

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-55545

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL SÓLIDAS QUE CONTIENEN
UNA DOSIS BAJA DE ESTRADIOL.

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

AGK 9/20, 31/555

DIRECCIÓN: Mullerstrasse 178, 13353, Berlin, Alemania.

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 1 de Junio de 2007

P2007/000075

SS.

OLARTERA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 07-055545-00000-0000

Fecha: 2007-06-01 15:20:41

Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 148

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT</u> Dirección: <u>Müllerstrasse 178, 13353, Berlin Alemania</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>ALEMANA</u> Lugar de Constitución: <u>ALEMANIA</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: <u>J. IAN RAISBECK</u> Dirección: <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.376.996 Btá</u> TP <u>135.799</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Dirección: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u>		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/011726</u> Fecha <u>Noviembre 1, 2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/048261</u> Fecha <u>Mayo 11, 2006</u>			
6 Título (54): <u>FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL SÓLIDAS QUE CONTIENEN UNA DOSIS BAJA DE ESTRADIOL.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 9/20 A61K 31/565</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u>	(32) Fecha <u>Noviembre 2, 2004</u>	(31) Número de Solicitud <u>04078014.0</u>
9 Comprobante de pago No. <u>07 - 42,424</u> Fecha <u>Mayo 25, 2007</u>			

10

ANEXOS

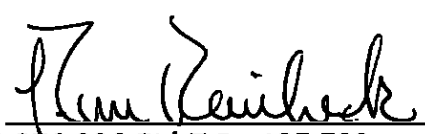
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:



C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/011726

FUNKE, Adrian
Insterburgallee 33a
14055 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

MÜLLER, Kristina
Dunckerstrasse 26
10437 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

WAGNER, Torsten
Strasse 163 Nr. 4
13127 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

ZURTH, Christian

Herrnholzweg 21a
13469 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-055545- -00000-0000

Fecha: 2007-06-01 15:20:41
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONES
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 148

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 42,424
FECHA : MAYO 25 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66056492	24/05/2007	3,875,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

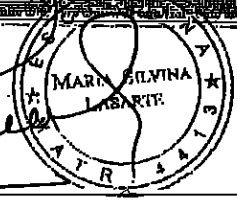
SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CECBA - LEY 404 GCBA
LEGALIZACION
070312117346

CECBA - LEY 404 GCBA
LEGALIZACION
070312054713



N 007422051

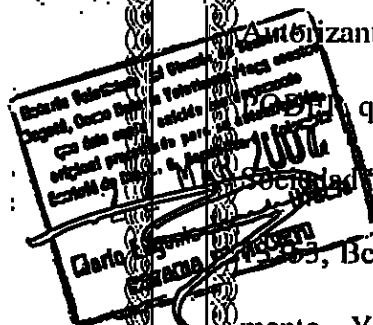
1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO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

Se declara fehaciente el contenido de la presente escritura, que es copia auténtica del original inscripto en el Registro de la Propiedad de la C.A.B.A. Inscripción de la Propiedad.
22 MAR 2007
Clarita Eugenia Rojas de Rojas
Escribana Autorizada



N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co- 26
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que 27
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA 28
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de 29
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar 31
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y 32
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 33
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada 34
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos 35
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- 36
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la 37
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del 38
que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la 39
"BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178, 40
Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura- 41
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor- 42
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex- 43
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán, 44
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La 45
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la 46
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani- 47
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega 48
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra- 49
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE- 50

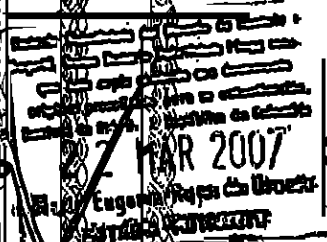




N 007422052

6

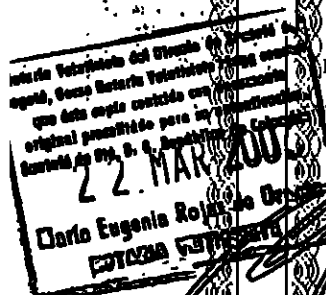
1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas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





N 007422052

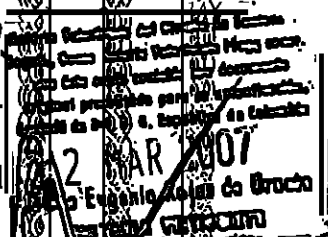
a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar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





N 007422053

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





N 007422053

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

22 MAR 2007
Maria Eugenia Lopez
Escribana

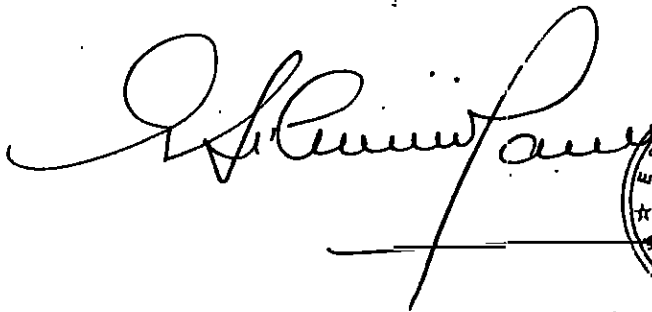


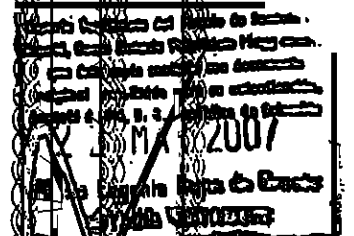
8

N 007422054

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

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





N 007422054

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

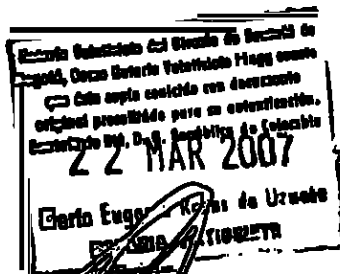
46

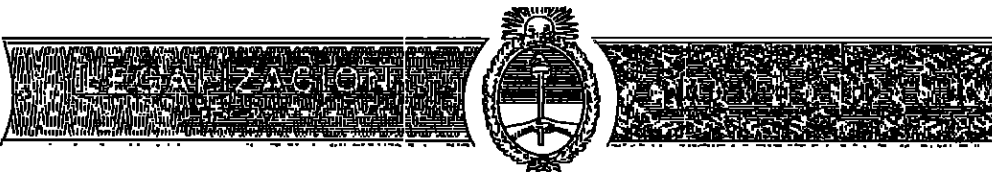
47

48

49

50





L 007495419

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma

y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE**

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

el N° **070312117346/0** La presente legalización no juzga sobre

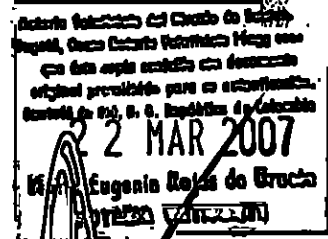
el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



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

CONSEJERO



APOSTILLE

10

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

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

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

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

10. Firma

EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA



Recebo Inscripción del Oficio de Notario
público, Sección Notaría Voluntaria Hago constar
que esta copia es válida con documentos
originales presentados para su inscripción.
Firmado en la C. B. A. a 12 de Marzo de 2007
22 MAR 2007
Martín Eugenio Rojas de Erceta
Notario Inscripción

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 May 2006 (11.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/048261 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/565 (2006.01)

(74) Agent: PLOUGMANN & VINGTOFT A/S; Sundkrogs-
gade 9, P.O. Box 831, DK-2100 Copenhagen Ø (DK).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/011726

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
1 November 2005 (01.11.2005)

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04078014.0 2 November 2004 (02.11.2004) EP

Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

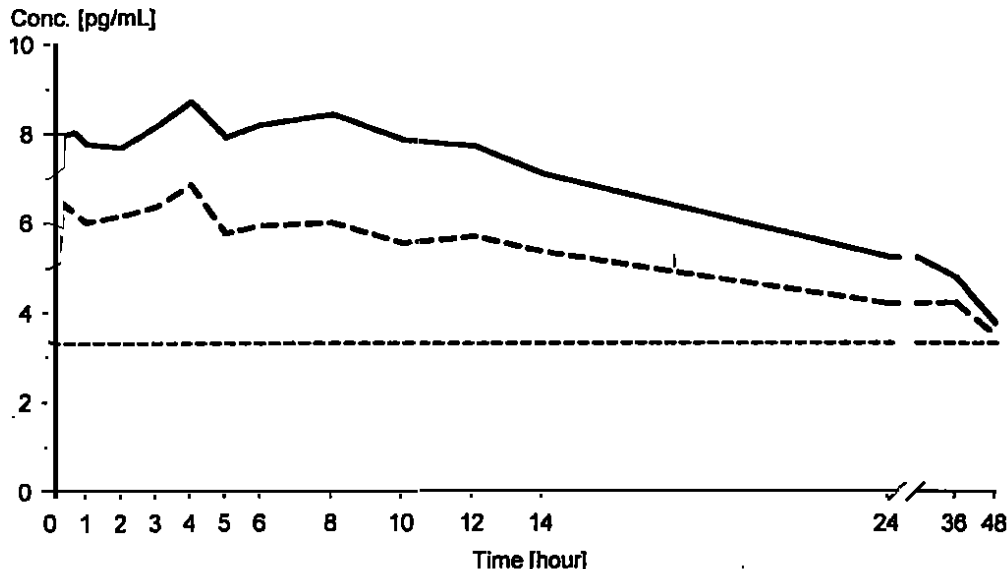
(71) Applicant (for all designated States except US): SCHER-
ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müller-
strasse 178, 13342 Berlin (DE).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FUNKE, Adrian
[DE/DE]; Insterburgallee 33a, 14055 Berlin (DE).
MÜLLER, Kristina [DE/DE]; Dunckerstrasse 26, 10437
Berlin (DE). WAGNER, Torsten [DE/DE]; Strasse 163
Nr. 4, 13127 Berlin (DE). ZURTH, Christian [DE/DE];
Hermholzweg 21a, 13469 Berlin (DE).

(54) Title: ORAL SOLID DOSAGE FORMS CONTAINING A LOW DOSE OF ESTRADIOL



(57) Abstract: The present invention relates to oral solid dosage forms containing a very low dose of estradiol. The dosage forms are formulated in a manner so as to avoid degradation of the estradiol and to minimise the content of polyvinylpyrrolidone, while still achieving similar fast dissolution of the estradiol. The dosage forms are useful in preventing or treating a physical condition in a woman caused by insufficient endogenous levels of estradiol.

WO 2006/048261 A2

ORAL SOLID DOSAGE FORMS CONTAINING A LOW DOSE OF ESTRADIOL**FIELD OF INVENTION**

The present invention relates to pharmaceutical compositions, in particular oral solid dosage forms, comprising a low dose estradiol. The dosage forms of the present invention
5 allow for good chemical stability of the estradiol during storage while still achieving a high dissolution rate of the estradiol in water.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Pharmaceutical dosage forms containing naturally or synthetically derived steroidal hormones often contain a low dose of these active ingredients. In the present invention the
10 dose of estradiol is significantly lower than what has so far been administered orally in the treatment of physical conditions associated with insufficient endogenous levels of estrogens in women.

According to US 5,891,868 (Cummings et al.), the risk of bone fractures in postmenopausal women was reduced by administering transdermally about 20 µg of estradiol, or
15 even less than about 20 µg of estradiol, per day. Transdermal administration resulted in effective serum levels in the range between 5 and 20 pg/ml, which remained within that range for an extended period of time. Cummings et al. also suggested to administer the exogenous estrogen by other suitable routes, for example by oral or parenteral
20 administration, but Cummings et al. further stated that "*the estrogen should be administered parenterally or transdermally rather than orally. The former routes of administration are preferred over oral administration because oral administration of estrogen may lead to increased levels of sex hormone binding globulin. Sex hormone binding globulin may diminish the beneficial effects of administering estrogen to*
25 *postmenopausal subjects, particularly subjects exhibiting signs of osteoporosis or loss of bone mineral density*". Thus, oral administration of low doses of estrogens, such as estradiol, are considered problematic for the reason mentioned by Cumming et al.

Furthermore, it is generally considered problematic to apply oral administration of a low
30 dose of an active agent in order to ensure constant and low serum levels in an individual for an extended period of time of up to 18 to 24 hours and to achieve this in a reproducible manner within a large population of women. In particular, it is considered problematic when administering the estrogen, estradiol, which, despite the fact that it is provided in micronised form, exhibits extremely low bioavailability. Thus, the bioavailability of
35 micronised estradiol is only about 3-5% following daily oral administration of 1 to 3 mg of estradiol. This low bioavailability is mainly attributed to an extensive metabolism in the gut and in the liver. For that reason, it is to be expected that oral administration of a lower

CONFIRMATION COPY

dose of estradiol results in an even greater loss of estradiol through this extensive metabolism since the ratio of metabolic enzymes to estradiol is considerably higher. Therefore, the skilled person would not expect that the correct low dose of estradiol, giving rise to constant serum levels in the range of 5-30 pg/ml, could be successfully determined by performing linear extrapolation of known serum levels resulting from daily oral administration of 1-3 mg estradiol.

When formulating a solid oral dosage form intended for immediate release of a low dose of a highly hydrophobic active ingredient, such as estradiol, the person skilled in pharmaceutical science would consider i) increasing the disintegration of the oral dosage form into smaller fragments, ii) increasing the release of the active ingredient into the gastric fluid, and iii) increasing the dissolution rate of the active ingredient in the gastric fluid so as to prevent that the active ingredient enters the lower intestinal tract before being absorbed in the upper intestinal tract, which is the primary site of absorption for large molecules.

In order to do so, the person skilled in pharmaceutical science would, as his primary option, choose to formulate the solid dosage form using micronised material of the active ingredient to provide a high surface area. The high surface area will then allow for a rapid dissolution.

As a second option, the scientist would formulate the solid dosage form using excipients promoting disintegration in combination with excipients promoting the wetting/solubilising of the active ingredient in water or in gastric fluid. Normally, the scientist would select polyvinylpyrrolidone (PVP), which is an excipient exhibiting solubilising effect (improving the wettability), but also binding capacity making this excipient a "first choice" option, in particular, when formulating oral solid dosage forms of highly hydrophobic drugs. The solubilising effect of polyvinylpyrrolidone is well described in the literature. For example, polyvinylpyrrolidone has been shown to improve the solubility and dissolution rate of atenolol (Moneghini et al. Int J Pharm 175;1998;177-183) and to increase the dissolution of prednisolone, nitrofurantoin and nitrofurantoin considerably from gels containing 1-10% w/w of polyvinylpyrrolidone (Volgt et al. Pharmazie 35;1980:311-312).

WO 01/52857 describes manufacturing of oral dosage forms containing 1 to 3 mg of estradiol with polyvinylpyrrolidone 25000.

However, the present inventors have found that when a lower dose of estradiol is applied in a tablet formulation similar to those described in example 1 of WO 01/52857, a

significant loss of estradiol during storage is detected, i.e. the estradiol is no longer chemically stable.

Therefore, the object of the present invention is to provide stable, oral solid dosage forms
5 containing a low dose of estradiol without compromising rapid release and dissolution of estradiol in the gastric fluid so as to achieve reliable and sufficient low serum levels of estradiol for an extended period of time of about at least 18 to 24 hours following one single administration of said dosage form to a woman.

10 In other words, the object of the present invention is to provide oral solid dosage forms which comprise estradiol in a low dose and, at the same time, meet the following requirements:

- Immediate release of estradiol in the gastric fluid following oral administration in
15 order for estradiol to be absorbed in a highly bioavailable manner
- Chemically and physically stable, in particular with respect to estradiol
- Reliable and sufficient absorption of estradiol so as to achieve serum levels of estradiol that constantly remains in the range between about 5 and 20 pg/ml
- High content uniformity
- 20 • Preferably, the dose of estradiol is lower than previously applied in the treatment of postmenopausal women

Prior art documents describing polyvinylpyrrolidone-free pharmaceutical compositions containing estrogens in low doses are described below.

25

WO 02/47692 describes a vaginal tablet composition containing 10-30 µg of estradiol. The vaginal tablets disclosed in WO 02/47692 are not suitable for oral use and the skilled person will immediately realise that estradiol will be slowly released from such vaginal tablet compositions.

30

WO 97/12600 (equivalent to US 6,060,077) relates to vaginal capsules containing 2.5-15 µg of 17β-estradiol. Again, such vaginal compositions are not suitable for oral administration.

35 US 6,326,366 broadly describes oral dosage forms comprising a mixture of from 0.2 to 5 mg of an estrogen, such as estradiol, and isoflavone. However, in the working examples, 0.625 mg of the estrogen is administered. The oral solid dosage forms of the present do preferably not contain isoflavone.

US 3,318,925 describes pharmaceutical compositions comprising 7 α -methyl estrone and 7 α -methyl estrone 3-methyl ether in an amount of 50 μ g.

SUMMARY OF THE INVENTION

5 The present invention addresses the above-mentioned problems. Thus, in a first aspect the present invention relates to an oral solid dosage form comprising estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of between 0.01 mg and 0.5 mg; and at least one pharmaceutically acceptable excipient, provided that when polyvinylpyrrolidone is
10 present the weighed ratio between polyvinylpyrrolidone and estradiol is less than 10:1.

In another aspect the present invention relates to the oral solid dosage form according to the invention for use as a medicament.

15 When the oral solid dosage form according to the invention is administered orally to women, the resulting serum levels remain constantly low for an extended period of time and in sufficient effective levels for preventing bone fractures in women in whom the endogenous levels of estrogen has declined. Accordingly, in still another aspect the present invention relates to the use of an oral solid dosage form according to the invention for the
20 preparation of a medicament for the prevention of loss of bone mineral density in a postmenopausal woman.

In an analogous aspect the present invention relates to the use of an oral solid dosage form according to the invention for the preparation of a medicament for treating symptoms
25 of insufficient endogenous levels of estradiol in a woman, in particular a postmenopausal woman.

In a further aspect the present invention relates to a process for manufacturing an oral solid dosage form of estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable
30 derivative thereof, in a dose of 0.01 mg to 0.25 mg, comprising the steps of

a) providing a powdery mixture of estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient;

b) granulating said powdery mixture into a granulate by adding a binder, provided
35 that when polyvinylpyrrolidone is used, the weighed ratio between polyvinylpyrrolidone and estradiol is less than 10:1; and optionally

c) mixing the resulting granulate with further pharmaceutically acceptable excipients; and

d) transforming the resulting mixture into a solid dosage unit form.

Still other aspects of the present invention will be apparent from the below disclosure and from the appended claims.

5 BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 shows the mean serum levels of estradiol (pg/ml) over a period of up to 48 hours. The Y-axis indicates the serum concentration of estradiol in pg/ml and the X-axis indicates the time (in hours) following administration of a single dose of estradiol. The full-drawn line and the dotted line show the serum profile following orally administering a single dose
10 of estradiol hemihydrate of 190 µg and 100 µg, respectively. The mean serum level of endogenous estradiol (baseline) was 3-3.5 pg/ml.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As mentioned above, the skilled person would, as his first option, suggest polyvinylpyrrolidone as the binder in the preparation of the solid dosage form in since this excipient
15 also enhances the wettability of the hydrophobic active ingredient. As apparent from Example 1 herein, the surface of micronised estradiol hemihydrate is highly hydrophobic because it does practically not dissolve in water, which should be expected because of the increase in surface area. Example 1 further shows the significant effect on dissolution by adding polyvinylpyrrolidone to the micronised estradiol; Micronised estradiol rapidly
20 dissolves regardless of the weighed ratio between estradiol and polyvinylpyrrolidone.

Quite unexpectedly, the present inventors have found that when using polyvinylpyrrolidone in the manufacturing of solid dosage forms containing a low dose of estradiol unacceptable stability problems occur (see Example 3 herein). Similar solid dosage forms containing
25 higher doses of estradiol, such as 1, 2 or 3 mg, were stable as expected by the skilled person (see Example 4 herein).

Consequently, the skilled person might, from a pure stability aspect, consider replacing the content of polyvinylpyrrolidone with other relevant pharmaceutically acceptable
30 ingredients. However, suitable alternatives to polyvinylpyrrolidone do not exist in the pharmaceutical art, i.e. pharmaceutically acceptable excipients possessing binding as well as solubilising effects do not exist, except for PVP. Therefore, in view of the destructive effect of PVP, the binder may be selected among those categorised as so-called "second choice" binders. The skilled person would, however, be taught away from using these less
35 efficient binders bearing in mind that they do not possess the same excellent wettability properties as do polyvinylpyrrolidone.

Contrary to what the skilled person would have expected, the present inventors have now provided a fast release solid dosage form containing a low dose of estradiol, in which the estradiol is chemically stable and exhibits rapid dissolution in water, without applying solublisers and even without applying super disintegrants (see Examples 2 and 5 herein).

5

Furthermore, as shown in Example 6 herein, one single oral administration of a tablet of the invention, either containing 100 or 190 µg of estradiol hemihydrate, to women results in serum levels of estradiol in the desired range between 5 and 20 pg/ml for an extended period of time. The data also demonstrate that even the very low dose of estradiol hemihydrate (100 µg) results in the desired levels despite the fact that this low dose was expected to be metabolised much more extensively than the higher dose of 190 µg.

The present invention is directed to oral solid dosage forms comprising, as the therapeutically active ingredient, estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in very low dose. The dosage form exhibits the following characteristics: rapid disintegration; rapid dissolution with respect to the active ingredient; suitable bioavailability when being orally administered; serum values of the active ingredient constantly in the range of 2-30 pg/ml; such as 5-20 pg/ml; high chemical stability with respect to the active ingredient and high content of uniformity.

20

In the present context, the term "oral solid dosage forms" generally refers to tablets (both swallowable-only and chewable forms), capsules, granules, granules enclosed in sachets and pills. Hence, the solid dosage form of the invention may be in the form of a tablet, capsule, gelcap, granule, sachet or a pill. In a preferred embodiment of the invention, the oral solid dosage form is in the form of a tablet or a capsule, in particular in the form of a tablet.

In an interesting embodiment of the invention, the active ingredient is a pharmaceutically acceptable derivative of estradiol. The terms "pharmaceutically acceptable derivative thereof" and "pharmaceutically acceptable derivative of estradiol" refer to esters, such as sulfate esters, of estradiol; salts of estradiol and estradiol esters, such as sodium salts, e.g. sodium salts of sulfate esters; as well as other derivatives known in the art. Typically, an ester of estradiol is in the 3-position or 7-position of estradiol. Specific examples of typical esters of estradiol include estradiol valerate, estradiol acetate, estradiol propionate, estradiol enantate, estradiol undecylate, estradiol benzoate, estradiol cypionate, estradiol sulfate, estradiol sulfamate, as well as salts thereof.

