2011
			IL	165131 A	16-06-2010
			JP	2006513195 A	20-04-2006

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información de miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2011/065204

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
		<i>KR 20050086372 A</i>	<i>30-08-2005</i>
		<i>MX PA04012151 A</i>	<i>19-04-2005</i>
		<i>PT 1490052 E</i>	<i>04-09-2007</i>
		<i>RU 2340339 C2</i>	<i>10-12-2008</i>
		<i>US 2005175678 A1</i>	<i>11-08-2005</i>
		<i>US 2011165247 A1</i>	<i>07-07-2011</i>
		<i>WO 2004058247 A1</i>	<i>15-07-2004</i>
		<i>ZA 200408523 A</i>	<i>06-07-2005</i>
<i>WO 2010042152 A2</i>	<i>15-04-2010</i>	<i>AU 2009302853 A1</i>	<i>15-04-2010</i>
		<i>CA 2739380 A1</i>	<i>15-04-2010</i>
		<i>EP 2349230 A2</i>	<i>03-08-2011</i>
		<i>US 2010086582 A1</i>	<i>08-04-2010</i>
		<i>WO 2010042152 A2</i>	<i>15-04-2010</i>
<i>EP 0285563 A1</i>	<i>05-10-1998</i>	<i>AT 393624 B</i>	<i>25-11-1991</i>
		<i>AU 612360 B2</i>	<i>11-07-1991</i>
		<i>AU 1532388 A</i>	<i>13-10-1988</i>
		<i>BE 1000696 A5</i>	<i>14-03-1989</i>
		<i>CA 1300021 C</i>	<i>05-05-1992</i>
		<i>CH 674618 A5</i>	<i>29-06-1990</i>
		<i>DE 3810896 A1</i>	<i>20-10-1988</i>
		<i>DE 3870504 D1</i>	<i>04-06-2992</i>
		<i>DK 179688 A</i>	<i>02-10-1988</i>
		<i>EP 0285563 A1</i>	<i>05-10-1988</i>
		<i>ES 2010745 A6</i>	<i>01-12-1989</i>
		<i>ES 2032221 T3</i>	<i>16-01-1993</i>
		<i>FR 2613233 A1</i>	<i>07-10-1988</i>
		<i>GB 2208147 A</i>	<i>08-03-1989</i>
		<i>GR 3005038 T3</i>	<i>24-05-1993</i>
		<i>GR 88100213 A</i>	<i>31-01-1989</i>
		<i>IE 61114 B1</i>	<i>05-10-1994</i>
		<i>IL 85847 A</i>	<i>25-05-1992</i>
		<i>IT 1219896 B</i>	<i>24-05-1990</i>
		<i>JP 1924855 C</i>	<i>25-04-1995</i>
		<i>JP 6051623 B</i>	<i>06-07-1994</i>
		<i>JP 63258817 A</i>	<i>26-10-1988</i>
		<i>LU 87184 A1</i>	<i>06-04-1989</i>
		<i>NL 8800836 A</i>	<i>01-11-1988</i>
		<i>NZ 22415 A</i>	<i>29-01-1990</i>
		<i>PH 25549 A</i>	<i>03-08-1990</i>
		<i>PT 87125 A</i>	<i>01-04-1988</i>
		<i>SE 8801185 A</i>	<i>01-10-1989</i>
		<i>US 4913905 A</i>	<i>03-04-1990</i>
		<i>US 5128124 A</i>	<i>07-07-1992</i>
		<i>ZA 8802326 A</i>	<i>03-10-1988</i>