The term "estradiol" is intended to mean that the estradiol may be in the form of 17-α-estradiol or 17-β-estradiol. Preferably, the estradiol is in the form of 17-β-estradiol. The

term "estradiol" also covers hydrated forms of estradiol, in particular estradiol hemihydrate.

The estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, is preferably adapted in a form facilitating homogenous distribution of the estradiol throughout the composition, such as in a form having an increased surface area. Thus, the estradiol is preferably in micronised form or may be dissolved in a solvent, such as ethanol, and then sprayed onto the surface of inert carrier particles. When estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, is provided in micronised form, it has the following particle size distribution, as determined by laser diffraction: 90% of the particles have a diameter of $\leq 20 \mu\text{m}$, and 50% of the particles have a diameter of $\leq 10 \mu\text{m}$, preferably $\leq 5 \mu\text{m}$. It should be understood that the term "micronised" also means that the particle size distribution, as determined by laser diffraction, is such that 90% of the particles have a diameter greater than $0.1 \mu\text{m}$, preferably $0.2 \mu\text{m}$. The determination of particle size by laser diffraction may be carried out using Sympatec HELIOS, (dispersion) operated with a pressure of 1-4 bar.

As indicated above, the dosage form of the invention comprises a low dose of estradiol. The term "low dose" refers to the dose of estradiol in the solid dosage form and defines a dose that is lower than the daily dose so far known to be effective in the treatment of hot flashes in postmenopausal women, namely a dose lower than 1-3 mg of estradiol. Therefore, in one embodiment of the invention, the term "low dose" refers to an oral solid dosage form comprising estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.01 mg to 0.5 mg. Preferably, the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.05 mg to 0.4 mg, such as in an amount of from 0.05 mg to 0.3 mg, e.g. in an amount of from 0.05 mg to 0.25 mg. More preferably, the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.1 mg and 0.2 mg, such as in an amount of from 0.15 mg to 0.2 mg. In very interesting embodiments of the invention, the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of about 0.1 mg, about 0.11 mg, about 0.12 mg, about 0.13 mg, about 0.14 mg, about 0.15 mg, about 0.16 mg, about 0.17 mg, about 0.18 mg, about 0.19 mg or about 0.20 mg, preferably about 0.1 mg, about 0.15 mg, about 0.19 mg and about 0.2 mg. The above-mentioned dosages preferably correspond to the daily dose. In a preferred embodiment of the invention the active ingredient is

estradiol hemihydrate. However, in the case anhydrous estradiol, a salt of estradiol, or a pharmaceutically acceptable derivative of estradiol, is employed, it is routine for those skilled in the art to determine pharmacologically/therapeutically equivalent dosages of such other forms of, when the effective dose of estradiol hemihydrate is known. for
5 example, the paper of Timmer and Geurts provides guidance of how equivalent doses may be determined (see "Bioequivalence assessment of three different estradiol formulations in postmenopausal women in an open, randomized, single-dose, 3-way cross-over" in European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 24(1):47-53,1999).

10 As mentioned above, the oral dosage form of the invention exhibits immediate release of the active ingredient. The wording "immediate release", "rapid release" and "fast release" are interchangeable terms, which refer to the fact that the disintegration time is short which may then enable fast dissolution of the active ingredient. The disintegration time should be less than 10 minutes, preferably less than 5 minutes, as determined according
15 to the United States Pharmacopoeia (USP 27; chapter <701>) without using a disc. Preferably, the disintegration time should be less than 4 minutes, even more preferably less than 3 or 2 minutes.

Furthermore, the oral dosage form exhibits rapid dissolution of the estradiol, or a hydrate,
20 a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, in water. The term "rapid dissolution" is meant to denote that more than 70% of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, is dissolved from the dosage form within 30 minutes after start of dissolution testing. The dissolution testing is determined according to the standard method of the United States Pharmacopoeia (USP 27; chapter
25 <711>) using 900 ml of water tempered at 37°C as the dissolution media, 50 rpm as the rotation speed and a dissolution apparatus equipped with paddles. Preferably, more than 80%, such as more than 90%, of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, is dissolved from the dosage form within 30 minutes after start of dissolution testing. The estradiol may be dissolved even faster, such that more
30 than 70%, more than 80%, more than 85%, or more than 90% of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, is dissolved within 15 minutes when tested as described above.

When used herein, the term "high chemical stability" is intended to mean that at least
35 95% by weight of the initial amount of active ingredient, such as estradiol hemihydrate, is present in the dosage form following storage at 40°C and 75% RH in darkness for 3 months. In a particular interesting embodiment of the invention at least 85% by weight, preferably at least 90% by weight, most preferably at least 95% by weight of the initial amount of active ingredient, such as estradiol hemihydrate, is present in the dosage form

- following storage at 40°C and 75% RH in darkness for 6 months. In a more preferred embodiment of the invention at least 85% by weight, preferably at least 90% by weight, most preferably at least 95% by weight of the initial amount of active ingredient, such as estradiol hemihydrate, is present in the dosage form following storage at 40°C and 75% RH in darkness for 9 months. In an even more preferred embodiment of the invention at least 85% by weight, preferably at least 90% by weight, most preferably at least 95% by weight of the initial amount of active ingredient, such as estradiol hemihydrate, is present in the dosage form following storage at 40°C and 75% RH in darkness for 12 months.
- 10 The term "high content uniformity" means that the relative standard deviation with respect to the content of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, in the dosage form of the invention is less than 6%, preferably less than 3%, such as less than 2%, e.g. less than 1%.
- 15 By the term "bioavailability" is meant the amount of estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, that has been absorbed into the circulating blood following oral administration and is often determined relative to the amount present in the circulating blood following intravenous (i.v.) administration of a similar amount of the same active ingredient. The bioavailability may be determined as the ratio AUC (oral administration)/AUC (i.v. administration) or the corresponding ratio of T_{max} , C_{max} or mean residence time (MRT).
- 20

By this invention, it has been found that oral solid dosage forms containing a low dose of estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, require proper adjustment and selection of excipients in order to be chemically stable. First of all, it has been demonstrated that the amount of excipients, which have decomposing, such as oxidising, potentials greater than or similar to polyvinylpyrrolidone, should be excluded or minimised in amounts. Accordingly, interesting embodiments of the invention encompass compositions/oral solid dosage forms in which the polyvinylpyrrolidone is excluded or is present in substantially low amounts. For example, the content of polyvinylpyrrolidone is limited to the extent that the weighed ratio between polyvinylpyrrolidone and estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, is 10:1 or less. Preferably, the weighed ratio between polyvinylpyrrolidone and estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, is less than 7:1, such as less than 5:1, e.g. less than 2:1. In a particular preferred embodiment, the dosage form according to the invention does not contain polyvinylpyrrolidone. Stated differently, the amount of estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, constitutes at least 10% by weight of the amount of polyvinylpyrrolidone, preferably at

25

30

35

least 15%, such as at least 25%, e.g. at least 50%, more preferably at least 75%, such as at least 100%, e.g. at least 200% by weight of the amount of polyvinylpyrrolidone.

By the term "polyvinylpyrrolidone" is meant a synthetic polymer having the empirical formula $(C_6H_9NO)_n$ and a molecular weight ranging from 2,500 to 3,000,000 and which consists essentially of linear 1-vinyl-2-pyrrolidone groups. Obviously, other excipients having the same oxidising power as polyvinylpyrrolidone with respect to estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, is to be excluded or used in limited amount in the dosage forms of the invention. An example of such other excipient may be Croscopolldone. When used in an oral solid dosage form, polyvinylpyrrolldone has a diversity of functions, such as acting as a disintegrant, as a dissolution aid (solubiliser, improvement of the wettability), as a suspending agent and as a tablet binder. Polyvinylpyrrolidone is, in particular, used in connection with highly hydrophobic drugs so as to overcome the critical step of solubilising the active drug in the gastric fluid before the actual dissolution can take place.

By this invention, it has been found that solubilisers, such as polyvinylpyrrolldone, must be replaced by other excipients that do not have decomposing, such as oxidising, potentials greater than that of polyvinylpyrrolidone, but that retain the high dissolution rate of the estradiol.

Therefore, in interesting embodiments of the invention, polyvinylpyrrolidone is replaced by so-called "second choice" binders.

The term "binder" as used herein is generally meant to describe an agent that imparts cohesive qualities to the powdered material(s), thus linking primary particles of powdered materials to secondary aggregates. When manufacturing tablets using a process implying directly compressing a powdery mixture of the active ingredient into tablets, a binder is added to the powder mixture so as to increase the cohesion within the tablet during the compression steps. Accordingly, the binder is said to be included in the "external phase". Conversely, when manufacturing dosage forms wherein the active ingredient is combined with excipients in a granulate, i.e., wherein the manufacturing process implies a granulation step, the binder may be added to the granulation mixture so as to stabilise the resulting granules. Then, the binder is said to be present in the "internal phase". The binder may also be added after completion of the granulation step, which relate to the binder in the "external phase". Thus, it is to be understood that the term "internal phase" refers to the composition inside the granules and the term "external phase" refers to the composition outside the granules. In some interesting embodiments of the invention, the binder is preferably in the "internal phase". When wishing to have the binder in the

"internal phase", the skilled artisan knows that the binder can optionally be added as a dry powder to the mixture of powdered materials. Another option is to dissolve or suspend the binder in water or any other suitable solvent or mixture of solvents including aqueous solutions, which is then used as granulation liquid. Still another option is to add the binder
5 partly as a dry powder to the powder mixture and partly in dissolved or suspended form via the granulation liquid.

The term "first choice binder" encompasses a binder that act as a binder (in dry as well as in wetted, swelled and dissolved form) and which also has solubilising properties. Poly-
10 vinylpyrrolidone is the sole example of such a binder. The term "second choice binder" encompasses binders that act as a binder, in dry, wetted, swelled or dissolved form in the preparation of oral dosage form. They are characterised by lacking or having limited wettability properties. That is to say that upon contacting an estrogen, such as micronised estradiol, with a media (such as an aqueous solution) comprising a "second choice binder",
15 the contact angle between the media and the estrogen is not effectively decreased or is not decreased at all. Furthermore, such a binder does not increase the dissolution rate of micronised estradiol. Commonly used binders include acacia; alginic acid; alkali metal alginate; carbomer; dextrin; dicalcium phosphate; gelatin; glucose; guar gum; hydrogenated vegetable oil; magnesium aluminium silicate; spray-congealed mannitol;
20 zeln; starch, such as maize starch, potato starch, rice starch, tapioca starch or wheat starch; partly or fully modified or pregelatinized starch; starch derivatives, such as maltodextrin; partly or fully modified or pregelatinized starch; cellulose, such as microcrystalline cellulose; cellulose derivatives, such as carboxymethylcellulose, ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, hydroxypropylmethyl
25 cellulose and methylcellulose; and mixtures thereof.

By "starch" is generally meant a substance having the empirical formula $(C_6H_{10}O_5)_n$ where n is 300-1000 and the molecular weight is of 50,000 - 160,000 and which consists of amylose and amylopectin, that are both polysaccharides based on α -glucose units. Starch
30 is derived from plant materials, and is commonly found in the form of tiny microscopic granules (5-25 microns in diameter) comprised of stratified layers of starch molecules formed around a hilum nucleus. The starch granule may be round, oval or angular in shape, and consists of a radially oriented crystalline aggregate of two anhydrous D-glucose polymers: Amylose and amylopectin. The former is a straight chain polymer of several
35 hundred glucose units linked by α -1-4-glycosidic linkages. Amylopectin is a branched polymer of several thousand glucose units with α -1-6-glycosidic linkages at the branched points and α -1-4 linkages in the linear regions. Individual branches may have between 20-30 glucose residues.

In specific embodiments of the invention the starch is selected from the starches that has a content of amylose in the range of 10% and 40% by weight. Typical examples are maize starch, potato starch, rice starch, tapioca starch and wheat starch.

- 5 In one embodiment of the invention, starch is used as a binder in a concentration of 1-5% by weight of the tablet core, preferably in the range of 2-3% by weight, such as about 2.5% (w/w). The starch may be used in swelled, suspended or dissolved form in a granulation liquid or in the form of dry powder. Starch may be used in its unmodified, modified as well as partially modified form. When used herein for the purpose of
- 10 granulating a powdery mixture of estradiol and at least one pharmaceutically acceptable excipient, the starch is preferably in the unmodified form. As will be understood from the examples provided herein, the total amount of starch may, however, be significantly higher than indicated above, e.g. in the range of 5-25% by weight of the tablet core.
- 15 The terms "modified starch" and "pregelatinized starch" are interchangeable terms and are meant to define starch that has been chemically and/or mechanically processed to rupture all or part of the granules in the presence of water and subsequently dried. Some types of pregelatinized starch may be modified to render them improved compressibility and flowability character. Typically pregelatinized starch contains 5% of free amylose, 15% of
- 20 free amylopectin and 80% unmodified starch. Pregelatinized starch may be maize starch that is processed in the above-described chemical and/or mechanical manner. Other types of starch than maize starch may be pregelatinized, such as rice or potato starch.

The terms "partially modified starch" and "pregelatinized starch" are interchangeable terms

25 and are meant to define a pregelatinized starch that is modified to a lower extent than pregelatinized starch. Pharmaceutical grades of fully pregelatinized starch use no additives and are prepared by spreading an aqueous suspension of ungelatinized starch on hot drums where gelatinization and subsequent drying takes place. Subjecting moistened starch to mechanical pressure produces partially pregelatinized starch.

30

The term "unmodified starch" is meant to define unprocessed starch as defined under the term "starch" above.

The term "cellulose derivatives" is meant to encompass cellulose in which a portion, or all,

35 of the free hydroxy groups have been replaced by ether- and/or ester groups. Thus, a cellulose derivative is a cellulose ester and/or a cellulose ether. The ether or ester groups may have various carbon chain lengths such as chains with up to 10 carbon atoms, preferably up to 8, 6, 5, or 4 carbon atoms. Typical examples of cellulose derivatives are the carboxymethyl cellulose sodium, ethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl

methycellulose, methylcellulose. Interesting binders are the low-substituted cellulose derivatives, especially hydroxypropyl methylcellulose and hydroxypropyl cellulose. The term "low-substituted" indicates that not less than 5% and not more than 16% of the hydroxyl groups have been replaced by an ether and/or ester group. The cellulose derivatives may be selected according to their resulting viscosity in a 2% aqueous solution. Typically, cellulose derivatives suitable as binders exhibit a resulting viscosity range in a 2% aqueous solution of 1-20 mPas, preferably of 2-12 mPas, most preferably of about 3-6 mPas. The cellulose derivative is typically used in a concentration of concentration of 0.5-5% by weight of the tablet core.

10

In an interesting embodiment of the invention, hydroxypropyl cellulose, such as low-substituted hydroxypropyl cellulose, is used in a concentration of 0.5-5% by weight of the tablet core, preferably in the range of 1-3% by weight, such as about 2% (w/w).

15 In a preferred embodiment of the invention, the binder is present in the so-called "internal phase" of a granulated mixture together with the active ingredient and optionally one or more additional pharmaceutically acceptable excipients. Thus, the binder may be suspended or dissolved in a suitable granulation liquid, which is then sprayed onto the powdery mixture of the active ingredient. Given the binder is used for the preparation of
20 granulated matter the binder is preferably selected from unmodified starch, maltodextrin, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose.

Thus, it should be understood that a binder, in some embodiments of the invention, is present in the internal phase only, i.e. internally and/or on the surface of the granulated
25 form of the active ingredient. In other embodiments of the invention, the binder is present in the external phase, i.e. only outside the granules. In still other embodiments of the invention, the binder is present in the internal phase as well as in the external phase.

The oral solid dosage forms of the invention have been provided without adding a super
30 disintegrants. Without wishing to be limited to a specific theory, the addition of super disintegrants is not necessary due to the favourable disintegration characteristics of the dosage forms according to the invention. Specific examples of super disintegrants include sodium starch glycolate, croscarmellose and crosslinked polyvinylpyrrolidone. Accordingly, in a preferred embodiment, the dosage form of the invention does not contain a super
35 disintegrant.

The term "disintegrant" is meant to define an agent ensuring the disintegration process whereby a dosage form breaks up into fragments and particles, exposing a large surface area of the active ingredient to the gastric fluid and thus allowing dissolution to occur more

rapidly. Typical examples of "normal" disintegrants are agar; alginic acid; alginates; bentonit; veegum; cellulose derivatives, such as carboxymethyl cellulose sodium; gelatine; pectines; polymethacrylic acid derivatives of starch; unmodified, modified as well as partially modified starch; polymeric sugar derivatives, such as soya polysaccharides; 5 polymeric cyclodextrin; and xylan. A disintegrant may be present in the internal or external phase. In an interesting embodiment of the invention, the disintegrant is starch, such as a mixture of unmodified starch and modified starch.

Given that the solid dosage form is in the form of a tablet, an additional critical parameter 10 to be considered in order to provide rapid disintegration is the tablet hardness. The compressed tablet may exhibit sufficient hardness so as to resist physical stress during packaging, transport and application. On the other hand, the hardness should allow for rapid disintegration of the tablet. Thus, in one embodiment of the invention, a hardening agent is added.

15 In the present context, the term "hardening agent" means an excipient that is incorporated into a compressed tablet composition to impart increased hardness thereto. Exemplary hardening agents include calcium carbonate; di- and tri-calcium phosphate; calcium sulfate; microcrystalline cellulose; powdered cellulose; dextrates; dextrin; sugars, such as 20 dextrose, fructose, lactose, mannitol, sorbitol and sucrose; glyceryl palmitostearate; kaolin; magnesium carbonate; magnesium oxide; maltodextrin; potassium chloride, sodium chloride; starch; pregelatinized starch; talc and hydrogenated vegetable oil. In a preferred embodiment, the hardening agent is modified starch.

25 "Hardness" of a tablet is measured as the force in N (Newton) required to break a tablet. In an interesting embodiment, the tablet of the invention has a hardness in the range of from 25N to 120N, preferably in the range of from 35N to 90N, most preferably in the range of from 40N to 80N, corresponding to a round-shaped tablet core of about 80 mg in weight. It is well known within the skilled artisan to define suitable hardness ranges 30 depending on the size and the shape of the tablets.

The dosage forms of the invention may comprise further additional active ingredients and/or excipients. Accordingly, in some embodiments, the dosage form further comprises one or more hormones, such as a progestin. The progestin may be selected from 35 drospirenone, levonorgestrel, norgestrel, gestodene, dienogest, cyproterone acetate, norethisterone, norethisterone acetate, desorgestrel or 3-keto-desorgestrel. Preferably, such progestins are in micronised form. Preferably, the dosage form of the invention does not contain isoflavone.

Examples of further excipients include fillers (sugars, such as lactose, sucrose, dextrose and dextrates; sugar alcohols, such as mannitol, sorbitol and xylitol; carbonates and phosphates of alkaline earth metals, such as calcium carbonate and calcium phosphate; celluloses, such as powdered cellulose and microcrystalline cellulose; colloidal silica; 5 titanium dioxide; kaolin; talc), and lubricants (such as magnesium stearate).

The tablet core may be provided with a film-coat for the ease of swallowing the tablet. The film-coating may contain film-coating agents such as hydroxypropylmethyl cellulose, macrogol, talc, and colouring agents such as titanium dioxide, ferric oxide pigment yellow.

10

As mentioned above, the present inventors have succeeded in preparing suitable oral solid dosage forms without applying solubilisers. Nevertheless, the dosage form of the invention may contain one or more solubiliser, such naturally occurring phosphatides, e.g. lecithin or soybean lecithin; condensation products of ethylene oxide with e.g. a fatty acid, a long 15 chain fatty alcohol, or a partial ester derived from fatty acids and a hexitol or a hexitol anhydride, for example polyoxyethylene stearate, polyoxyethylene sorbitol monooleate, polyoxyethylene sorbitan monooleate, etc.; or salts of long-chain aliphatic phosphates, such as sodium lauryl sulphate. However, in a preferred embodiment, the dosage form of the invention does not contain a solubiliser.

20

As will be understood, the various embodiments described herein may be combined. Thus, in a preferred embodiment, an oral solid dosage form of the invention comprises

- 25 i) estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.01 mg to 0.25 mg;
- 30 ii) a filler in an amount of 50-90% by weight, such as 55-85% by weight. The filler may be a sugar (typically lactose, glucose or sucrose), a sugar alcohol (typically mannitol), a starch (typically maize or potato starch) or mixtures thereof;
- iii) pregelatinized (modified) starch in an amount of 6-18% by weight; and
- 35 iv) a binder in an amount of 1-5% by weight, the binder being typically starch, starch derivatives, partly or fully pregelatinized starch, cellulose, cellulose derivatives.

In a particular preferred embodiment, an oral solid dosage form of the invention comprises

- 5 i) estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.1 mg to 0.2 mg. Most preferably, the estradiol is in the form of estradiol hemihydrate.
- 10 ii) a filler, preferably lactose monohydrate, in an amount of 50-90% by weight, such as 55-85% by weight;
- 15 iii) starch, preferably maize starch, in an amount of 10-26% by weight
- iv) pregelatinized (modified) starch in an amount of 6-18% by weight; and
- v) a binder, preferably hydroxypropyl cellulose, in an amount of 1-5% by weight.

As explained above, in an interesting embodiment the dosage form of the invention is in granulated form.

- 20 The phrase "granulated form" indicates that the resulting physical form, when a powdery mixture of an active ingredient and one or more excipients is transformed into partly agglomerated particles and/or granules, has a particle size larger than the unprocessed powdery mixture. The transformation may take place using any suitable apparatus known to the skilled person, preferably by contacting the powdery mixture with a granulation liquid using suitable granulation equipment, such as fluidised bed granulation.
- 25

Thus, in a further aspect the present invention relates to a process for manufacturing an oral solid dosage form of estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in a dose of 0.01 mg to 0.25 mg, comprising the steps of

- 30 a) providing a powdery mixture of estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient;
- b) granulating said powdery mixture into a granulate by adding a binder, provided that when polyvinylpyrrolidone is used, the weighed ratio between polyvinylpyrrolidone and estradiol is less than 10:1; and optionally
- 35 c) mixing the resulting granulate with further pharmaceutically acceptable excipients; and
- d) transforming the resulting mixture into a solid dosage unit form.

By the term "granulating" is understood a mechanical process whereby a powder comprising the active component and excipients are partly agglomerated into particles and/or granules having a larger particle size than the unprocessed powder. In one embodiment, the powdery mixture of the estradiol and excipients is contacted with a granulation liquid, which may comprise the binder, swelled, partly dissolved or completely dissolved in the granulation liquid. The granulation liquid may be any suitable solvent, but generally aqueous solutions or just water are applicable. In one embodiment, the powdery mixture is contacted with the granulation liquid using suitable equipment for wet-granulation, such as fluidised bed equipment. Furthermore, high shear granulation can be used instead of fluidised bed granulation.

In another suitable embodiment of the invention, the granulation liquid does not contain the binder. The binder is then added in dry form to the powdery mixture of the estradiol concurrently with a granulation liquid.

15

All statements made above concerning preferred embodiments, such as preferred dosage forms, preferred binders, etc., including preferred concentrations of such excipients, apply *mutatis mutandis* to the manufacturing aspect of the present invention.

20 In a still further aspect, the invention relates to the use of an oral solid dosage form of the invention for the preparation of a medicament for treating or preventing a physical condition in a woman caused by insufficient endogenous levels of estrogen, such as estradiol. These conditions include, but are not limited to, osteoporosis, headaches, nausea, depression, hot flushes, decrease in bone mineral density, and increased risk or
25 incidence of bone fracture, including vertebral and/or hip fracture. Preferably, the woman is a postmenopausal woman. Thus, more particularly, the present invention also relates to the use of an oral solid dosage form of the invention for the preparation of a medicament for the prevention of loss of bone mineral density in a postmenopausal woman. Moreover, the present invention also relates to the use of an oral solid dosage form of the invention
30 for the preparation of a medicament for treating symptoms of insufficient endogenous levels of estrogen, such as estradiol, in a woman.

Analogously, the present invention also relates to a method for preventing or treating a physical condition in a woman caused by insufficient endogenous levels of estrogen, such
35 as estradiol, the method comprising orally administering an oral solid dosage form of the invention to a woman in need thereof. These conditions include, but are not limited to, osteoporosis, headaches, nausea, depression, hot flushes, decrease in bone mineral density, and increased risk or incidence of bone fracture, including vertebral and/or hip fracture. Preferably, the woman is a postmenopausal woman. Thus, more particularly, the

28
29

present invention also relates to a method for prevention of loss of bone mineral density in a postmenopausal woman comprising orally administering an oral solid dosage form of the invention to a woman in need thereof. Moreover, the present invention also relates to a method for treating symptoms of insufficient endogenous levels of estrogen, such as estradiol, in a woman comprising orally administering an oral solid dosage form of the invention to a woman in need thereof.

While the present invention has mainly been discussed with reference to estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, the skilled person will understand that the principles described herein may easily be extended to also encompass other estrogens, in particular such estrogens which are sensitive to polyvinylpyrrolidone, i.e., which are chemically unstable in the presence of polyvinylpyrrolidone. Accordingly, in yet another aspect, the present invention relates to an oral solid dosage form comprising an estrogen in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.01 mg to 0.5 mg; and at least one pharmaceutically acceptable excipient, provided that when polyvinylpyrrolidone is present the weighed ratio between polyvinylpyrrolidone and estradiol is less than 10:1.

The term "estrogen" is meant to encompass all compounds (natural or synthetic, steroidal or non-steroidal compounds) exhibiting estrogenic activity. Such compounds encompass natural and synthetic estradiol and its derivatives; conjugated estrogens; estrogen receptor specific agonists; and non-steroidal compounds exhibiting estrogenic activity. The term is further meant to encompass all isomeric and physical forms of the estrogens including hydrates, such as a hemihydrate; solvates; salts; and complexes, such as complexes with cyclodextrins. Preferably, the estrogen is sensitive to polyvinylpyrrolidone, i.e., the estrogen is chemically unstable in the presence of polyvinylpyrrolidone. Such estrogens may be detected by manufacturing dosage forms with and without the presence of polyvinylpyrrolidone and monitoring the chemical stability of the estrogen during storage of the dosage form over a period of about 3 months in the dark at a temperature of 40°C and a relative humidity of 75%.

By the term "conjugated estrogen" is meant the natural conjugated estrogens, such as estrone and equillin and others obtained from pregnant mare urine. Conjugated estrogens are also made synthetically. Examples of synthetically produced estrogens include estropipate and ethinyl estradiol. Further, the term "conjugated estrogens" refers to esters of such compounds, such as the sulfate esters, salts of such compounds, such as sodium salts, and esters of the salts of such compounds, such as sodium salts of a sulfate ester, as well as other derivatives known in the art. Some specific examples include 17- α and β -dihydroequillin, equilenin, 17- α and β -dihydroequilenin, estrone, and their sodium sulfate

29
30

esters.

Thus, all statements made above in connection with the aspects covering estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, apply *mutatis mutandis* to the aspect concerning estrogens. Thus, whenever the term "estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof " is used in the present context, it will be understood that this term may be replaced by the term "estrogen".

The invention is further illustrated by the following non-limiting examples.

10

EXAMPLES

Example 1 - *In vitro* dissolution of micronised estradiol

The dissolution characteristics of micronised estradiol and mixtures of micronised estradiol and polyvinylpyrrolidone, respectively, were investigated in an *in vitro* dissolution test system. The dissolution tester was a USP apparatus 2 (paddle system) (See <711> of USP 27) using 900 ml of purified water tempered at 37°C as the dissolution media and a rotation speed of 50 rpm. The estradiol and the mixtures in powdery form were placed into the dissolution vessels in an amount corresponding to 100 µg of micronised estradiol hemihydrate.

20

Table 1. Results on dissolution testing

Powder composition	Amount of estradiol (µg) dissolved after:				
	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min
100 µg of estradiol	< 3*	< 3*	< 3*	< 3*	< 3 µg *
100 µg estradiol + 100 µg polyvinylpyrrolidone	16	29	48	56	68
100 µg estradiol + 4 mg polyvinylpyrrolidone	19	47	65	76	87

* means that the amount of estradiol was below the limit of quantification (3 µg)

The results demonstrate the significant influence of polyvinylpyrrolidone on the dissolution of micronised estradiol.

25

30
31

Example 2 - Preparation of oral solid dosages form with low dose estradiol

Tablet cores of 80 mg have the following composition were prepared:

Ingredient:		Amount (mg):		
I	Estradiol (hemihydrate, micronised)	0.05	0.1	0.19
II	Lactose monohydrate	up to 80 mg	up to 80 mg	up to 80 mg
III	maize starch	14.40	14.40	14.40
IV	Modified starch (maize)	9.60	9.60	9.60
V	maize starch	2	2	2
VI	Magnesium stearate	0.80	0.80	0.80

The maize starch marked "V" may be replaced with another "second choice" binder, such
5 as hydroxypropyl cellulose (low-substituted) in an amount of 1.6 mg

The oral solid dosage forms were prepared by charging a fluidised bed granulator with
ingredients I-IV (estradiol, lactose monohydrate, maize starch and modified starch), and
activating the fluidised bed. An aqueous solution of Ingredient V (maize starch) was then
10 sprayed continuously onto the fluidised bed while drying by heating the air stream of the
fluidised bed so as to apply 2 mg per 80 mg tablet core. At the end of the process,
magnesium stearate was sucked into the granulator and mixed with the granules by
maintaining the fluidised bed. Magnesium stearate may alternatively be added using a
blender. The resulting granules were compressed into tablet cores by compression using a
15 tablet press.

Example 3 - Stability of low dose estradiol dosage forms

Three different tablet formulations, A, B and C, were tested for the chemical stability of
estradiol (hemihydrate form and micronised) over a period of 12 months of storage in the
20 dark at a temperature of 40°C and a relative humidity of 75%. The tablets were kept in
closed containers during storage.

All tablet formulations (A, B and C) contained nominally 0.05 mg of micronised estradiol
hemihydrate at the start of the stability study and were provided with a film-coat
25 containing hydroxypropylmethyl cellulose, macrogol, talc, titanium dioxide and ferric oxide
pigment yellow. The tablet cores of 80 mg have the following composition ("+" indicates
the presence of a given component):

35
32

Ingredient		Amount (mg)	A	B	C
I	Estradiol (hemihydrate, micronised)	0.05	+	+	+
II	Lactose monohydrate	up to 80 mg	+	+	+
III	malze starch	14.40	+	+	+
IV	Modified starch (malze)	9.60	+	+	+
V	malze starch	2	+		
V	Polyvinylpyrrolidone	4		+	
V	hydroxypropylcellulose	1.6			+
VI	Magnesium stearate	0.80	+	+	+

Tablet formulation A is identical to the composition shown in Example 2 (with 0.05 mg of estradiol and 2 mg of malze starch (V)). Tablet formulations B and C are identical to tablet
5 formulation A, with the exception that the 2 mg malze starch (ingredient V) is replaced with 4 mg of polyvinylpyrrolidone and 1.6 mg hydroxypropyl cellulose, respectively.

Table 2: Content of intact estradiol after storage at 40°C/75 % RH

Months	Tablet form. A	Tablet form B	Tablet form. C
0	98.5%	101.1%	100.6%
1	96.7%	95.1%	96.5%
3	98.1%	92.4%	98.1%
6	95.6%	87.7%	97.8%
9	96.3%	86.6%	97.5%
12	95.7%	82.4%	97.7%

An amount of estradiol (%) in the range of 98-102% corresponds to 100%.

10

The obtained data clearly illustrate that polyvinylpyrrolidone has a destabilising effect on estradiol-

15 **Example 4 - Stability of tablet with high content of estradiol and presence of polyvinylpyrrolidone.**

A tablet formulation, R, was tested for chemical stability of estradiol (hemihydrate form and micronised) over a period of 6 months of storage in the dark at a temperature of 40°C and relative humidity of 75%. The tablets were kept in closed containers during storage.

20 Tablet formulation R contained nominally 1 mg of micronised estradiol hemihydrate at the start of the stability study. The requirement is 0.9-1.050 mg per tablet. Tablet formulation

32
37

R is identical to tablet formulation B (4 mg of PVP) as described in Example 3 with the exception that tablet formulation R contains 1 mg of micronised estradiol hemihydrate.

The amount of intact estradiol was found to be 98% after storage for 1, 3 and 6 month, 5 respectively, at 40°C and relative humidity of 75%. These data indicate that estradiol is chemically stable when provided in tablet formulation R. The shelf-life of tablet formulation R could be estimated to about 4 years.

Example 5 - Dissolution characteristics of low dose estradiol dosage form

- 10 The dissolution profile of tablet formulations A, B, C and D were determined by *in vitro* dissolution test system using USP apparatus 2 (paddle system) (See <711> of USP 27), 900 ml of purified water tempered at 37°C as the dissolution media and a rotation speed of 50 rpm.
- 15 The tablet formulations A, B and C are as described in Example 3 and the tablet formulation D is identical to tablet formulation A with the modification that the film-coating does not contain macrogol.

Table 3. Results on dissolution testing

Tablet	Amount of estradiol (%) dissolved after:				
	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
A: maize starch 2 mg	84.1	96.3	99.5	100.5	100.6
B: polyvinylpyrrolidone 4 mg	81.2	97.8	100.2	100.2	99.6
C: hydroxypropylcellulose 1.6 mg	82.1	97.8	100.2	100.2	101.0
D: as A but with no macrogol in film-coat	86.3	98.4	102.5	102.5	102.4

- 20 An amount of estradiol (%) in the range of 98-102% corresponds to 100%.

The results in Table 3 indicate that all four tablet formulations A, B, C and D exhibit the same dissolution profile in water.

25 Example 6 - Pharmacokinetic end points (bioavailability) for low dose estradiol tablet formulations

A bioavailability study was conducted in order to determine the serum levels of estradiol after single administration of a tablet formulation identical to the one described in Example 2 containing 190 µg and 100 µg of micronised estradiol hemihydrate, respectively. The

35
51

study design was open labelled, 3 periods, 3 treatments, cross-over design with a single administration of each treatment and two weeks' washout between each period. The study population were 24 healthy postmenopausal women, age 55–75. Fasted condition was held.

5

Figure 1 shows the mean serum levels of estradiol (pg/ml) over a period of up to 48 hours. The full-drawn line refers to the mean serum levels of estradiol achieved by administering a single dose of 190 µg to the study population, and the dotted line refers to the mean serum levels of estradiol achieved by administering a single dose of 100 µg to the study
10 population. The mean serum level of endogenous estradiol was 3-3.5 pg/ml.

The results indicate that per-orally administration of 100 µg or 190 µg of micronised estradiol hemihydrate results in mean serum levels within the desired range of 5-20 pg/ml for an extended period of time.

34
35**CLAIMS**

1. An oral solid dosage form comprising estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.01 mg to 0.5 mg; and at least one pharmaceutically acceptable excipient, provided that when polyvinylpyrrolidone is present the weighed ratio between polyvinylpyrrolidone and estradiol is less than 10:1.
2. The dosage form according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable derivative is an ester of estradiol selected from the group consisting of estradiol valerate, estradiol acetate, estradiol propionate, estradiol enantate, estradiol undecylate, estradiol benzoate, estradiol cyplonate, estradiol sulfate and estradiol sulfamate, or a salt thereof.
3. The dosage form according to claim 1, wherein the hydrate of estradiol is estradiol hemihydrate.
4. The dosage form according to any one of the preceding claims, wherein the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, is in micronised form.
5. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein more than 70% of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, is dissolved from the dosage form within 30 minutes as determined by USP 27 (Paddle System) using 900 ml of water at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the rotation speed.
6. The dosage form according to claim 5, wherein more than 80% of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, is dissolved from the dosage form within 30 minutes.
7. The dosage form according to claim 6, wherein more than 90% of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, is dissolved from the dosage form within 30 minutes.
8. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein more than 70% of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, is dissolved from the dosage form within 15 minutes as determined by USP 27 (Paddle System) using 900 ml of water at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the rotation speed.

25/36

9. The dosage form according to claim 8, wherein more than 80% of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, is dissolved from the dosage form within 15 minutes.
- 5 10. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.05 mg to 0.4 mg.
- 10 11. The dosage form according to claim 10, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.05 mg to 0.3 mg.
- 15 12. The dosage form according to claim 11, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.05 mg to 0.25 mg.
- 20 13. The dosage form according to claim 12, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.1 mg to 0.2 mg.
- 25 14. The dosage form according to claim 13, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.15 mg to 0.2 mg.
- 30 15. The dosage form according to claim 14, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of about 0.2 mg.
- 35 16. The dosage form according to claim 14, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of about 0.19 mg.

26/31

17. The dosage form according to claim 14, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of about 0.15 mg.

5

18. The dosage form according to claim 13, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of about 0.1 mg.

10 19. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein at least 95% by weight of the initial amount of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, is present in the dosage form following storage at 40°C and 75% relative humidity (RH) in darkness for 3 months.

15 20. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein at least 85% by weight of the initial amount of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivate thereof, is present in the dosage form following storage at 40°C and 75% relative humidity (RH) in darkness for 12 months.

20 21. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient is a binder selected from the group consisting of starch, starch derivatives, partly or fully modified or pregelatinized starch, cellulose, cellulose derivatives, and mixtures thereof.

25 22. The dosage form according to claim 21, wherein the starch is selected from the group consisting of maize starch, potato starch, rice starch, tapioca starch and wheat starch.

23. The dosage form according to claim 22, wherein the starch is maize starch.

30 24. The dosage form according to claim 21, wherein the starch derivative is maltodextrin.

25. The dosage form according to claim 21, wherein the cellulose is microcrystalline cellulose.

35 26. The dosage form according to claim 21, wherein the cellulose derivative is selected from the group consisting of carboxymethylcellulose, ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose and methylcellulose.

27
30

27. The dosage form according to claim 26, wherein the cellulose derivate is hydroxypropyl cellulose.
28. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form
5 does not contain polyvinylpyrrolidone.
29. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form does not contain Isoflavone.
- 10 30. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form does not contain a solubiliser.
31. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form does not contain a super disintegrant.
- 15 32. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form is in the form of a tablet, capsule, gelcap, granule, sachet or a pill.
33. The dosage form according to claim 32, wherein the dosage form is in the form of a
20 tablet.
34. The dosage form according to claim 33, wherein the tablet is film-coated.
35. A process for manufacturing an oral solid dosage form of estradiol, or a hydrate, a salt
25 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in a dose of 0.01 mg to 0.25 mg, comprising the steps of
- a) providing a powdery mixture of estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient;
 - 30 b) granulating said powdery mixture into a granulate by adding a binder, provided that when polyvinylpyrrolidone is used, the weighed ratio between polyvinylpyrrolidone and estradiol is less than 10:1; and optionally
 - c) mixing the resulting granulate with further pharmaceutically acceptable excipients; and
 - 35 d) transforming the resulting mixture into a solid dosage unit form.
36. An oral solid dosage form obtainable by the process as defined in claim 35.

38
39

37. The oral solid dosage form as defined in any of claims 1-34 or 36 for use as a medicament.
38. Use of an oral solid dosage form as defined in any of claims 1-34 or 36 for the
5 preparation of a medicament for treating or preventing a physical condition in a woman caused by insufficient endogenous levels of estrogen.
39. Use according to claim 38, wherein the estrogen is estradiol.
- 10 40. Use according to claim 38 or 39, wherein the physical condition is osteoporosis, headaches, nausea, depression, hot flushes, decrease in bone mineral density, or increased risk or incidence of bone fracture.
41. Use according to any of claims 38-40, wherein the woman is a postmenopausal
15 woman.
42. A method for preventing or treating a physical condition in a woman caused by insufficient endogenous levels of estrogen, the method comprising orally administering an oral solid dosage form as defined in any of claims 1-34 or 36 to a woman in need thereof
20
43. The method according to claim 42, wherein the estrogen is estradiol.
44. The method according to claim 42 or 43, wherein the physical condition is osteoporosis, headaches, nausea, depression, hot flushes, decrease in bone mineral
25 density, or increased risk or incidence of bone fracture.
45. The method according to any of claims 42-44, wherein the woman is a postmenopausal woman.
- 30 46. An oral solid dosage form comprising an estrogen in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.01 mg to 0.5 mg; and at least one pharmaceutically acceptable excipient, provided that when polyvinylpyrrolidone is present the weighed ratio between polyvinylpyrrolidone and the estrogen is less than 10:1.

25
40

1/1

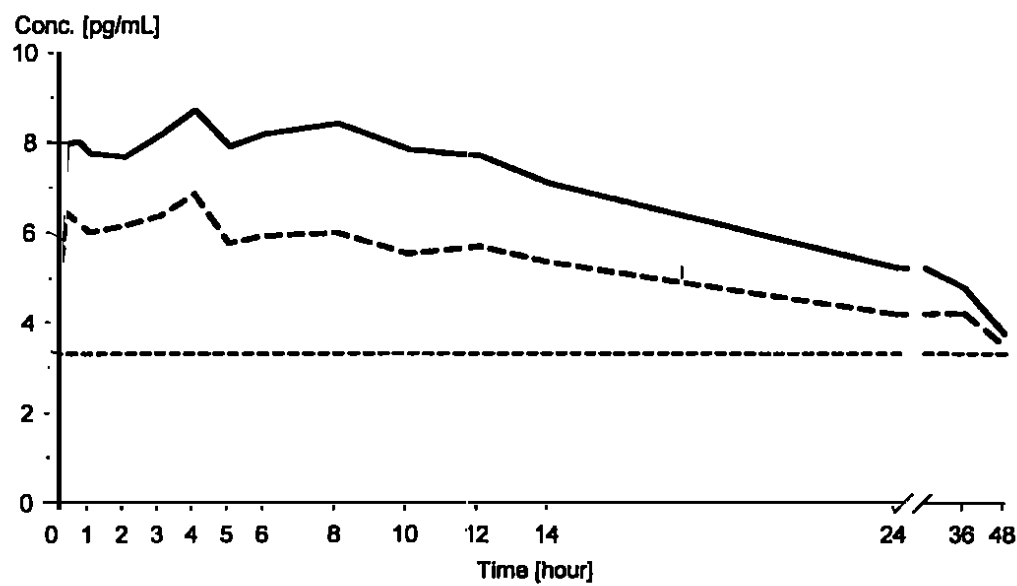


Fig. 1

40
47

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 - (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 - (43) **Fecha de publicación internacional : 11 de mayo de 2006 (11.05.2006)**
 - (10) **Número de publicación internacional: WO 2006/048261 A1**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/565 (2006.01)
- (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2005/011726**
- (22) **Fecha de presentación internacional: 1 de noviembre de 2005**
(01.11.2005)
- (25) **Idioma de la presentación: inglés**
- (26) **Idioma de la publicación: inglés**
- (30) **Antecedentes de prioridad:**
04078014.0 del 2 de noviembre de 2004 (02.11.2004) EP
- (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de**
US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178,
13342 Berlin (DE).
- (72) **Inventores; y**
- (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): FUNKE, Adrian [DE/DE]; Ins-**
terburgallee 33a, 14055 Berlin (DE). MÜLLER, Kristina [DE/DE];
Dunckerstrasse 26, 10437 Berlin (DE). WAGNER, Torsten [DE/DE];
Strasse 163 Nr. 4, 13127 Berlin (DE). ZURTH, Christian [DE/DE];
Herrnholzweg 21a, 13469 Berlin (DE).
- (74) **Agente: PLOUGMANN & VINGTOFT A/S; Sundkrogsgade 9, P.O. Box**
831, DK-2100 Copenhagen Ø (DK).
- (81) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario,**
para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

47
42

(84) Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

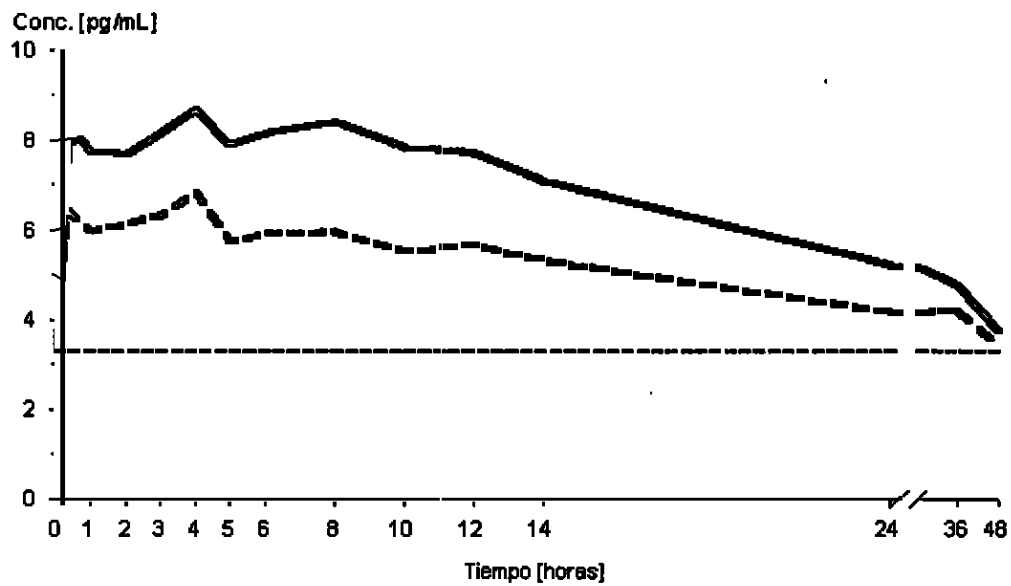
Publicado:

- sin el informe de búsqueda internacional y será republicado luego de recibir dicho informe

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

(54) Título: Formas de dosificación oral sólidas que contienen una dosis baja de estradiol

(57) Resumen



La presente invención se refiere a formas de dosificación oral sólidas que contienen una dosis muy baja de estradiol. Las formas de dosificación se formulan de modo tal que se evita la degradación del estradiol y se minimiza el contenido de polivinilpirrolidona, al tiempo que aún se logra una disolución rápida similar a la del estradiol. Las formas de dosificación son útiles para prevenir o tratar una condición física provocada en una mujer por niveles endógenos insuficientes de estradiol.

03
44

Formas de dosificación oral sólidas que contienen una dosis baja de estradiol

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas, en particular, formas de dosificación oral sólidas, que comprenden una dosis baja de estradiol. Las formas de dosificación de la presente invención permiten ob-
10 tener una buena estabilidad química para el estradiol durante el almacenamiento, al tiempo que aún permiten lograr una tasa de disolución elevada del estradiol en agua.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las formas de dosificación farmacéuticas que contienen
15 derivados naturales o sintéticos de hormonas esteroideas comúnmente contienen una dosis baja de estos ingredientes activos. En la presente invención, la dosis de estradiol es significativamente menor que la que se ha administrado por vía oral hasta el momento en el tratamiento de condiciones
20 físicas asociadas con niveles endógenos de estrógenos insuficientes en mujeres.

De acuerdo con la Patente de los EEUU N° 5891868 (Cum-
mings et al.), se redujo el riesgo de fracturas óseas en mu-
jeres posmenopáusicas por medio de la administración trans-
25 dérmica de aproximadamente 20 µg de estradiol, o aún menos

de aproximadamente 20 µg de estradiol por día. La administración transdérmica resultó en niveles efectivos en suero en el rango de entre 5 y 20 pg/ml, que permanecieron en este rango por un período de tiempo extendido. Cummings et al. también sugirieron la administración de estrógeno exógeno a través de otras rutas apropiadas, por ejemplo, por vía oral o parenteral, pero Cummings et al. establecieron adicionalmente que *"el estrógeno debería ser administrado por vía parenteral o transdérmica, en vez de oral. Se prefieren las rutas de administración anteriores sobre la administración oral, debido a que la administración oral de estrógeno puede conducir a niveles incrementados de globulina unida a hormonas sexuales. La globulina unida a hormonas sexuales puede disminuir los efectos beneficiosos del estrógeno en sujetos posmenopáusicos, particularmente en sujetos que presentan señales de osteoporosis o pérdida de densidad mineral ósea"*. Por consiguiente, se considera que la administración oral de dosis bajas de estrógenos, tales como estradiol, es problemática, debido a la razón mencionada por Cummings et al.

Además, generalmente se considera problemático aplicar una administración oral de una dosis baja de un agente activo con el fin de asegurar niveles constantes y bajos en el suero de un individuo, por un período de tiempo extendido de hasta 18 a 24 horas, y para lograr esto de forma reproducible en una gran población de mujeres. En particular, se con-

sidera problemática la administración de estrógeno, estradiol, que, a pesar del hecho de que se proporciona en forma micronizada, presenta una biodisponibilidad extremadamente baja. Por consiguiente, la biodisponibilidad del estradiol micronizado es solamente de aproximadamente 3-5% después de una administración oral diaria de entre 1 y 3 mg de estradiol. Esta biodisponibilidad baja se atribuye principalmente a un metabolismo extensivo en el intestino y el hígado. Por esta razón, debe esperarse que la administración oral de una dosis más baja de estradiol resulte en una pérdida de estradiol aún mayor debido a este metabolismo extensivo, ya que la relación entre las enzimas metabólicas y el estradiol es considerablemente mayor. Entonces, aquellos entrenados en la técnica no esperarán que pueda determinarse la dosificación baja correcta de estradiol, que da lugar a niveles constantes en suero en el rango de 5-30 pg/ml, realizando la extrapolación lineal de niveles en suero conocidos, obtenidos mediante la administración oral diaria de 1-3 mg estradiol.

Cuando se formula una forma de dosificación oral sólida dirigida a la liberación inmediata de una dosis baja de un ingrediente activo altamente hidrofóbico, tal como estradiol, aquellos con conocimiento de ciencia farmacéutica considerarán i) incrementar la desintegración de la forma de dosificación oral en fragmentos más pequeños, ii) incrementar la liberación del ingrediente activo en el fluido gá-

46
47

trico, y iii) incrementar la tasa de disolución del ingrediente activo en el fluido gástrico, de modo de prevenir la entrada del ingrediente activo en el tracto intestinal inferior, antes de que sea absorbido en el tracto intestinal superior, que es el sitio primario de absorción para las moléculas más grandes.

Con el fin de lograr esto, como opción primaria, el experto en ciencias farmacéuticas elegirá formular la forma de dosificación sólida, usando material micronizado del ingrediente activo para proporcionar un área superficial elevada. De este modo, el área superficial elevada permitirá una disolución rápida.

Como segunda opción, el científico formulará la forma de dosificación sólida usando excipientes que promuevan la desintegración, en combinación con excipientes que promuevan la humectación/la solubilización del ingrediente activo en agua o en el fluido gástrico. Normalmente, el científico seleccionará polivinilpirrolidona (PVP), que es un excipiente que presenta un efecto de solubilización (que mejora la capacidad de humectación), pero que también tiene una capacidad de aglutinación, lo que transforma este excipiente en una opción "elegida en primer lugar", en particular cuando se formulan formas de dosificación oral sólidas de drogas altamente hidrofóbicas. El efecto de solubilización de la polivinilpirrolidona está bien descrito en la literatura.

97
48

Por ejemplo, se ha demostrado que la polivinilpirrolidona mejora la solubilidad y la tasa de disolución del atenolol (Moneghini et al. Int J Pharm 175;1998;177-183), y mejora la disolución de la prednisolona, la nitrofurantoína y el nitrofurural considerablemente en geles que contienen 1-10% p/p de polivinilpirrolidona (Voigt et al. Pharmazie 35;1980:311-312).

En WO 01/52857 se describe la fabricación de formas de dosificación oral que contienen entre 1 y 3 mg de estradiol con polivinilpirrolidona 25000.

Sin embargo, los presentes inventores han descubierto que, cuando se aplica una dosis más baja de estradiol en una formulación en tableta similar a aquellas descritas en el ejemplo 1 de WO 01/52857, se detecta una pérdida significativa de estradiol durante el almacenamiento, es decir, el estradiol ya no es más estable desde el punto de vista químico.

Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar formas de dosificación oral sólidas estables que contienen una dosis baja de estradiol, sin comprometer la liberación y la disolución rápida del estradiol en el fluido gástrico, con el fin de obtener niveles de estradiol en suero confiables y suficientemente bajos, por un período de tiempo extendido de al menos aproximadamente entre 18 y 24 horas, después de una única administración de dicha forma de dosificación a una mujer.

48
49

En otras palabras, el objeto de la presente invención es proporcionar formas de dosificación oral sólidas que comprenden estradiol en una dosis baja y, al mismo tiempo, satisfacen los siguientes requerimientos:

- 5 • Liberación inmediata de estradiol en el fluido gástrico después de una administración oral, con el objeto de que el estradiol sea absorbido con gran biodisponibilidad
- 10 • Estabilidad química y física, en particular respecto del estradiol
- Absorción confiable y suficiente del estradiol, de modo de obtener niveles de estradiol en suero que permanezcan constantes en el rango de entre aproximadamente 5 y 20 pg/ml
- 15 • Gran uniformidad de contenido
- Preferiblemente, la dosis de estradiol es menor que la aplicada previamente en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas

20 A continuación se describen documentos que constituyen antecedentes técnicos, en los que se describen composiciones farmacéuticas libres de polivinilpirrolidona que contienen estrógenos en dosis bajas.

 En WO 02/47692 se describe una composición en tabletas vaginales que contiene 10-30 µg de estradiol. Las tabletas
25 vaginales descriptas en WO 02/47692 no son apropiadas para

4g
50

uso oral, y el experto se percata rápidamente de que el estradiol se liberará lentamente a partir de estas composiciones en tabletas vaginales.

WO 97/12600 (equivalente de la Patente de los EEUU N°
5 US 6060077) se relaciona con cápsulas vaginales que contienen 2,5-15 µg de 17β-estradiol. Nuevamente, estas composiciones vaginales no son apropiadas para una administración oral.

En la Patente de los EEUU N° 6326366 se describen ampliamente formas de dosificación oral que comprenden una
10 mezcla de entre 0,2 y 5 mg de un estrógeno, tal como estradiol, e isoflavona. Sin embargo, en los ejemplos de trabajo, se administran 0,625 mg de estrógeno. Las formas de dosificación oral sólidas de este documento preferiblemente no
15 contienen isoflavona.

En la Patente de los EEUU N° 3318925 se describen composiciones farmacéuticas que comprenden 7α-metil estrona y 3-metil éter de 7α-metil estrona en una cantidad de 50 µg.

RESUMEN DE LA INVENCION

20 La presente invención pretende solucionar los problemas mencionados previamente. Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se relaciona con una forma de dosificación oral sólida que comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso
25 farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de

50
51

vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,01 mg y 0,5 mg; y al menos un excipiente aceptable para el uso farmacéutico, teniendo en cuenta que, cuando hay polivinilpirrolidina, la relación de peso entre la polivinilpirrolidona y el estradiol es menor que 10:1.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la invención para usar como un medicamento.

Cuando la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la invención se administra por vía oral a mujeres, los niveles en suero resultantes permanecen constantemente bajos por un período de tiempo extendido, y son niveles suficientemente efectivos como para prevenir las fracturas óseas en aquellas mujeres cuyos niveles de estrógeno endógeno se han reducido. Por consiguiente, en aún otro aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la invención, para la preparación de un medicamento para la prevención de la pérdida de densidad mineral ósea en una mujer posmenopáusica.

En un aspecto análogo, la presente invención se relaciona con el uso de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la invención, para la preparación de un medicamento para tratar los síntomas de los niveles endógenos insuficientes de estradiol en una mujer, en particular una mujer posmenopáusica.

57
52

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso para fabricar una forma de dosificación oral sólida de estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una dosis de entre 5 0,01 mg y 0,25 mg, que comprende los pasos de

- a) proporcionar una mezcla en polvo de estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, y al menos un excipiente aceptable para el uso farmacéutico;
- 10 b) granular dicha mezcla en polvo en un granulado agregando un aglutinante, teniendo en cuenta que, cuando se usa polivinilpirrolidona, la relación de peso entre la polivinilpirrolidona y el estradiol es menor que 10:1; y opcionalmente
- 15 c) mezclar el granulado resultante con otros excipientes aceptables para el uso farmacéutico; y
- d) transformar la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida individual.

Aún otros aspectos de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En la Figura 1 se presentan los niveles medios de estradiol en suero (pg/ml) por un período de hasta 48 horas.

25 En el eje Y se indica la concentración de estradiol en suero

52
53

en pg/ml, y en el eje X se indica el tiempo (en horas) después de la administración de una dosis individual de estradiol. La línea completa y la línea punteada detallan el perfil en suero después de la administración oral de una dosis individual de hemihidrato de estradiol de 190 µg y 100 µg, respectivamente. El nivel medio de estradiol endógeno en suero (línea basal) fue de 3-3,5 pg/ml.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se mencionó previamente, como primera opción, aquellos entrenados en la técnica sugerirán el uso de polivinilpirrolidona como aglutinante en la preparación de la forma de dosificación sólida, ya que este excipiente también mejora la capacidad de humectación del ingrediente activo hidrofóbico. Como es evidente a partir del Ejemplo 1 en la presente documentación, la superficie del hemihidrato de estradiol micronizado es altamente hidrofóbica, ya que prácticamente no se disuelve en agua, lo que resulta esperable sobre la base del incremento en el área superficial. Además, en el Ejemplo 1 se detalla el efecto significativo sobre la disolución, obtenido mediante la adición de polivinilpirrolidona al estradiol micronizado; el estradiol micronizado se disuelve rápidamente, sin que importe la relación de peso entre el estradiol y la polivinilpirrolidona.

Bastante inesperadamente, los presentes inventores han descubierto que, cuando se usa polivinilpirrolidona en la

53
4

fabricación de formas de dosificación sólidas que contienen una dosis baja de estradiol, se dan problemas de estabilidad inaceptables (véase el Ejemplo 3 en la presente documentación). Las formas de dosificación sólidas similares que con-
5 tenían dosis de estradiol más elevadas, tales como 1, 2 ó 3 mg, fueron estables, como lo habría esperado aquél entrenado en la técnica (véase el Ejemplo 4 en la presente documentación).

En consecuencia, teniendo en cuenta solamente la esta-
10 bilidad, aquellos entrenados en la técnica pueden considerar reemplazar el contenido de polivinilpirrolidona por otros ingredientes relevantes aceptables para el uso farmacéutico. Sin embargo, no existen alternativas apropiadas para la polivinilpirrolidona en la técnica farmacéutica, es decir, los
15 excipientes aceptables para el uso farmacéutico que presentan efectos aglutinantes y solubilizantes no existen, excepto por la PVP. Entonces, considerando el efecto destructivo de la PVP, el aglutinante puede seleccionarse entre aquellos categorizados como aglutinantes "elegidos en segundo lugar".
20 Sin embargo, aquellos entrenados en la técnica tenderán a no usar aglutinantes menos eficientes, considerando que no poseen la capacidad de humectación excelente de la polivinilpirrolidona.

En oposición a lo que esperarían aquellos entrenados en
25 la técnica, los presentes inventores han obtenido una forma

59
55

de dosificación sólida de liberación rápida que contiene una dosis baja de estradiol, donde el estradiol es estable desde el punto de vista químico y presenta una disolución rápida en agua sin aplicar solubilizadores, y aún sin aplicar súper desintegradores (véanse los Ejemplos 2 y 5 en la presente documentación).

Además, como se muestra en el Ejemplo 6 en la presente documentación, una única administración oral de una tableta de la invención, que contiene 100 ó 190 µg de hemihidrato de estradiol, a mujeres, resulta en niveles de estradiol en suero en el rango deseado de entre 5 y 20 pg/ml por un período de tiempo extendido. Los datos también demuestran que aún las dosis muy bajas de hemihidrato de estradiol (100 µg) permiten obtener los niveles deseados, aún a pesar del hecho de que se habría esperado que esta dosis baja fuera metabolizada de una forma mucho más extensiva que la dosis más elevada de 190 µg.

La presente invención se relaciona con formas de dosificación oral sólidas que comprenden, como ingrediente activo para el uso terapéutico, estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una dosis muy baja. Las formas de dosificación presentan las siguientes características: desintegración rápida; disolución rápida respecto del ingrediente activo; biodisponibilidad apropiada cuando se las administra por vía oral; valores

556

de ingrediente activo en suero constantemente en el rango de 2-30 pg/ml; tales como 5-20 pg/ml; estabilidad química elevada respecto del ingrediente activo y contenido elevado de uniformidad.

5 En el presente contexto, el término "formas de dosificación oral sólidas" generalmente hace referencia a tabletas (tanto formas que solamente pueden tragarse y masticables), cápsulas, gránulos, gránulos encerrados en sachés y píldoras. Por consiguiente, la forma de dosificación sólida de la
10 invención puede tomar la forma de una tableta, una cápsula, una cápsula de gel, un gránulo, un saché o una píldora. En una realización preferida de la invención, la forma de dosificación oral sólida toma la forma de una tableta o una cápsula, en particular, la forma de una tableta.

15 En una realización interesante de la invención, el ingrediente activo es un derivado de estradiol aceptable para el uso farmacéutico. Los términos "derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico" y "derivado de estradiol aceptable para el uso farmacéutico" hacen referencia a ésteres,
20 tales como ésteres de sulfato, de estradiol; sales de estradiol y ésteres de estradiol, tales como sales de sodio, p. ej., sales de sodio de ésteres de sulfato; así como otros derivados conocidos en la técnica. Típicamente, un éster de estradiol está en la posición 3 ó 7 del estradiol. Los ejem-
25 plos específicos de ésteres de estradiol típicos incluyen

56
57

valerato de estradiol, acetato de estradiol, propionato de estradiol, enantato de estradiol, undecilato de estradiol, benzoato de estradiol, cipionato de estradiol, sulfato de estradiol, sulfamato de estradiol, así como sales de éstos.

5 El término "estradiol" implica que el estradiol puede tomar la forma de 17- α -estradiol o 17- β -estradiol. Preferiblemente, el estradiol toma la forma de 17- β -estradiol. El término "estradiol" también comprende las formas hidratadas de estradiol, en particular hemihidrato de estradiol.

10 El estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, preferiblemente está adaptado en una forma que facilita la distribución homogénea del estradiol en la composición, tal como en una forma que tiene un área superficial incrementada. Por consiguiente,
15 te, el estradiol preferiblemente está en una forma micronizada, o puede disolverse en un solvente, tal como etanol, y luego se rocía en la superficie de las partículas de vehículo inerte. Cuando se proporciona el estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en forma micronizada, tiene la siguiente distribución de tamaños de partículas, determinada por difracción láser: 90% de las partículas tienen un diámetro de $\leq 20 \mu\text{m}$, y 50% de las partículas tienen un diámetro de $\leq 10 \mu\text{m}$, preferiblemente $\leq 5 \mu\text{m}$. Debería comprenderse que el término
20 "micronizada" también denota que la distribución de tamaños
25

57
58

de partículas, determinada por difracción láser, es tal que 90% de las partículas tienen un diámetro mayor que 0,1 μm , preferiblemente 0,2 μm . La determinación del tamaño de las partículas por difracción láser puede efectuarse usando un dispositivo Sympatec HELIOS (dispersión), operado con una presión de 1-4 bar.

Como se indicó previamente, las formas de dosificación de la invención comprenden una dosis baja de estradiol. El término "dosis baja" hace referencia a la dosis de estradiol en la forma de dosificación sólida, y define una dosis que es menor que la dosis diaria conocida hasta el momento como efectiva para el tratamiento de los sofocos en mujeres posmenopáusicas, a saber, una dosis menor que 1-3 mg de estradiol. Entonces, en una realización de la invención, el término "dosis baja" hace referencia a una forma de dosificación oral sólida que comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,01 mg a 0,5 mg. Preferiblemente, la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,05 mg a 0,4 mg, tal como una cantidad de entre 0,05 mg a 0,3 mg,

por ejemplo, una cantidad de entre 0,05 mg y 0,25 mg. Más preferiblemente, la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,1 mg y 0,2 mg, tal como una cantidad de entre 0,15 mg y 0,2 mg. En realizaciones muy interesantes de la invención, la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,11 mg, aproximadamente 0,12 mg, aproximadamente 0,13 mg, aproximadamente 0,14 mg, aproximadamente 0,15 mg, aproximadamente 0,16 mg, aproximadamente 0,17 mg, aproximadamente 0,18 mg, aproximadamente 0,19 mg o aproximadamente 0,20 mg, preferiblemente aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,15 mg, aproximadamente 0,19 mg y aproximadamente 0,2 mg. Las dosificaciones mencionadas previamente corresponden preferiblemente a la dosis diaria. En una realización preferida de la invención, el ingrediente activo es hemihidrato de estradiol. Sin embargo, en el caso de estradiol anhidro, se emplea una sal de estradiol, o un derivado de estradiol aceptable para el uso farmacéutico. Para aquellos entrenados en la técnica, la determinación de las

dosificaciones equivalentes desde el punto de vista terapéutico/farmacológico de otras formas constituye una práctica de rutina, cuando se conoce la dosis efectiva de hemihidrato de estradiol. Por ejemplo, en la publicación de Timmer y Geurts se provee una guía de cómo pueden determinarse dosificaciones equivalentes (véase "Bioequivalence assessment of three different estradiol formulations in postmenopausal women in an open, randomized, single-dose, 3-way cross-over", en European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 24(1):47-53, 1999).

Como se mencionó previamente, la forma de dosificación oral de la invención permite la liberación inmediata del ingrediente activo. Los términos "liberación inmediata", "liberación rápida" y "liberación veloz" son términos que pueden usarse en forma indistinta, que hacen referencia al hecho de que el tiempo de desintegración es breve, lo que permite a su vez la disolución rápida del ingrediente activo. El tiempo de desintegración debería ser menor que 10 minutos, preferiblemente menor que 5 minutos, y puede determinarse de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 27; capítulo <701>) sin usar un disco. Preferiblemente, tiempo de desintegración debería ser menor que 4 minutos, aún más preferiblemente, menor que 3 ó 2 minutos.

Además, la forma de dosificación oral presenta una disolución rápida del estradiol, o un hidrato, una sal o un

derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en
agua. El término "disolución rápida" denota que se disuelve
más de 70% del estradiol, o un hidrato, una sal o un deriva-
do de éste aceptable para el uso farmacéutico, a partir de
5 las formas de dosificación, 30 minutos después del comienzo
de la evaluación de la disolución. La evaluación de la diso-
lución se realiza de acuerdo con el método de referencia de
la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 27; capítulo
<711>), usando 900 ml de agua a una temperatura de 37°C como
10 medio de disolución, una velocidad de rotación de 50 rpm y
un aparato de disolución equipado con paletas. Preferible-
mente, se disuelve más de 80%, tal como más de 90%, del es-
tradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste acepta-
ble para el uso farmacéutico, a partir de las formas de do-
15 sificación, 30 minutos después del comienzo de la evaluación
de la disolución. El estradiol puede disolverse aún más rá-
pidamente, tal como la disolución de más de 70%, más de 80%,
más de 85% o más de 90% de estradiol, o un hidrato, una sal
o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, a
20 los 15 minutos de la evaluación descripta previamente.

Cuando se lo usa en la presente documentación, el tér-
mino "estabilidad química elevada" denota que al menos 95%
en peso de la cantidad inicial de ingrediente activo, tal
como el hemihidrato de estradiol, está presente en las for-
25 mas de dosificación, después de un almacenamiento a 40°C y

61
62

75% de RH en la oscuridad por 3 meses. En una realización particularmente interesante de la invención, al menos 85% en peso, preferiblemente al menos 90% en peso, más preferiblemente al menos 95% en peso de la cantidad inicial de ingrediente activo, tal como el hemihidrato de estradiol, está presente en las formas de dosificación, después de un almacenamiento a 40°C y 75% de RH en la oscuridad por 6 meses. En una realización más preferida de la invención, al menos 85% en peso, preferiblemente al menos 90% en peso, más preferiblemente al menos 95% en peso de la cantidad inicial de ingrediente activo, tal como el hemihidrato de estradiol, está presente en las formas de dosificación, después de un almacenamiento a 40°C y 75% de RH en la oscuridad por 9 meses. En otra realización aún más preferida de la invención, al menos 85% en peso, preferiblemente al menos 90% en peso, más preferiblemente al menos 95% en peso de la cantidad inicial de ingrediente activo, tal como el hemihidrato de estradiol, está presente en las formas de dosificación, después de un almacenamiento a 40°C y 75% de RH en la oscuridad por 12 meses.

El término "gran uniformidad de contenido" denota que la desviación estándar relativa respecto del contenido de estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en las formas de dosificación de la invención, es menor que 6%, preferiblemente menor

62
63

que 3%, tal como menor que 2%, por ejemplo, menor que 1%.

El término "biodisponibilidad" designa la cantidad de estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, que ha sido absorbido en la sangre circulante después de una administración oral, y comúnmente se determina respecto de la cantidad presente en la sangre circulante después de una administración intravenosa (i.v.) de una cantidad similar del mismo ingrediente activo. La biodisponibilidad puede determinarse como la relación entre la AUC (administración oral)/AUC (administración i.v.), o la relación correspondiente de T_{max} , C_{max} o tiempo de residencia media (MRT).

En esta invención, se ha descubierto que las formas de dosificación oral sólidas que contienen una dosis baja de estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, requieren el ajuste y la selección apropiada de excipientes para que sean estables desde el punto de vista químico. En primer lugar, se ha demostrado que deberá excluirse o minimizarse la cantidad de excipientes que tienen potenciales de descomposición, tales como oxidación, mayores o similares a los de la polivinilpirrolidona. Por consiguiente, las realizaciones interesantes de la invención comprenden composiciones/formas de dosificación oral sólidas en las que la polivinilpirrolidona se excluye o está presente en cantidades sustancialmente menores.

63
64

Por ejemplo, el contenido de polivinilpirrolidona se limita en un grado tal que la relación de peso entre la polivinilpirrolidona y el estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, es de 10:1 o menor. Preferiblemente, la relación de peso entre la polivinilpirrolidona y el estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, es menor que 7:1, tal como menor que 5:1, por ejemplo, menor que 2:1. En una realización particularmente preferida, las formas de dosificación de acuerdo con la invención no contienen polivinilpirrolidona. Enunciado de forma diferente, la cantidad de estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, constituye al menos 10% en peso de la cantidad de polivinilpirrolidona, preferiblemente al menos 15%, tal como al menos 25%, por ejemplo, al menos 50%, más preferiblemente al menos 75%, tal como al menos 100%, por ejemplo, al menos 200% en peso de la cantidad de polivinilpirrolidona.

El término "polivinilpirrolidona" designa un polímero sintético que tiene la fórmula empírica $(C_6H_9NO)_n$ y un peso molecular que varía entre 2500 y 3000000, y que consiste esencialmente en grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidona. Obviamente, los otros excipientes que tengan el mismo poder oxidante de la polivinilpirrolidona respecto del estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para

64
65

el uso farmacéutico, se excluirán o se usarán en forma limitada en las formas de dosificación de la invención. Un ejemplo de estos otros excipientes puede ser la crospovidona. Cuando se la usa en una forma de dosificación oral sólida, la polivinilpirrolidona tiene una diversidad de funciones, tales como la acción como desintegrador, como coadyuvante de disolución (solubilización, mejoramiento de la capacidad de humectación), como agente de suspensión y como aglutinante para tabletas. En particular, la polivinilpirrolidona se usa en combinación con drogas altamente hidrofóbicas, con el fin de superar el paso crítico de solubilización de la droga activa en el fluido gástrico, antes de que tenga lugar la disolución propiamente dicha.

En esta invención, se ha descubierto que los solubilizadores, tales como la polivinilpirrolidona, deben ser reemplazados por otros excipientes que no tengan potenciales de descomposición, tales como el de oxidación, más grandes que el de la polivinilpirrolidona, pero que retengan la tasa de disolución elevada del estradiol.

Por consiguiente, en realizaciones interesantes de la invención, se reemplaza la polivinilpirrolidona por los aglutinantes "elegidos en segundo lugar".

El término "aglutinante", como se lo usa en la presente documentación, generalmente describe un agente que imparte cualidades cohesivas a los materiales en polvo, por lo que

55 66

une las partículas primarias de los materiales en polvo en
agregados secundarios. Cuando se fabrican tabletas usando un
proceso que implica la compresión directa de una mezcla en
polvo del ingrediente activo en tabletas, se agrega un aglu-
5 tinante a la mezcla en polvo, de modo de incrementar la co-
hesión dentro de la tableta durante los pasos de compresión.
Por consiguiente, se dice que el aglutinante se incluye en
la "fase externa". Por otro lado, cuando se fabrican formas
de dosificación donde se combina el ingrediente activo con
10 excipientes en un granulado, es decir, cuando el proceso de
fabricación implica un paso de granulación, puede agregarse
el aglutinante a la mezcla de granulación para estabilizar
los gránulos resultantes. Luego se dice que el aglutinante
está presente en la "fase interna". También puede agregarse
15 el aglutinante después de completar el paso de granulación,
lo que resulta en el aglutinante en la "fase externa". Por
consiguiente, debe comprenderse que el término "fase inter-
na" hace referencia a la composición dentro de los gránulos,
y el término "fase externa" hace referencia a la composición
20 fuera de los gránulos. En algunas realizaciones interesantes
de la invención, el aglutinante preferiblemente está en la
"fase interna". Cuando se desea tener el aglutinante en la
"fase interna", aquél entrenado en la técnica sabrá que pue-
de agregarse opcionalmente el aglutinante como un polvo seco
25 a la mezcla de materiales en polvo. Otra opción consiste en

66
67

disolver o suspender el aglutinante en agua o cualquier otro
solvente apropiado, o en una mezcla de solventes, incluyendo
soluciones acuosas, lo que luego se usa como líquido de gra-
nulación. Aún otra opción consiste en agregar el aglutinante
5 parcialmente como un polvo seco a la mezcla en polvo, y par-
cialmente en forma disuelta o suspendida vía el líquido de
granulación.

El término "aglutinante elegido en primer lugar" com-
prende un aglutinante que actúa como un aglutinante (en for-
10 ma seca, así como en forma humedecida, dilatada y disuelta),
y que también tiene propiedades de solubilización. La poli-
vinilpirrolidona es el único ejemplo de un aglutinante de
este tipo. El término "aglutinante elegido en primer lugar"
comprende aglutinantes que actúan como un aglutinante, en
15 forma humedecida, dilatada y disuelta, en la preparación de
la forma de dosificación oral. Se caracterizan por la ausen-
cia o la presencia de propiedades de capacidad de humecta-
ción limitadas. Es decir, al entrar en contacto un estróge-
no, tal como estradiol micronizado, con un medio (tal como
20 una solución acuosa) que comprende un "aglutinante elegido
en segundo lugar", el ángulo de contacto entre el medio y el
estrógeno no se reduce efectivamente o no se reduce en lo
absoluto. Además, este aglutinante no incrementa la tasa de
disolución del estradiol micronizado. Los aglutinantes de
25 uso común incluyen acacia; ácido algínico; alginato de metal

67
68

alcalino; carbómero; dextrina; fosfato de dicalcio; gelatina; glucosa; goma guar; aceite vegetal hidrogenado; silicato de magnesio y aluminio; manitol congelado a chorro; zeína; almidón, tal como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz, almidón de tapioca o almidón de trigo; almidón parcial o completamente modificado o pregelatinizado; derivados de almidón, tales como maltodextrina; almidón parcial o completamente modificado o pregelatinizado; celulosa, tal como microcristalina; derivados de celulosa, tal como carboximetilcelulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa y metilcelulosa; y mezclas de éstos.

En general, el "almidón" designa una sustancia que tiene la fórmula empírica $(C_6H_{10}O_5)_n$, donde n es 300-1000, cuyo peso molecular es de 50000-160000, y que consiste en amilosa y amilopectina, que son ambos polisacáridos basados en unidades de α -glucosa. El almidón deriva de materiales vegetales, y se halla comúnmente bajo la forma de gránulos microscópicos diminutos (5-25 micrones de diámetro) compuestos por capas estratificadas de moléculas de almidón formadas alrededor de un núcleo de hilio. El gránulo de almidón puede tener forma redonda, ovalada o angular, y consiste en un agregado cristalino orientado en forma radial de dos polímeros de D-glucosa anhidra: amilosa y amilopectina. La primera consiste en un polímero de cadena recta de varios cientos de

68
69

unidades de glucosa unidas por enlaces alfa-1-4-glicosídicos. La amilopectina es un polímero ramificado de varios miles de unidades de glucosa con enlaces alfa-1-6-glicosídicos en los puntos de ramificación, y enlaces alfa-1-4 en las regiones lineales. Las ramas individuales pueden tener entre 20 y 30 residuos de glucosa.

En realizaciones específicas de la invención, el almidón se selecciona entre almidones que tienen un contenido de amilosa en el rango de entre 10% y 40% en peso. Los ejemplos típicos comprenden el almidón de maíz, el almidón de papa, el almidón de arroz, el almidón de tapioca y el almidón de trigo.

En una realización de la invención, se usa almidón como aglutinante en una concentración de 1-5% en peso del núcleo de la tableta, preferiblemente en el rango de 2-3% en peso, tal como aproximadamente 2,5% (p/p). El almidón puede usarse en una forma dilatada, suspendida o disuelta en un líquido de granulación, o en forma de polvo seco. El almidón puede usarse en forma no modificada, modificada y parcialmente modificada. Cuando se lo usa en la presente documentación con el propósito de granular una mezcla en polvo de estradiol y al menos un excipiente aceptable para el uso farmacéutico, el almidón preferiblemente está en forma no modificada. Sin embargo, como se comprenderá a partir de los ejemplos proporcionados en la presente documentación, la cantidad total

de almidón puede ser significativamente mayor que la indicada previamente, por ejemplo, en el rango de 5-25% en peso del núcleo de la tableta.

Los términos "almidón modificado" y "almidón pregelatinizado" son términos que se usan en forma indistinta, y definen un almidón que ha sido procesado por medios químicos y/o mecánicos para destruir la totalidad o parte de los gránulos en presencia de agua, y que subsiguientemente ha sido secado. Algunos tipos de almidón pregelatinizado pueden modificarse para otorgarles un carácter de capacidad mejorada de compresión y flujo. Típicamente, el almidón pregelatinizado contiene 5% de amilosa libre, 15% de amilopectina libre y 80% de almidón no modificado. El almidón pregelatinizado puede ser almidón de maíz procesado de acuerdo con el proceso químico y/o mecánico descrito previamente. Otros tipos de almidón distintos del almidón de maíz pueden estar pregelatinizados, tales como el almidón de arroz o de papa.

Los términos "almidón parcialmente modificado" y "almidón pregelatinizado" son términos que pueden usarse de forma indistinta, y definen un almidón pregelatinizado que está modificado en mayor medida que el almidón pregelatinizado. Los almidones pregelatinizados de grado farmacéutico no usan aditivos, y se preparan dispersando una suspensión acuosa de almidón no gelatinizado en tambores calientes, donde tiene lugar la gelatinización y el secado subsiguiente. Al someter

el almidón humedecido a una presión mecánica, se produce almidón parcialmente pregelatinizado.

El término "almidón no modificado" define un almidón no procesado, tal como se lo define de acuerdo con el término "almidón" mencionado previamente.

El término "derivados de celulosa" designa una celulosa en la que se ha reemplazado una porción o la totalidad de los grupos hidroxilo libres por grupos éter y/o éster. Por consiguiente, un derivado de celulosa es un éster de celulosa y/o un éter de celulosa. Los grupos éter o éster pueden tener diversas longitudes de cadena, tales como cadenas con hasta 10 átomos de carbono, preferiblemente hasta 8, 6, 5 ó 4 átomos de carbono. Los ejemplos típicos de derivados de celulosa son la carboximetil celulosa de sodio, la etilcelulosa, la hidroxipropil celulosa, la hidroxipropil metilcelulosa, la metilcelulosa. Los aglutinantes interesantes son los derivados de celulosa poco sustituidos, especialmente la hidroxipropil metilcelulosa y la hidroxipropil celulosa. El término "poco sustituidos" indica que se han reemplazado no menos que 5% y no más que 16% de los grupos hidroxilo por un grupo éter y/o éster. Los derivados de celulosa pueden seleccionarse de acuerdo con su viscosidad resultante en una solución acuosa al 2%. Típicamente, los derivados de celulosa apropiados como aglutinantes presentan un rango de viscosidad resultante en una solución acuosa al 2% de 1-20 mPas,

preferiblemente de 2-12 mPas, más preferiblemente de aproximadamente 3-6 mPas. El derivado de celulosa típicamente se usa en un rango de concentración de 0,5-5% en peso del núcleo de la tableta.

5 En una realización interesante de la invención, se usa hidroxipropil celulosa, tal como hidroxipropil celulosa poco sustituida, en una concentración de 0,5-5% en peso del núcleo de la tableta, preferiblemente en el rango de 1-3% en peso, tal como aproximadamente 2% (p/p).

10 En una realización preferida de la invención, el aglutinante está presente en la denominada "fase interna" de una mezcla granulada en combinación con el ingrediente activo, y opcionalmente con uno o más excipientes adicionales aceptables para el uso farmacéutico. Por consiguiente, el aglutinante puede suspenderse o disolverse en un líquido de granulación apropiado, que luego puede rociarse sobre la mezcla en polvo de ingrediente activo. Cuando se usa este aglutinante para preparar un material granulado, el aglutinante se selecciona preferiblemente entre almidón no modificado, mal-

15 todextrina, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa.

20 Por consiguiente, deberá comprenderse que, en algunas realizaciones de la invención, hay un aglutinante presente solamente en la fase interna, es decir, en el lado interno

25 y/o la superficie de la forma granulada del ingrediente ac-

72
73

tivo. En otras realizaciones de la invención, el aglutinante está presente en la fase externa, es decir, solamente fuera de los gránulos. En aún otras realizaciones de la invención, el aglutinante está presente en la fase interna, así como en la fase externa.

Las formas de dosificación oral sólidas de la invención han sido proporcionadas con la adición de súper desintegradores. Sin limitarse a una teoría específica, la adición de súper desintegradores no es necesaria debido a las características de desintegración favorables de las formas de dosificación de acuerdo con la invención. Los ejemplos específicos de súper desintegradores incluyen el glicolato de almidón de sodio, el croscarmellose y la polivinilpirrolidona reticulada. Por consiguiente, en una realización preferida, las formas de dosificación de la invención no contienen un súper desintegrador.

El término "desintegrador" designa un agente que asegura el proceso de desintegración, por el cual una forma de dosificación se degrada en fragmentos y partículas, lo que expone una gran área superficial del ingrediente activo al fluido gástrico y permite que la disolución se dé más rápidamente. Los ejemplos típicos de desintegradores "normales" comprenden agar; ácido algínico; alginatos; bentonita; veegum; derivados de celulosa, tales como carboximetil celulosa de sodio; gelatina; pectinas; derivados de almidón de ácido

73
74

polimetacrílico; almidón no modificado, modificado y parcialmente modificado; derivados de azúcar polimérica, tales como polisacáridos de soja; ciclodextrina polimérica; y xilano. Puede haber un desintegrador presente en la fase interna o externa. En una realización interesante de la invención, el desintegrador es almidón, tal como una mezcla de almidón no modificado y almidón modificado.

Debido a que la forma de dosificación sólida tiene la forma de una tableta, un parámetro crítico que debe considerarse para proporcionar una desintegración rápida es la dureza de la tableta. La tableta comprimida puede presentar una dureza suficiente como para resistir el estrés físico durante el envasado, el transporte y la aplicación. Por otro lado, la dureza debería permitir una desintegración rápida de la tableta. Por consiguiente, en una realización de la invención, se agrega un agente endurecedor.

En el presente contexto, el término "agente endurecedor" designa un excipiente que se incorpora en una composición de tableta comprimida para impartirle una mayor dureza. Los ejemplos de agentes endurecedores incluyen carbonato de calcio; fosfato de di y tri-calcio; sulfato de calcio; celulosa microcristalina; celulosa en polvo; dextratos; dextrina; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, lactosa, manitol, sorbitol y sacarosa; palmitoestearato de glicerilo; kaolina; carbonato de magnesio; óxido de magnesio; maltodex-

74
15

trina; cloruro de potasio, cloruro de sodio; almidón; almidón pregelatinizado; talco y aceite vegetal hidrogenado. En una realización preferida, el agente endurecedor es almidón modificado.

5 La "dureza" de una tableta se mide como la fuerza en N (Newton) requerida para quebrar una tableta. En una realización interesante, la tableta de la invención tiene una dureza en el rango de entre 25 N y 120 N, preferiblemente en el rango de entre 35 N y 90 N, más preferiblemente en el rango
10 de entre 40 N y 80 N, que corresponde a un núcleo de tableta de forma redonda con un peso de aproximadamente 80 mg. Aquellos entrenados en la técnica saben definir los rangos de dureza apropiados, dependiendo del tamaño y la forma de las tabletas.

15 Las formas de dosificación de la invención pueden comprender otros ingredientes activos y/o excipientes adicionales. Por consiguiente, en algunas realizaciones, las formas de dosificación comprenden adicionalmente una o más hormonas, tales como una progestina. La progestina puede seleccionarse entre drospirenona, levonorgestrel, norgestrel,
20 gestodeno, dienogest, acetato de ciproterona, noretisterona, acetato de noretisterona, desorgestrel o 3-ceto-desorgestrel. Preferiblemente, estas progestinas toman una forma micronizada. Preferiblemente, las formas de dosificación de la
25 invención no contienen isoflavona.

75
76

Los ejemplos de excipientes adicionales incluyen rellenos (azúcares, tales como lactosa, sacarosa, dextrosa y dextratos; alcoholes de azúcares, tales como manitol, sorbitol y xilitol; carbonatos y fosfatos de metales alcalinos térricos, tales como carbonato de calcio y fosfato de calcio; celulosas, tales como celulosa en polvo y celulosa microcristalina; sílice coloidal; dióxido de titanio; kaolina; talco), y lubricantes (tales como estearato de magnesio).

El núcleo de la tableta puede comprender un recubrimiento tipo película para facilitar la ingestión de la tableta. El recubrimiento tipo película puede contener agentes de recubrimiento tipo película, tales como hidroxipropilmetil celulosa, macrogol, talco, y agentes colorantes, tales como dióxido de titanio, pigmento amarillo de óxido férrico.

Como se mencionó previamente, los presentes inventores han logrado preparar formas de dosificación oral sólidas apropiadas sin aplicar solubilizadores. Aún así, las formas de dosificación de la invención pueden contener uno o más solubilizadores, tales como fosfátidos de ocurrencia natural, p.ej., lecitina o lecitina de soja; productos de condensación de óxido de etileno, p.ej., con un ácido graso, un alcohol graso de cadena larga o un éster parcial derivado de ácidos grasos y un hexitol o un anhídrido de hexitol, p.ej., estearato de polioxietileno, monooleato de polioxietilen sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitan, etcétera; o

sales de fosfatos alifáticos de cadena larga, tales como lauril sulfato de sodio. Sin embargo, en una realización preferida, las formas de dosificación de la invención no contienen un solubilizador.

5 Como se comprenderá, las distintas realizaciones descritas en la presente documentación pueden combinarse. Por consiguiente, en una realización preferida, una forma de dosificación oral sólida de la invención comprende

i) estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste
10 aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,01 mg y 0,25 mg;

ii) un relleno en una cantidad de 50-90% en peso, tal como
15 55-85% en peso. El relleno puede ser un azúcar (típicamente lactosa, glucosa o sacarosa), un alcohol de azúcar (típicamente manitol), un almidón (típicamente almidón de maíz o de papa) o mezclas de éstos;

iii) almidón pregelatinizado (modificado) en una cantidad de
20 6-18% en peso; y

iv) un aglutinante en una cantidad de 1-5% en peso, donde el aglutinante típicamente es almidón, derivados de almidón, almidón parcial o completamente pregelatinizado, celulosa, derivados de celulosa.

25 En una realización particularmente preferida, una forma

77
78

de dosificación oral sólida de la invención comprende

- i) estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,1 mg y 0,2 mg. Más preferiblemente, el estradiol toma la forma de hemihidrato de estradiol.
- ii) un relleno, preferiblemente monohidrato de lactosa, en una cantidad de 50-90% en peso, tal como 55-85% en peso;
- 10 iii) almidón, preferiblemente almidón de maíz, en una cantidad de 10-26% en peso
- iv) almidón pregelatinizado (modificado) en una cantidad de 6-18% en peso; y
- v) un aglutinante, preferiblemente hidroxipropil celulosa, 15 en una cantidad de 1-5% en peso.

Como se explicó previamente, en una realización interesante, las formas de dosificación de la invención están en forma granulada.

La frase "forma granulada" indica que la forma física 20 resultante, cuando se transforma una mezcla en polvo de un ingrediente activo y uno o más excipientes en partículas y/o gránulos parcialmente aglomerados, tiene un tamaño de partícula mayor que la mezcla en polvo sin procesar. La transformación puede tener lugar usando cualquier aparato apropiado 25 conocido por aquellos entrenados en la técnica, preferible-

78
79

mente poniendo en contacto la mezcla en polvo con un líquido de granulación, usando un equipo de granulación apropiado, tal como granulación en lecho fluido.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso para fabricar una forma de dosificación oral sólida de estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una dosis de entre 0,01 mg y 0,25 mg, que comprende los pasos de

- 10 a) proporcionar una mezcla en polvo de estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, y al menos un excipiente aceptable para el uso farmacéutico;
- b) granular dicha mezcla en polvo en un granulado mediante
15 el agregado de un aglutinante, teniendo en cuenta que, cuando se usa polivinilpirrolidona, la relación de peso entre la polivinilpirrolidona y el estradiol es menor que 10:1; y opcionalmente
- c) mezclar el granulado resultante con otros excipientes
20 aceptables para el uso farmacéutico; y
- d) transformar la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida individual.

El término "granulación" designa un proceso mecánico, por el cual se aglomeran parcialmente un polvo, que comprende el componente activo, y excipientes, en partículas y/o

74
86

gránulos que tienen un tamaño de partícula mayor que el del polvo sin procesar. En una realización, la mezcla en polvo de estradiol y excipientes se pone en contacto con un líquido de granulación, que puede comprender el aglutinante, dilatado, parcialmente disuelto o completamente disuelto en el líquido de granulación. El líquido de granulación puede ser cualquier solvente apropiado, pero generalmente se aplican soluciones acuosas o simplemente agua. En una realización, la mezcla en polvo se pone en contacto con el líquido de granulación usando un equipo apropiado para granulación húmeda, tal como equipo de lecho fluido. Además, puede usarse una granulación con agitación intensa en lugar de granulación en lecho fluido.

En otra realización apropiada de la invención, el líquido de granulación no contiene el aglutinante. Luego se agrega el aglutinante en forma seca a la mezcla en polvo de estradiol, en forma concurrente con un líquido de granulación.

Todos los enunciados presentados previamente referidos a realizaciones preferidas, tales como formas de dosificación preferidas, aglutinantes preferidos, etcétera, incluyendo concentraciones preferidas de estos excipientes, se aplican *mutatis mutandis* al aspecto de fabricación de la presente invención.

En aún otro aspecto, la invención se relaciona con el

80
81

uso de una forma de dosificación oral sólida de la invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una condición física en una mujer causada por niveles endógenos insuficientes de estrógenos tales como el estradiol.

5 Estas condiciones incluyen, sin limitaciones, osteoporosis, cefaleas, náusea, depresión, sofocos, disminución en la densidad mineral ósea y mayor riesgo o incidencia de fracturas óseas, incluyendo fractura de vértebras y/o cadera. Preferiblemente, la mujer es una mujer posmenopáusica. Por consi-
10 guiente, más particularmente, la presente invención también se relaciona con el uso de una forma de dosificación oral sólida de la invención para la preparación de un medicamento para prevenir la pérdida de densidad mineral ósea en una mujer posmenopáusica. Más aún, la presente invención también
15 se relaciona con el uso de una forma de dosificación oral sólida de la invención para la preparación de un medicamento para tratar los síntomas de los niveles endógenos insuficientes de estrógenos tales como el estradiol en una mujer.

Ventajosamente, la presente invención también se rela-
20 ciona con un método para prevenir o tratar una condición física en una mujer causada por niveles endógenos insuficientes de estrógenos tales como el estradiol, donde el método comprende la administración oral de una forma de dosificación oral sólida de la invención a una mujer que la necesi-
25 ta. Estas condiciones incluyen, sin limitaciones, osteoporo-

81
82

sis, cefaleas, náusea, depresión, sofocos, disminución en la densidad mineral ósea y mayor riesgo o incidencia de fracturas óseas, incluyendo fractura de vértebras y/o cadera. Preferiblemente, la mujer es una mujer posmenopáusica. Por consiguiente, más particularmente, la presente invención también se relaciona con un método para la prevención de la pérdida de densidad mineral ósea en una mujer posmenopáusica, que comprende la administración oral de una forma de dosificación oral sólida de la invención a una mujer que la necesita. Más aún, la presente invención también se relaciona con un método para tratar los síntomas de los niveles endógenos insuficientes de estrógenos tales como el estradiol en una mujer, que comprende la administración oral de una forma de dosificación oral sólida de la invención a una mujer que la necesita.

Si bien se ha descrito la presente invención principalmente con referencia a estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, aquellos entrenados en la técnica comprenderán que los principios descritos en la presente documentación pueden extenderse fácilmente para abarcar también otros estrógenos, en particular, estrógenos que son sensibles a la polivinilpirrolidona, es decir, que son inestables desde el punto de vista químico en presencia de polivinilpirrolidona. Por consiguiente, en aún otro aspecto, la presente invención se re-

82
83

laciona con una forma de dosificación oral sólida que comprende un estrógeno, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,01 mg y 0,5 mg; y al menos un excipiente
5 aceptable para el uso farmacéutico, teniendo en cuenta que, cuando hay polivinilpirrolidina, la relación de peso entre la polivinilpirrolidona y el estradiol es menor que 10:1.

El término "estrógeno" abarca todos los compuestos (compuestos naturales o sintéticos, esteroideos o no esteroideos) que presentan actividad estrogénica. Estos compuestos comprenden estradiol natural y sintético, y sus derivados; estrógenos conjugados; agonistas específicos de receptores de estrógeno; y compuestos no esteroideos que presentan actividad estrogénica. Además, el término comprende
10 todas las formas isoméricas y físicas de los estrógenos, incluyendo hidratos, tales como un hemihidrato; solvatos; sales; y complejos, tales como complejos con ciclodextrinas. Preferiblemente, el estrógeno es sensible a polivinilpirrolidona, es decir, el estrógeno es inestable desde el punto
15 de vista químico en presencia de polivinilpirrolidona. Estos estrógenos pueden detectarse fabricando formas de dosificación con y sin la presencia de polivinilpirrolidona, y monitoreando la estabilidad química del estrógeno durante el almacenamiento de las formas de dosificación por un período de
20 aproximadamente 3 meses en la oscuridad, a una temperatura

de 40°C y una humedad relativa de 75%.

El término "estrógeno conjugado" designa estrógenos naturales conjugados, tales como estrona y equilina, y otros obtenidos a partir de orina de yegua preñada. Los estrógenos conjugados también se preparan de forma sintética. Los ejemplos de estrógenos producidos de forma sintética incluyen estropipato y etinil estradiol. Además, el término "estrógenos conjugados" hace referencia a ésteres de estos compuestos, tales como ésteres de sulfato, sales de estos compuestos, tales como sales de sodio, y ésteres de las sales de estos compuestos, tales como sales de sodio de un éster de sulfato, así como otros derivados conocidos en la técnica. Algunos ejemplos específicos incluyen 17- α y β -dihidroequilina, equilenina, 17- α y β -dihidroequilenina, estrona, y sus ésteres de sulfato de sodio.

Por consiguiente, todos los enunciados presentados previamente con referencia a los aspectos relacionados con el estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, se aplican *mutatis mutandis* al aspecto relacionado con los estrógenos. Por consiguiente, cuando se usa el término "estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico" en el presente contexto, se comprenderá que este término puede reemplazarse por el término "estrógeno".

La invención se ilustra adicionalmente con los siguien-

83
84

84
35

tes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Disolución in vitro de estradiol micronizado

Se investigaron las características de disolución del estradiol micronizado, y mezclas de estradiol micronizado y polivinilpirrolidona, respectivamente, en un sistema de prueba de disolución in vitro. El dispositivo de disolución fue un aparato USP 2 (sistema de paletas) (véase <711> de USP 27), usando 900 ml de agua purificada a una temperatura de 37°C como medio de disolución, y una velocidad de rotación de 50 rpm. Se colocó el estradiol y las mezclas en forma de polvo en los recipientes de disolución, en una cantidad que correspondió a 100 µg de hemihidrato de estradiol micronizado.

Tabla 1. Resultados de la prueba de disolución

Composición del polvo	Cantidad de estradiol (µg) disuelto después de:				
	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min
100 µg de estradiol	< 3*	< 3*	< 3*	< 3*	< 3 µg *
100 µg estradiol +16		29	48	56	68
100 µg polivinilpirrolidona					
100 µg estradiol +19		47	65	76	87
4 mg polivinilpirrolidona					

*significa que la cantidad de estradiol estuvo debajo del límite de cuantificación (3 µg)

85
86

Los resultados demuestran la influencia significativa de la polivinilpirrolidona sobre la disolución del estradiol micronizado.

Ejemplo 2 - Preparación de formas de dosificación oral sólidas con dosis bajas de estradiol

Se prepararon núcleos de tabletas de 80 mg con la siguiente composición:

Ingrediente:		Cantidad (mg):			
I	Estradiol (hemihidrato, micronizado)	0,05	0,1	0,19	
II	Monohidrato de lactosa	hasta 80	hasta 80	hasta 80	80
		mg	mg	mg	
III	Almidón de maíz	14,40	14,40	14,40	
IV	Almidón modificado (maíz)	9,60	9,60	9,60	
V	Almidón de maíz	2	2	2	
VI	Estearato de magnesio	0,80	0,80	0,80	

El almidón de maíz marcado con "V" puede reemplazarse por otro aglutinante "elegido en segundo lugar", tal como hidroxipropil celulosa (poco sustituida) en una cantidad de 1,6 mg.

Las formas de dosificación oral sólidas se prepararon cargando un granulador de lecho fluido con los ingredientes I-IV (estradiol, monohidrato de lactosa, almidón de maíz y

85
87

almidón modificado), y activando el granulador de lecho fluido. Luego se roció una solución acuosa del ingrediente V (almidón de maíz) en forma continua sobre el lecho fluido, al tiempo que se secó calentando la corriente de aire en el lecho fluido, con el fin de aplicar 2 mg por cada núcleo de 5 tableta de 80 mg. Al final del proceso, se succionó el estearato de magnesio en el granulado, y se lo mezcló con los gránulos manteniendo el lecho fluido. Como alternativa, puede agregarse el estearato de magnesio usando un mezclador. 10 Los gránulos resultantes se comprimieron en núcleos de tabletas por compresión, una prensa para tabletas.

Ejemplo 3 - Estabilidad de las formas de dosificación con dosis bajas de estradiol

Se evaluó la estabilidad química del estradiol (en forma de hemihidrato y micronizado) en tres formulaciones de 15 tabletas, A, B y C, por un período de 12 meses de almacenamiento en la oscuridad, a una temperatura de 40°C y una humedad relativa de 75%. Las tabletas se mantuvieron en recipientes cerrados durante el almacenamiento.

20 Todas las formulaciones de tabletas (A, B y C) contenían normalmente 0,05 mg de hemihidrato de estradiol micronizado al comienzo del estudio de estabilidad, y se les aplicó un recubrimiento tipo película que contenía hidroxipropilmetil celulosa, macrogol, talco, dióxido de titanio y pigmento 25 amarillo de óxido férrico. Los núcleos de las tabletas de 80

87
88

mg tienen la siguiente composición ("+" indica la presencia de un componente dado):

Ingrediente		Cantidad	A	B	C
		(mg)			
I	Estradiol (hemihidrato, micronizado)	0,05	+	+	+
II	Monohidrato de lactosa	Hasta 80+ mg		+	+
III	Almidón de maíz	14,40	+	+	+
IV	Almidón modificado (maíz)	9,60	+	+	+
V	Almidón de maíz	2	+		
V	Polivinilpirrolidona	4		+	
V	Hidroxipropil celulosa	1,6			+
VI	Estearato de magnesio	0,80	+	+	+

La formulación de tableta A es idéntica a la composición detallada en el Ejemplo 2 (con 0,05 mg de estradiol y 2 mg de almidón de maíz (V)). Las formulaciones de tableta B y C son idénticas a la formulación de tableta A, con la excepción de que se reemplazan los 2 mg de almidón de maíz (ingrediente V) por 4 mg de polivinilpirrolidona y 1,6 mg de hidroxipropil celulosa, respectivamente.

10 Tabla 2: Contenido de estradiol intacto después del almacenamiento a 40°C/75% de RH

Meses	Form.de tableta A	Form.de tableta B	Form.de tableta C
0	98,5%	101,1%	100,6%

88
89

1	96,7%	95,1%	96,5%
3	98,1%	92,4%	98,1%
6	95,6%	87,7%	97,8%
9	96,3%	86,6%	97,5%
12	95,7%	82,4%	97,7%

Una cantidad de estradiol (%) en el rango de 98-102% corresponde a 100%.

Los datos obtenidos ilustran claramente que la polivinilpirrolidona tiene un efecto desestabilizador sobre el estradiol.

Ejemplo 4 - Estabilidad de una tableta con un contenido elevado de estradiol y presencia de polivinilpirrolidona.

Se evaluó la estabilidad química del estradiol (en forma de hemihidrato y micronizado) en una formulación de tableta R, por un período de 6 meses de almacenamiento en la oscuridad a una temperatura de 40°C y una humedad relativa de 75%. Las tabletas se mantuvieron en recipientes cerrados durante el almacenamiento.

La formulación de tableta R contenía nominalmente 1 mg de hemihidrato de estradiol micronizado al comienzo del estudio de estabilidad. El requerimiento es de 0,9-1,050 mg por tableta. La formulación de tableta R es idéntica a la formulación de tableta B (4 mg de PVP) que se describe en el Ejemplo 3, con la excepción de que la formulación de tableta R contiene 1 mg de hemihidrato de estradiol micronizado.

Se descubrió que la cantidad de estradiol intacto fue

85
90

de 98% después de un almacenamiento por 1, 3 y 6 meses, respectivamente, a 40°C y una humedad relativa de 75%. Estos datos indican que el estradiol es estable desde el punto de vista químico cuando se lo proporciona en una formulación de 5 tableta R. La duración de almacenamiento de la formulación de tableta R podría estimarse como aproximadamente 4 años.

Ejemplo 5 - Características de disolución de formas de dosificación con dosis bajas de estradiol

Se determinó el perfil de disolución de las formulaciones de tableta A, B, C y D con un sistema de disolución in vitro, usando un aparato USP 2 (sistema de paletas) (véase <711> de USP 27), 900 ml de agua purificada a una temperatura de 37°C como medio de disolución y una velocidad de rotación de 50 rpm.

15 Las formulaciones de tableta A, B y C son como se describe en el Ejemplo 3, y la formulación de tableta D es idéntica a la formulación de tableta A, con la modificación de que el recubrimiento tipo película no contiene macrogol.

Tabla 3. Resultados de la prueba de disolución

Tableta	Cantidad de estradiol (%) disuelto después de:				
	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
A: almidón de maíz 2 mg	84,1	96,3	99,5	100,5	100,6
B: polivinilpirro-	81,2	97,8	100,2	100,2	99,6

90
a7

lidona 4 mg

C: hidroxipropilce-82,1	97,8	100,2	100,2	101,0
-------------------------	------	-------	-------	-------

lulosa 1,6 mg

D: igual que A, pero 86,3	98,4	102,5	102,5	102,4
---------------------------	------	-------	-------	-------

sin macrogol en el

recubrimiento tipo

película

Una cantidad de estradiol (%) en el rango de 98-102% corresponde a 100%.

Los resultados en la Tabla 3 indican que las cuatro formulaciones de tableta A, B, C y D presentan el mismo perfil de disolución en agua.

Ejemplo 6 - Puntos terminales farmacocinéticos (biodisponibilidad) para las formulaciones de tabletas con dosis bajas de estradiol

Se realizó un estudio de biodisponibilidad con el objeto de determinar los niveles en suero de estradiol, después de una única administración de una formulación de tableta idéntica a aquella descrita en el Ejemplo 2, que contenía 190 µm y 100 µg de hemihidrato de estradiol micronizado, respectivamente. El diseño del estudio fue de un diseño de marca abierta, con 3 períodos, 3 tratamientos, con una única administración de cada tratamiento y un lavado de dos semanas entre cada período. La población del estudio consistió en 24 mujeres posmenopáusicas saludables, con una edad de

55-75. Se mantuvo la condición de ayuno.

En la Figura 1 se muestran los niveles medios de estradiol en suero (pg/ml) por un período de hasta 48 horas.

La línea completa hace referencia a los niveles medios de estradiol en suero obtenidos mediante la administración de una única dosis de 190 µg a la población de estudio, y la línea punteada hace referencia a los niveles medios de estradiol en suero obtenidos mediante la administración de una única dosis de 100 µg a la población de estudio. El nivel medio de estradiol endógeno en suero fue de 3-3,5 pg/ml.

Los resultados indican que la administración per-oral de 100 µg o 190 µg de hemihidrato de estradiol micronizado resulta en niveles medios en suero en el rango deseado de 5-20 pg/ml por un período de tiempo extendido.

92
93

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral sólida que comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste
5 aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,01 mg y 0,5 mg; y al menos un excipiente aceptable para el uso farmacéutico, teniendo en cuenta que, cuando hay polivinilpirrolidona, la
10 relación de peso entre la polivinilpirrolidona y el estradiol es menor que 10:1.

2. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el derivado aceptable para el uso farmacéutico es un éster de estradiol seleccionado del grupo
15 que consiste en valerato de estradiol, acetato de estradiol, propionato de estradiol, enantato de estradiol, undecilato de estradiol, benzoato de estradiol, cipionato de estradiol, sulfato de estradiol y sulfamato de estradiol, o una sal de éste.

20 3. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el hidrato de estradiol es hemihidrato de estradiol.

4. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual el estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable
25

para el uso farmacéutico, está en forma micronizada.

5. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual más de 70% del estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste acceptable para el uso farmacéutico, se disuelve a partir de la forma de dosificación en 30 minutos, donde la determinación se realiza de acuerdo con USP 27 (sistema de paletas), usando 900 ml de agua a 37°C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de rotación.

6. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual más de 80% del estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste acceptable para el uso farmacéutico, se disuelve a partir de la forma de dosificación en 30 minutos.

7. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 6, en la cual más de 90% del estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste acceptable para el uso farmacéutico, se disuelve a partir de la forma de dosificación en 30 minutos.

8. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual más de 70% del estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste acceptable para el uso farmacéutico, se disuelve a partir de la forma de dosificación en 15 minutos, donde la determinación se realiza de acuerdo con USP 27 (sistema de paletas),

94
95

usando 900 ml de agua a 37°C como medio de disolución media y 50 rpm como velocidad de rotación.

9. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 8, en la cual más de 80% del estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, se disuelve a partir de la forma de dosificación en 15 minutos.

10. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,05 mg y 0,4 mg.

15 11. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 10, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a
20 hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,05 mg y 0,3 mg.

12. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 11, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una canti-
25

95ab

dad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,05 mg y 0,25 mg.

13. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 12, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,1 mg y 0,2 mg.

14. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 13, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,15 mg y 0,2 mg.

15. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 14, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de aproximadamente 0,2 mg.

16. La forma de dosificación de acuerdo con la rei-

96
97

vindicación 14, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a
5 hemihidrato de estradiol en una cantidad de aproximadamente 0,19 mg.

17. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 14, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a
10 hemihidrato de estradiol en una cantidad de aproximadamente 0,15 mg.

18. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 13, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a
15 hemihidrato de estradiol en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg.

19. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual al menos 95% en peso de la cantidad inicial de estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso
25 farmacéutico, está presente en la forma de dosificación,

47
98
después de un almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa (RH) en la oscuridad por 3 meses.

20. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual al menos 85% en peso de la cantidad inicial de estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, está presente en la forma de dosificación, después de un almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa (RH) en la oscuridad por 12 meses.

10 21. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual el al menos un excipiente aceptable para el uso farmacéutico es un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en almidón, derivados de almidón, almidón parcial o completamente modificado o pregelatinizado, celulosa, derivados de celulosa, y
15 mezclas de éstos.

22. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 21, en la cual el almidón se selecciona del grupo que consiste en almidón de maíz, almidón de papa, almidón
20 de arroz, almidón de tapioca y almidón de trigo.

23. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 22, en la cual el almidón es almidón de maíz.

24. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 21, en la cual el derivado de almidón es malto-
25 dextrina.

98
99

25. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 21, en la cual la celulosa es celulosa microcristalina.

5 26. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 21, en la cual el derivado de celulosa se selecciona del grupo que consiste en carboximetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa y metilcelulosa.

10 27. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual el derivado de celulosa es hidroxipropil celulosa.

28. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la forma de dosificación no contiene polivinilpirrolidona.

15 29. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la forma de dosificación no contiene isoflavona.

20 30. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la forma de dosificación no contiene un solubilizador.

31. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la forma de dosificación no contiene un súper desintegrador.

25 32. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la

forma de dosificación toma la forma de una tableta, una cápsula, una cápsula de gel, un gránulo, un saché o una píldora.

99
100

33. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 32, en la cual la forma de dosificación toma la forma de una tableta.

34. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 33, en la cual la tableta está recubierta por una película.

35. Un proceso para fabricar una forma de dosificación oral sólida de estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una dosis de entre 0,01 mg y 0.25 mg, que comprende los pasos de
- a) proporcionar una mezcla en polvo de estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, y al menos un excipiente aceptable para el uso farmacéutico;
 - b) granular dicha mezcla en polvo en un granulado agregando un aglutinante, teniendo en cuenta que, cuando se usa polivinilpirrolidona, la relación de peso entre la polivinilpirrolidona y el estradiol es menor que 10:1; y opcionalmente
 - c) mezclar el granulado resultante con otros excipientes aceptables para el uso farmacéutico; y
 - d) transformar la mezcla resultante en una forma de dosifi-

cación sólida individual.

36. Una forma de dosificación oral sólida que puede obtenerse con el proceso definido en la reivindicación 35.

37. La forma de dosificación oral sólida definida en
5 cualquiera de las reivindicaciones 1-34 ó 36, para usar como medicamento.

38. El uso de una forma de dosificación oral sólida como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-34 ó 36, en la preparación de un medicamento para tratar o preve-
10 nir una condición física en una mujer, causada por niveles endógenos insuficientes de estrógeno.

39. El uso de acuerdo con la reivindicación 38, en el cual el estrógeno es estradiol.

40. El uso de acuerdo con la reivindicación 38 o 39,
15 en el cual la condición física es osteoporosis, cefaleas, náusea, depresión, sofocos, disminución en la densidad mineral ósea, o un mayor riesgo o incidencia de fracturas óseas.

41. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 - 40, en el cual la mujer es una mujer posme-
20 nopáusica.

42. Un método para prevenir o tratar una condición física en una mujer causada por niveles endógenos insuficientes de estrógenos, que comprende administrar por vía oral una forma de dosificación oral sólida como se define en
25 cualquiera de las reivindicaciones 1-34 ó 36 a una mujer que

100
-101

la necesita.

101
102

43. El uso de acuerdo con la reivindicación 42, en el cual el estrógeno es estradiol.

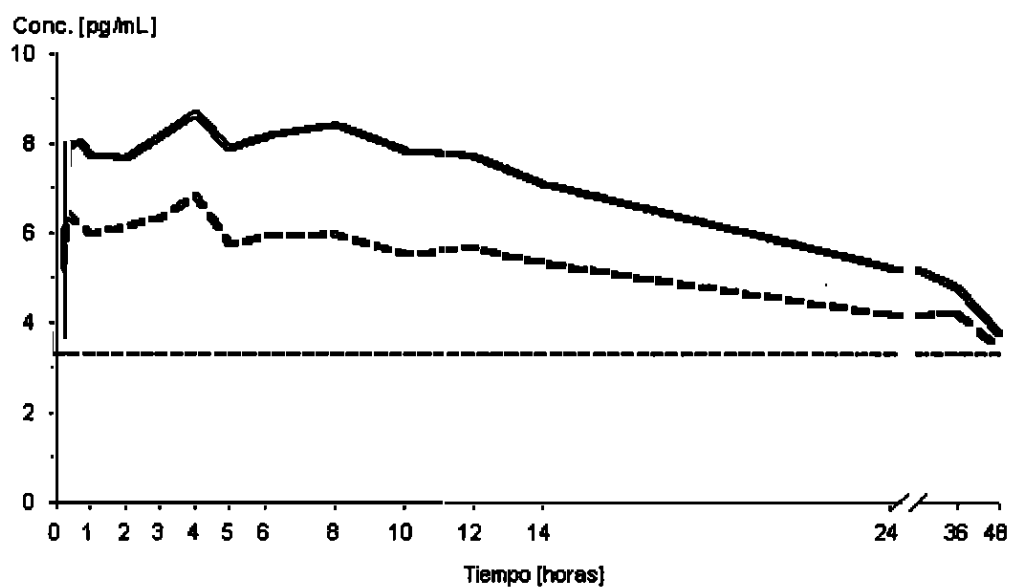
5 44. El método de acuerdo con la reivindicación 42 o 43, en el cual la condición física es osteoporosis, cefaleas, náusea, depresión, sofocos, disminución en la densidad mineral ósea, o un mayor riesgo o incidencia de fracturas óseas.

10 45. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 - 44, en el cual la mujer es una mujer posmenopáusica.

46. Una forma de dosificación oral sólida que comprende un estrógeno en una cantidad terapéuticamente equivalente a hemihidrato de estradiol en una cantidad de 0,01 mg
15 a 0,5 mg; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, teniendo en cuenta que cuando está presente polivinilpirrolidona, la relación en peso entre polivinilpirrolidona y el estrógeno es menor que 10:1.

102
103

Figura 1



TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

103
104

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de
una modificación

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

A:

PLOUGMANN & VINGTOFT A/S
Sundkrogsgade 9
P.O. Box 831
DK-2100 Copenhagen Ø
DINAMARCA

Fecha de envío (día/mes/año): 18 de abril de 2007 (18.04.2007)	
Referencia del solicitante o del agente: P37066PC01	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional Nº: PCT/EP2005/011726	Fecha de presentación (día/mes/año): 01 de noviembre de 2005 (01.11.2005)

1. Las siguientes Indicaciones aparecen en los registros concernientes a: ☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común		
Nombre y dirección: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13342 Berlin Alemania	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
	Teléfono Nº:	
	Facsímil Nº:	
	Telex Nº:	
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 SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13353 Berlin ALEMANIA	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
	Teléfono Nº:	
	Facsímil Nº:	
	Telex Nº:	
3. Otras observaciones, si son necesarias:		
4. Se envía una copia de esta notificación a: ☒ la Oficina receptora ☐ las Oficinas concernientes designadas ☐ el Organismo de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas concernientes seleccionadas ☒ el Organismo de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:		

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza Facsímil Nº: (41-22) 338.82.70	Funcionario autorizado: Muller Antonia Facsímil Nº +41 22 338 89 75 Teléfono Nº: +41 22 338 82 43
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2005/011728

104
105

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) 18 April 2007 (18.04.2007)	To: PLOUGMANN & VINGTOFT A/S Sundkrogsgade 9 P.O. Box 831 DK-2100 Copenhagen Ø DANEMARK
Applicant's or agent's file reference P37086PC01	
International application No. PCT/EP2005/011728	IMPORTANT NOTIFICATION
	International filing date (day/month/year) 01 November 2005 (01.11.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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 SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Muller Antonia

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Telephone No. +41 22 338 82 43

Form PCT/IB/306 (October 2005)

1/C71QVII.10

105
106

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral sólida que comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un derivado de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,01 mg y 0,5 mg; y al menos un excipiente aceptable para el uso farmacéutico, en la cual tal forma de dosificación no contiene polivinilpirrolidona o crospovidona, y en la cual tal estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico está en forma micronizada o se rocía sobre la superficie de las partículas de vehículo inerte.

2. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el éster de estradiol aceptable para el uso farmacéutico es seleccionado del grupo que consiste en valerato de estradiol, acetato de estradiol, propionato de estradiol, enantato de estradiol, undecilato de estradiol, benzoato de estradiol, cipionato de estradiol, sulfato de estradiol y sulfamato de estradiol, o una sal de éste.

3. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el hidrato de estradiol es hemihidrato de estradiol.

4. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual más de 70% del estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, se disuelve a

HOJA ENMENDADA

106
107

partir de la forma de dosificación en 30 minutos, donde la determinación se realiza de acuerdo con USP 27 (sistema de paletas), usando 900 ml de agua a 37°C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de rotación.

5. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en la cual más de 80% del estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, se disuelve a partir de la forma de dosificación en 30 minutos.

6. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual más de 90% del estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, se disuelve a partir de la forma de dosificación en 30 minutos.

7. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual más de 70% del estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, se disuelve a partir de la forma de dosificación en 15 minutos, donde la determinación se realiza de acuerdo con USP 27 (sistema de paletas), usando 900 ml de agua a 37°C como medio de disolución media y 50 rpm como velocidad de rotación.

8. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual más de 80% del estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, se disuelve a partir de la forma de dosificación en 15 minutos.

9. La forma de dosificación de acuerdo con

HOJA ENMENDADA

107
108

cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,05 mg y 0,4 mg.

10. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 9, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,05 mg y 0,3 mg.

11. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 10, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,05 mg y 0,25 mg.

12. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 11, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,1 mg y 0,2 mg.

13. La forma de dosificación de acuerdo con la

HOJA ENMENDADA

reivindicación 12, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de entre 0,15 mg y 0,2 mg.

14. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 13, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de aproximadamente 0,2 mg.

15. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 13, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de aproximadamente 0,19 mg.

16. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 13, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de aproximadamente 0,15 mg.

17. La forma de dosificación de acuerdo con la

HOJA ENMENDADA

104
170

reivindicación 12, en la cual la forma de dosificación oral sólida comprende estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico a hemihidrato de estradiol en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg.

18. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual al menos 95% en peso de la cantidad inicial de estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, está presente en la forma de dosificación, después de un almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa (RH) en la oscuridad por 3 meses.

19. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual al menos 85% en peso de la cantidad inicial de estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, está presente en la forma de dosificación, después de un almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa (RH) en la oscuridad por 12 meses.

20. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual el al menos un excipiente aceptable para el uso farmacéutico es un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en almidón, derivados de almidón, almidón parcial o completamente modificado o pregelatinizado, celulosa, derivados de celulosa, y mezclas de éstos.

21. La forma de dosificación de acuerdo con la

HOJA ENMENDADA

reivindicación 20, en la cual el almidón se selecciona del grupo que consiste en almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz, almidón de tapioca y almidón de trigo.

22. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 21, en la cual el almidón es almidón de maíz.

23. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 20, en la cual el derivado de almidón es maltodextrina.

24. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 20, en la cual la celulosa es celulosa microcristalina.

25. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 20, en la cual el derivado de celulosa se selecciona del grupo que consiste en carboximetilcelulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa y metilcelulosa.

26. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 25, en la cual el derivado de celulosa es hidroxipropil celulosa.

27. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la forma de dosificación no contiene isoflavona.

28. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la forma de dosificación no contiene un solubilizador.

29. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual

HOJA ENMENDADA

la forma de dosificación no contiene un súper desintegrador.

30. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la forma de dosificación toma la forma de una tableta, una cápsula, una cápsula de gel, un gránulo, un saché o una píldora.

31. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 30, en la cual la forma de dosificación toma la forma de una tableta.

32. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 31, en la cual la tableta está recubierta por una película.

33. Un proceso para fabricar una forma de dosificación oral sólida de estradiol, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, en una dosis de entre 0,01 mg y 0.25 mg, que comprende los pasos de

- a) proporcionar una mezcla en polvo de estradiol micronizado, o un hidrato, una sal o un éster de éste aceptable para el uso farmacéutico, y al menos un excipiente aceptable para el uso farmacéutico;
- b) granular dicha mezcla en polvo en un granulado agregando un aglutinante, teniendo en cuenta que tal aglutinante no es polivinilpirrolidona o crospovidona; y opcionalmente
- c) mezclar el granulado resultante con otros excipientes aceptables para el uso farmacéutico; y

HOJA ENMENDADA

d) transformar la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida individual.

34. Una forma de dosificación oral sólida que puede obtenerse con el proceso definido en la reivindicación 33.

35. La forma de dosificación oral sólida definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-32 ó 34, para usar como medicamento.

36. El uso de una forma de dosificación oral sólida como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-32 ó 34, en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una condición física en una mujer, causada por niveles endógenos insuficientes de estrógeno.

37. El uso de acuerdo con la reivindicación 36, en el cual el estrógeno es estradiol.

38. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 o 37, en el cual la condición física es osteoporosis, cefaleas, náusea, depresión, sofocos, disminución en la densidad mineral ósea, o un mayor riesgo o incidencia de fracturas óseas.

39. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 - 38, en el cual la mujer es una mujer posmenopáusica.

40. Un método para prevenir o tratar una condición física en una mujer causada por niveles endógenos insuficientes de estrógenos, que comprende administrar por vía oral una forma de dosificación oral sólida como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-32 ó 34 a una mujer que la necesita.

HOJA ENMENDADA

CLAIMS

1. An oral solid dosage form comprising micronised estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.01 mg to 0.5 mg; and at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein said dosage form does not contain polyvinylpyrrolidone or croscopolidone, and wherein said estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof is in micronised form or is sprayed onto the surface of inert carrier particles.
2. The dosage form according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable ester of estradiol is selected from the group consisting of estradiol valerate, estradiol acetate, estradiol propionate, estradiol enantate, estradiol undecylate, estradiol benzoate, estradiol cypionate, estradiol sulfate and estradiol sulfamate, or a salt thereof.
3. The dosage form according to claim 1, wherein the hydrate of estradiol is estradiol hemihydrate.
4. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein more than 70% of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, is dissolved from the dosage form within 30 minutes as determined by USP 27 (Paddle System) using 900 ml of water at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the rotation speed.
5. The dosage form according to claim 4, wherein more than 80% of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, is dissolved from the dosage form within 30 minutes.
6. The dosage form according to claim 5, wherein more than 90% of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, is dissolved from the dosage form within 30 minutes.
7. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein more than 70% of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, is dissolved from the dosage form within 15 minutes as determined by USP 27 (Paddle System) using 900 ml of water at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the rotation speed.

PCT Application No. PCT/EP2005/011726

2

45
176

8. The dosage form according to claim 7, wherein more than 80% of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, is dissolved from the dosage form within 15 minutes.
- 5 9. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.05 mg to 0.4 mg.
- 10 10. The dosage form according to claim 9, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.05 mg to 0.3 mg.
- 15 11. The dosage form according to claim 10, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.05 mg to 0.25 mg.
- 20 12. The dosage form according to claim 11, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.1 mg to 0.2 mg.
- 25 13. The dosage form according to claim 12, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.15 mg to 0.2 mg.
- 30 14. The dosage form according to claim 13, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of about 0.2 mg.
15. The dosage form according to claim 13, wherein the oral solid dosage form comprises
35 estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of about 0.19 mg.

37066 PC 01

AMENDED SHEET

Received at the EPO on Oct 24, 2006 12:54:20. Page 12 of 20

24/10/2006

416
117

16. The dosage form according to claim 13, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of about 0.15 mg.
- 5 17. The dosage form according to claim 12, wherein the oral solid dosage form comprises estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of about 0.1 mg.
18. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein at least 95% by
10 weight of the initial amount of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, is present in the dosage form following storage at 40°C and 75% relative humidity (RH) in darkness for 3 months.
19. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein at least 85% by
15 weight of the initial amount of the estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, is present in the dosage form following storage at 40°C and 75% relative humidity (RH) in darkness for 12 months.
20. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein the at least one
20 pharmaceutically acceptable excipient is a binder selected from the group consisting of starch, starch derivatives, partly or fully modified or pregelatinized starch, cellulose, cellulose derivatives, and mixtures thereof.
21. The dosage form according to claim 20, wherein the starch is selected from the group
25 consisting of maize starch, potato starch, rice starch, tapioca starch and wheat starch.
22. The dosage form according to claim 21, wherein the starch is maize starch.
23. The dosage form according to claim 20, wherein the starch derivative is maltodextrin.
30
24. The dosage form according to claim 20, wherein the cellulose is microcrystalline cellulose.
25. The dosage form according to claim 20, wherein the cellulose derivative is selected
35 from the group consisting of carboxymethylcellulose, ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose and methylcellulose.

PCT Application No. PCT/EP2005/011726

4

117
118

26. The dosage form according to claim 25, wherein the cellulose derivate is hydroxypropyl cellulose.

27. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form
5 does not contain isoflavone.

28. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form does not contain a solubiliser.

10 29. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form does not contain a super disintegrant.

30. The dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form is in the form of a tablet, capsule, gelcap, granule, sachet or a pill.

15

31. The dosage form according to claim 30, wherein the dosage form is in the form of a tablet.

32. The dosage form according to claim 31, wherein the tablet is film-coated.

20

33. A process for manufacturing an oral solid dosage form of micronised estradiol, or a hydrate, a salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, in a dose of 0.01 mg to 0.25 mg, comprising the steps of

a) providing a powdery mixture of micronised estradiol, or a hydrate, a salt or a
25 pharmaceutically acceptable ester thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient;

b) granulating said powdery mixture into a granulate by adding a binder, provided that said binder is not polyvinylpyrrolidone or crospovidone; and optionally

c) mixing the resulting granulate with further pharmaceutically acceptable
30 excipients; and

d) transforming the resulting mixture into a solid dosage unit form.

34. An oral solid dosage form obtainable by the process as defined in claim 33.

35 35. The oral solid dosage form as defined in any of claims 1-32 or 34 for use as a medicament.

37066 PC 01

AMENDED SHEET

24/10/2006

Received at the EPO on Oct 24, 2006 12:54:20. Page 17 of 20

PCT Application No. PCT/EP2005/011726

5

36. Use of an oral solid dosage form as defined in any of claims 1-32 or 34 for the preparation of a medicament for treating or preventing a physical condition in a woman caused by insufficient endogenous levels of estrogen.

5 37. Use according to claim 36, wherein the estrogen is estradiol.

38. Use according to claim 36 or 37, wherein the physical condition is osteoporosis, headaches, nausea, depression, hot flushes, decrease in bone mineral density, or increased risk or incidence of bone fracture.

10

39. Use according to any of claims 36-38, wherein the woman is a postmenopausal woman.

40. A method for preventing or treating a physical condition in a woman caused by
15 insufficient endogenous levels of estrogen, the method comprising orally administering an oral solid dosage form as defined in any of claims 1-32 or 34 to a woman in need thereof

41. The method according to claim 40, wherein the estrogen is estradiol.

20 42. The method according to claim 40 or 41, wherein the physical condition is osteoporosis, headaches, nausea, depression, hot flushes, decrease in bone mineral density, or increased risk or incidence of bone fracture.

43. The method according to any of claims 40-42, wherein the woman is a
25 postmenopausal woman.

44. An oral solid dosage form comprising an estrogen in an amount therapeutically equivalent to estradiol hemihydrate in an amount of from 0.01 mg to 0.5 mg; and at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein said dosage form does not contain
30 polyvinylpyrrolidone or crospovidone.

37066 PC 01

AMENDED SHEET

24/10/2006

Received at the EPO on Oct 24, 2006 12:54:20. Page 13 of 20

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

119
720

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

A

PLOUGMANN & WINGTOFT. A/S
Sundkrogsvej 9
P.O. Box 831
DK-2100 Copenhagen Ø
Dinamarca

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD

(regla PCT Nº 71.1)

Fecha de envío
(día/mes/año)

27.02.2007

Referencia del Solicitante o Agente

P37066PC01

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Referencia Internacional

PCT/EP 2005/011726

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

01.11.2005

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

02.11.2004

Solicitante

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

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

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

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

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

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

nombre y dirección postal del organismo encargado del
examen preliminar internacional
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 - 3018

Funcionario Apoderado

Rossi, Cinzia

Tel: +31 70 340 - 3322

Formulario PCT/IPEA/416 (enero 2004)

PCT

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

(Artículo PCT 36 y regla PCT 70)

Referencia del Solicitante o Agente <i>P37066PC01</i>	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional <i>PCT/EP 2005/011726</i>	Fecha de Presentación Internacional (<i>día/mes/año</i>) <i>01.11.2005</i>	Fecha de Prioridad (<i>día/mes/año</i>) <i>02.11.2004</i>
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP <i>INV. A61K9/20 A61K31/565</i>		
Solicitante <i>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT</i>		

1.

Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36.
2.

Este INFORME comprende, en total, *9* hojas, incluida esta carátula.
3.

Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:

a.

☒

(remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total hojas; aquí se trata de:

☐

hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basó este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT).

☒

hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.

b.

☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).

4.

Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

☒

Campo N° I

Fundamento del Informe

☐

Campo N° II

Prioridad

☒

Campo N° III

No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

☐

Campo N° IV

Falta de uniformidad de la invención

☒

Campo N° V

Resolución fundada según regla PCT 43b/s.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.

☐

Campo N° VI

Documentos específicos expuestos

☐

Campo N° VII

Carencias específicas de la solicitud internacional

☒

Campo N° VIII

Observaciones específicas sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud <i>24.10.2006</i>	Fecha de confección de este informe <i>27.02.2007</i>
nombre y dirección postal del organismo encargado del examen preliminar internacional 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 Apoderado <i>Boulois, Denis</i> Tel: +31 72 34 - 3878

121
na

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

1. Con respecto al idioma, el informe está basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
- ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
- ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)

2. Con respecto a los elementos* de la Solicitud Internacional, el informe se basa en (las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan):

Descripción, páginas

1-23 en la versión presentada originalmente

Reivindicaciones, N°

1 – 44 recibidas el 24.10.2006 con escrito del 24.10.2006

Ilustraciones, hojas

1 en la versión presentada originalmente

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

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

122
123

Campo N° III	No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
--------------	---

Las cuestiones acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, descansa en actividad inventiva (no obvio) o es aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

- ☐ La solicitud internacional completa
- ☒ Reivindicaciones N° 40-43, *cc:n respecto a la aplicabilidad industrial*
porque:
 - ☐ La solicitud internacional completa o las reivindicaciones N° mencionadas anteriormente se refieren al objeto siguiente, para el cual no es necesario efectuar un Examen Preliminar Internacional (*especificar*):
 - ☐ la descripción, las reivindicaciones o las ilustraciones (*se ruega especificar detalladamente*) o las reivindicaciones N° mencionadas anteriormente son tan poco claras que no se pudo realizar ningún dictamen coherente (*especificar*):
 - ☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones N° mencionadas anteriormente están tan inadecuadamente apoyadas por la descripción que no se pudo realizar ningún dictamen coherente (*especificar*):
 - ☒ no se realizó ningún Informe de Búsqueda Internacional para tales reivindicaciones N° 40-43 *con respecto a la aplicabilidad industrial*
 - ☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin el listado de secuencias; el solicitante, en el plazo prescrito:
 - ☐ no suministró sobre papel un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
 - ☐ no suministró en forma electrónica un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
 - ☐ no pagó la tasa requerida por la presentación tardía de un listado de secuencias en respuesta a una invitación según las reglas 13ter.1(a) o (b).
 - ☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin las tablas relacionadas con el listado de secuencias; el solicitante no suministró en el plazo prescrito tales tablas en forma electrónica para cumplir con los requisitos técnicos provistos para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
 - ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si están sólo en forma legible por computadora, no cumplen con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Para otras indicaciones, ver hoja adjunta

123
 724

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

1. Resolución

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones:	23, 24
	No	Reivindicaciones:	1-22, 25-44
Actividad inventiva (IS)	Sí	Reivindicaciones:	
	No	Reivindicaciones:	1-44
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones:	1-39, 44
	No	Reivindicaciones:	

2. Documentos y aclaraciones (regla 70.7):

ver hoja adjunta

Campo N° VIII **Observaciones definidas acerca de la solicitud internacional**

Se hacen las siguiente observaciones acerca de la claridad de las reivindicaciones, la descripción y las ilustraciones o acerca de la cuestión de si las reivindicaciones están completamente apoyadas por la descripción:

ver hoja adjunta

124
125

Con respecto al ítem I
Fundamentos del informe

Las enmiendas presentadas con el escrito datado el 24.10.2006 introduce objetos que se extienden más allá del contenido de la solicitud tal como fue presentada, contradiciendo el artículo PCT 34(2)(b). Las enmiendas conciernen a lo siguiente:
la expresión "o es rociado sobre la superficie de partículas de vehículo inerte" en la reivindicación 1.

Se encontró un fundamento para esta enmienda en la descripción de la página 7, renglones 6-8: "o puede ser disuelto en un solvente tal como etanol, y luego rociado sobre la superficie de partículas de vehículo inerte".

Este es el único pasaje de la descripción que se refiere a esta forma particular de estradiol de la cual se omitió el paso de disolución en solvente. Esta omisión hace entonces que la expresión, tal como es introducida en la reivindicación 1, difiere técnicamente de la expresión encontrada en la descripción, en la página 7, renglones 6-8. Esta enmienda introduce para ello un objeto que se extiende más allá del contenido de la solicitud tal como fue presentada, contradiciendo el artículo PCT 34(2)(b).

El siguiente IPER fue confeccionado como si la enmienda en la reivindicación 1 hubiera sido hecha correctamente, o sea, como figura en la página 7, renglones 6-8, "o puede ser disuelto en un solvente tal como etanol, y luego rociado sobre la superficie de partículas de vehículo inerte"

Con respecto al ítem III
No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 40-43 se refieren a un objeto considerado por este Organismo como cubierto por las prescripciones de la regla PCT 67.1(iv). En consecuencia, no se formula ningún dictamen con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (artículo PCT 34(4)(a)(i)).

Con respecto al ítem v
Resolución fundada con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 02/47692 A (NOVO NORDISK A/S) 20 de junio de 2002 (2002.06.20)
- D2: WO 97/12800 A (LABORATOIRE INNOTHERA, S.A.; MEIGNANT, CATHERINE) 10 de abril de 1997 (1997.04.10)
- D3: US 6 326 386 B1 (POTTER SUSAN M ET AL) 4 de diciembre de 2001 (2001.12.04)
- D4: US 3 318 925 A (ANNER GEORG ET AL) 9 de mayo de 1967 (1967.05.09)
- D5: FR 2 823 976 A (LABORATOIRE THERAMEX) 31 de octubre de 2002 (2002.10.31)
- D6: WO 87/04342 A (KEY PHARMACEUTICALS, INC) 30 de julio de 1987 (1987.07.30)
- D7: EP 0 371 466 A (SCHERING CORPORATION) 6 de junio de 1990 (1990.06.06)
- D8: WO 03/055495 A (GALEN LIMITED; ALOBA, OLUWOLE, T; DEVRIES, TINA, M) 10 de julio de 2003 (2003.07.10)

2. La presente solicitud no cumple los requisitos del artículo PCT 33(3), porque el objeto de las reivindicaciones 1-22, 25-44 no es novedoso.

D1 da a conocer una tableta que comprende 10 µg (0.01 mg) de estradiol, lactosa y HPMC (ver reivindicaciones 1, 13; pp. 29, ejemplo 4).
Este documento es relevante para la novedad de las reivindicaciones 1-8, 18, 19, 25, 29-35, 44.

125
176

D2 da a conocer una tableta que comprende 2,5 a 15 µg de estradiol micronizado, HPC y compuestos grasos (ver pp. 9, l. 12.20). Este documento es relevante para la novedad de las reivindicaciones 1, 3-8, 18-22, 25-31, 30-32, 35, 44.

D3 da a conocer, en col. 13.l. 15.52, formas de sólidas de dosificación de estradiol, especialmente una tableta con 0,2 a 5 mg de estradiol y excipiente. Este documento es relevante para la novedad de las reivindicaciones 1, 3-22, 26, 28-32 y 35-44.

El documento D4 también da a conocer una tableta con baja dosificación de un derivado de estradiol (ver col. 6-7, ejemplo 4), siendo relevante para la novedad de las reivindicaciones 1, 5-11, 18-21, 27-35, 39, 44.

El documento D5 (ver formulaciones de pp. 16-18) da a conocer composiciones que comprenden PVP o crospovidona.

D6 exhibe en el ejemplo 6 una composición de 0,1 mg de estradiol micronizado y es relevante para la novedad de las reivindicaciones 1, 5.21, 27-37, 40, 41, 44.

D7 (ver ejemplos) es relevante para la novedad de las reivindicaciones 1, 5-19, 27-37, 40, 41, 44.

El documento D8 (ver ejemplo 1 y pp. 11, l. 5-p. 12, 1.5) exhibe ejemplos con PVP.

3. Los documentos D1-D8 parecen ser de particular relevancia en lo que concierne a la actividad inventiva. Estos documentos resuelven de hecho el mismo problema que la presente solicitud, a sea, realizar formas de dosificación con una baja cantidad de estradiol, de manera que, en lo que concierne a un objeto novedoso, la presente solicitud no parece cumplir los requisitos del artículo PCT 33(3) con respecto a estos documentos del estado de la técnica. El objeto de la presente solicitud parece presentar sencillamente otras tabletas alternativas a las reveladas en los documentos del estado de la técnica.

La elección de una combinación particular de excipientes para el mismo efecto no puede ser considerado inventivo.

En consecuencia, a menos que se pueda demostrar un efecto inesperado para la presente composición (en tanto sea novedoso) con respecto las composiciones del estado de la técnica, esta composición no parece cumplir los requisitos del artículo PCT 33(3).

4. Más aún, todas las realizaciones cubiertas por las reivindicaciones, en particular, por las reivindicaciones independientes 1, 33, 34 y 44, satisfacen el criterio de actividad inventiva (artículo PCT 33(3)).

La actividad inventiva basada sobre la obtención de un efecto técnico, a saber: la provisión de una forma de dosificación con una cantidad pequeña de sustancia activa, ofreciendo una buena estabilidad química y el logro de una elevada velocidad de disolución (ver la descripción de la presente solicitud), es exhibida por todas las realizaciones cubiertas por el alcance de las reivindicaciones. También es concebible que todas las alternativas reivindicadas sean una solución del problema.

Las presentes reivindicaciones 1, 34 y 44 poseen las siguientes características técnicas, todas conocidas en el estado de la técnica:

- forma de dosificación oral
- comprenden estradiol micronizado
- en una cantidad de 0,01 a 0,5 mg
- y un excipiente

Las demás características técnicas de estas reivindicaciones son la exclusión de PVP y crospovidona.

126
127

Queda claro mediante la descripción de la presente solicitud que la utilización de algún excipiente puede resolver los problemas de la solicitud. Adicionalmente, no queda claro cuales son las características técnicas que pueden resolver tales problemas. En todo caso, estas características técnicas están ausentes de los objetos de las reivindicaciones.

En consecuencia, los objetos de las reivindicaciones 1, 33, 34 y 44 no involucran una actividad inventiva.

5. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 40-43 acerca de la cuestión de si son aplicables industrialmente no existe un criterio unificado en los países signatarios del PCT. La patentabilidad puede depender también de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicables objetos de reivindicaciones destinadas al uso de un compuesto en tratamientos medicinales, pero permite, no obstante, reivindicaciones de un compuesto conocido destinado a un primer uso en tratamientos medicinales y la utilización de tal compuesto en la manufactura de un medicamento destinado a un nuevo tratamiento medicinal.

Con respecto al ítem VIII
Observaciones específicas sobre la solicitud internacional

Las reivindicaciones 1, 33 y 44 han sido redactadas como reivindicaciones independientes separadas, pero conciernen al mismo producto.

Una solicitud puede contener más de una reivindicación independiente en una categoría particular si los objetos reivindicados caen dentro de una o más situaciones excepcionales: estas situaciones se refieren a

(a) una pluralidad de productos interrelacionados, tales como una ficha y un zócalo, un recipiente y un transmisor, intermediario(s) y producto final, un gen y un producto de genes, un servidor, una proteína y un medicamento.

(b) diferentes usos de un producto o un aparato, tales como un segundo u otro uso medicinal con el formato de reivindicación tipo "segundo uso medicinal".

(c) soluciones alternativas para un problema particular en que no sea adecuado cubrir estas alternativas mediante una reivindicación individual, tales como dos o más procedimientos para la manufactura de un compuesto químico, donde la invención se refiere a un grupo de nuevos compuestos novedosos.

No obstante, este no es el caso en la presente solicitud y, por ello, la solicitud no cumple los requisitos del artículo PCT 6.

Carátula de
WO 2006/048261 A3

128
127

Difiere de la **A2** en que falta la figura y en las características de publicación. El título y el resumen coinciden

PATENT COOPERATION TREATY

Plougmann & Vingtoft

27 FEB 2007

129
128

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

KIW/SNA

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

To:

PLOUGMANN & VINGTOFT AS
Sundkrogsgade 9
P.O. Box 831
DK-2100 Copenhagen Ø
DANEMARK

Date of mailing
(day/month/year)

27.02.2007

Applicant's or agent's file reference
P37066PC01

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2005/011726

International filing date (day/month/year)
01.11.2005

Priority date (day/month/year)
02.11.2004

Applicant
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Rossi, Cinzia

Tel. +31 70 340-3322



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P37066PC01	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2005/011726	International filing date (day/month/year) 01.11.2005	Priority date (day/month/year) 02.11.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/20 A61K31/565		
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 5 sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☒ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ 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 Article 35(2) 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		
Date of submission of the demand 24.10.2006	Date of completion of this report 27.02.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer Boulois, Denis Telephone No. +31 70 340-3878 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/011726

137
138

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on
- ☒ 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 (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-23 as originally filed

Claims, Numbers

1-44 received on 24.10.2006 with letter of 24.10.2006

Drawings, Sheets

1 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify):*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify):*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/011726

132
137

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 40-43 with respect to industrial applicability

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 40-43 with respect to industrial applicability
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/011726

133
132

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	23,24
	No: Claims	1-22, 25-44
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-44
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-39,44
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

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:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

The amendments filed with the letter dated 24.10.2006 introduce subject-matter which extends beyond the content of the application as filed, contrary to Article 34(2)(b) PCT. The amendments concerned are the following:
the term "or is sprayed onto the surface of inert carrier particles" in claim 1.

A basis was found for this amendment in the description on page 7, lines 6-8: "or may be dissolved in a solvent, such as ethanol, and then sprayed onto the surface of inert carrier particles".

This is the only passage in the description relating to this particular form of estradiol from which the solvent dissolution step has been omitted. This omission makes that the term as introduced in claim 1 differs technically from the term found in the description on page 7, lines 6-8. This amendment introduces therefore subject-matter which extends beyond the content of the application as filed, contrary to Article 34(2)(b) PCT.

The following IPER will be done as if the amendment in claim 1 had been done correctly, i.a. as it can be found on page 7, lines 6-8, "or may be dissolved in a solvent and then sprayed onto the surface of inert carrier particles".

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 40-43 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

13.5
~~13.4~~

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/011726

1. Reference is made to the following documents:

- 12 D1: WO 02/47692 A (NOVO NORDISK A/S) 20 June 2002 (2002-06-20)
- 13 D2: WO 97/12600 A (LABORATOIRE INNOTHERA, S.A; MEIGNANT, CATHERINE) 10 April 1997 (1997-04-10)
- 14 D3: US-B1-6 326 366 (POTTER SUSAN M ET AL) 4 December 2001 (2001-12-04)
- 15 D4: US-A-3 318 925 (ANNER GEORG ET AL) 9 May 1967 (1967-05-09)
- 16 D5: FR-A-2 823 976 (LABORATOIRE THERAMEX) 31 October 2002 (2002-10-31)
- 17 D6: WO 87/04342 A (KEY PHARMACEUTICALS, INC) 30 July 1987 (1987-07-30)
- 18 D7: EP-A-0 371 466 (SCHERING CORPORATION) 6 June 1990 (1990-06-06)
- 19 D8: WO 03/055495 A (GALEN LIMITED; ALOBA, OLUWOLE, T; DEVRIES, TINA, M) 10 July 2003 (2003-07-10)

2. The present application does not meet the requirements Article 33(3) PCT because the subject-matter of Claims 1-22, 25-44. is not new

D1 discloses a tablet comprising 10 mug of estradiol (0.01 mg), lactose and HPMC (see claims 1,13; p. 29, example 4).

This document is relevant for the novelty of claims 1-8, 18, 19, 25, 29-35, 44.

D2 discloses a tablet comprising 2.5 to 15 mug of micronised estradiol, HPC and fatty compounds (see page 9, l. 12-20). This document is relevant for the novelty of claims 1,3-8,18-22,25-31,30-32, 35, 44.

D3 discloses on col. 13, l. 15-52 solid dosage forms of estradiol, especially a tablet with 0.2 to 5 mg of estradiol and excipient. This document is relevant for the novelty of claims 1, 3-22,26,28-32, 35-44.

The document D4 also discloses a tablet with low dosage of a derivative of estradiol (see col. 6-7, example 4) and is relevant for the novelty of claims 1, 5-11, 18-21, 27-35, 39, 44.

The document D5 (see formulations of pages 16-18) discloses compositions comprising

PVP or crospovidone.

D6 shows in example 6 a composition of 0.1 mg of micronised estradiol and is relevant for the novelty of claims 1, 5-21, 27-37, 40,41,44.

D7 (see examples) is relevant for the novelty of claims 1, 5-19, 27-37, 40,41,44.

The document D8 (see example 1 and p. 11, l. 5-p. 12, l. 5) shows examples with PVP.

3. The documents D1-D8 appear to be of particular relevance as far as inventive step is concerned. These documents solve indeed the same problem than the present application, namely making dosage forms with a low dose of estradiol, so that, as far as novel subject-matter is concerned, the present application does apparently not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT over these prior art documents. The subject-matter of present application seems to simply present other alternative tablets to the tablets disclosed in the prior art documents.

The choice of a particular combination of excipient for the same effect cannot be considered to be inventive.

Therefore, unless an unexpected effect for the present composition (as far as novel) over the prior art compositions can be demonstrated, this composition does apparently not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

4. Moreover, all embodiments covered by the claims, particularly by the independent claims 1, 33, 34 and 44, should satisfy the criteria of inventive step (Article 33(3) PCT). The inventive step being based on the achievement of a technical effect, namely providing an oral dosage form with a low dosage of active ingredient, offering a good chemical stability, and still achieving a high dissolution rate (see the description of the present application), all the embodiments covered by the scope of the claims should exhibit this effect. It must therefore be credible that all the alternatives claimed must be a solution to the problem.

Present claims 1, 34 and 44 have the following technical features, which are all known from the prior art:

- an oral dosage form
- comprising micronised estradiol
- in an amount from 0.01 to 0.5 mg
- and an excipient

The other technical features of these claims is the exclusion of PVP and crospovidone.

It is clear from the description of present application that the use of any excipient cannot solve the problems of the application. In addition it is not clear which are the technical features which may solve the said problems. In any case, these technical features are absent from the subject-matter of the claims.

Therefore, the subject-matter of claims 1, 33, 34 and 44 does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

5. For the assessment of the present claims 40-43 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Claims 1, 34 and 44 have been drafted as separate independent claims, but concern the same product.

An application may contain more than one independent claim in a particular category only if the subject matter claimed falls within one or more of exceptional situations:

These situations relate to

- (a) a plurality of inter-related products, such as a plug and a socket, a receiver and a

138
137

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/011726

transmitter, intermediate(s) and final product; a gene a gene construct, a host, a protein and a medicament;

(b) different uses of a product or apparatus; such as second or further medical uses in the claim format of a "second medical-use type claim";

(c) alternative solutions to a particular problem, where it is not appropriate to cover these alternatives by a single claim, such as two or more processes for the manufacture of a chemical compound, where the invention relates to a group of new chemical compounds.

This is not the case in the present application however, and therefore the application does not meet the requirements of Article 6 PCT.

130
139

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 2005/011726
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
INV. A61K9/20 A61K31/565		
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)		
A61K		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
X	WO 02/47692 A (NOVO NORDISK A/S) 20 de junio de 2002 (2002.06.20) reivindicaciones 1, 13 ejemplo 4	1-9, 19, 20, 26, 28-37, 46
X	WO 97/12600 A (LABORATOIRE INNOTHERA, S.A.; MEIGNANT, CATHERINE) 10 de abril de 1997 (1997.04.10) página 2, renglón 12 – página 10, renglón 29	1, 3-9, 19-21, 28-29, 32-34, 36, 37, 46
X	US 6 326 366 B1 (POTTER SUSAN M ET AL) 4 de diciembre de 2001 (2001.12.04) columna 13, renglón 15 – renglón 52	1, 3-23, 25, 28, 30-34 36-46
////		
☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo
"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones que definen el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la fecha de presentación internacional	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"Z" publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
17 de julio de 2006		26.07.2006
Nombre y Código Postal de ISA		Funcionario Apoderado
European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Boulois, D

Formulario PCT/ISA/210 (hoja 2) (abril 2005)

Hoja 1 de 2

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/011726

134
140

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
X	US 3 318 925 A (ANNER GEORG ET AL) 9 de mayo de 1967 (1967.050.09) columna 6 – columna 7; ejemplo 7	1, 4-12, 19-22, 28-37, 46
X	FR 2 823 976 A (LABORATOIRE THERAMEX) 31 de octubre de 2002 (2002.10.31) resumen página 16 – página 18 reivindicaciones 15, 16	1, 3-9, 19-21, 25-28-46
X	WO 87/04342 A (KEY PHARMACEUTICALS, INC) 30 de julio de 1987 (1987.07.30) ejemplos 1-5	1, 4-20, 28-39 42, 43, 46
X	EP 0 371 466 A (SCHERING CORPORATION) 6 de junio de 1990 (1990.06.06) ejemplos 1-3	1, 4-20, 28-39 42, 43, 46
X	WO 03/055495 A (GALEN LIMITED; ALOBA, OLUWOLE, T; DEVRIES, TINA, M) 10 de julio de 2003 (2003.07.10) ejemplo 1 página 11, renglón 5 - página 12, renglón 5	1, 2, 4-9, 19-21, 25, 29-39 41-43, 45, 46

148
147

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

1.

☒ Reivindicaciones Nº:
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por este Organismo, a saber:

A pesar de que las reivindicaciones 42 y 45 están referidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal (artículo EPC 52(4)), la búsqueda se llevó a cabo y estuvo basada sobre los efectos alegados del compuesto/composición.
2.

☐ Reivindicaciones Nº:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
3.

☐ Reivindicaciones Nº:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en conformidad con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la Invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

1.

☐ Como todas las tasas adicionales requeridas fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2.

☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.
3.

☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para las cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones Nº:
4.

☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones Nº:

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante
- ☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL						Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes						PCT/EP 2005/011726	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes			Fecha de la publicación
WO	0247692	A	20.06.2002	AU	2156702	A	24.06.2002
				DE	20120246	U1	29.05.2002
				EP	1343508	A1	17.09.2003
				JP	2004515531	T	27.05.2004
WO	9712600	A	10.04.1997	AT	215814	T	15.04.2002
				AU	7220496	A	28.04.1997
				CA	2233919	A1	10.04.1997
				CN	1198665	A	11.11.1998
				DE	69620625	D1	16.05.2002
				EP	0861067	A1	02.09.1998
				FR	2739558	A1	11.04.1997
				JP	11514994	T	21.12.1999
				US	6060077	A	09.05.2000
US	6326366	B1	04.12.2001	NINGUNO			
US	3318925	A	09.05.1967	CH	484084	A	15.01.1970
				DE	1442586	A1	21.11.1968
				DE	1443681	A1	13.11.1969
				DE	1443682	A1	13.11.1969
				DE	1443683	A1	27.11.1969
				DE	1443684	A1	13.11.1969
				DE	1244777	B	20.07.1967
				FR	6478	M	25.11.1968
				FR	6479	M	25.11.1968
				FR	6480	M	25.11.1968
				GB	1087316	A	18.10.1967
				GB	1087317	A	18.10.1967
				GB	1087318	A	18.10.1967
				GB	1087319	A	18.10.1967
				GB	1087320	A	18.10.1967
				NL	125069	C	
				NL	125071	C	
				NL	6415015	A	25.06.1965
				NL	6415016	A	25.06.1965
				NL	6415017	A	25.06.1965
				NL	6415018	A	25.06.1965
				NL	6415019	A	25.06.1965
				SE	335337	B	24.05.1971
				SE	335338	B	24.05.1971
				SE	335528	B	01.06.1971
				SE	325026	B	22.06.1970
				SE	324564	B	08.06.1970
				SE	324565	B	08.06.1970
				SE	316769	B	03.11.1969
				US	3318927	A	09.05.1967
				US	3318926	A	09.05.1967
				US	3318928	A	09.05.1967
				US	3318929	A	09.05.1967
FR	2823976	A	31.10.2002	BR	0205104	A	20.05.2003
				CN	1464787	A	31.12.2003
				WO	02085375	A1	31.10.2002
				MA	26833	A1	20.12.2004
				NO	20026215	A	21.02.2003

141
142

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL						Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes						PCT/EP 2005/011726	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
WO	8704342	A	30.07.1987	AU	595283 B2	29.03.1990	
				AU	6849887 A	14.08.1987	
				CA	1299105 C	21.04.1992	
				CA	1299106 C	21.04.1992	
				EP	0255827 A1	17.02.1988	
				JP	63508127 T	25.08.1988	
				US	4755386 A	05.07.1988	
EP	0371466	A	06.06.1990	AU	631584 B2	03.12.1992	
				AU	4665489 A	26.06.1990	
				CA	2004033 A1	31.05.1990	
				DK	92991 A	16.05.1991	
				EP	0446298 A1	18.09.1991	
				JP	4502318 T	23.04.1992	
				NZ	231570 A	25.06.1991	
				WO	9006136 A1	14.06.1990	
				US	5073374 A	17.12.1991	
WO	03055495	A	10.07.2003	ZA	8909070 A	29.08.1990	
				AU	2002359758 A1	15.07.2003	
				CA	2470703 A1	10.07.2003	
				CN	1564689 A	21.01.2005	
				EP	1461043 A1	29.09.2004	
				JP	2005517673 T	16.06.2005	
				MX	PA04006057 A	19.04.2005	
				NZ	532491 A	27.05.2005	
				US	2003118638 A1	26.06.2003	
				US	2005234028 A1	20.10.2005	
				US	2005209856 A1	21.10.2004	

142
143

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 May 2006 (11.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/048261 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/565 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/011726

(22) International Filing Date:
1 November 2005 (01.11.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04078014.0 2 November 2004 (02.11.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FUNKE, Adrian [DE/DE]; Insterburgallee 33a, 14055 Berlin (DE). MÜLLER, Kristina [DE/DE]; Dunckerstrasse 26, 10437 Berlin (DE). WAGNER, Torsten [DE/DE]; Strasse 163 Nr. 4, 13127 Berlin (DE). ZURTH, Christian [DE/DE]; Hermannholzweg 21a, 13469 Berlin (DE).

(74) Agent: PLOUGMANN & VINGTOFT A/S; Sundkrogs-gade 9, P.O. Box 831, DK-2100 Copenhagen Ø (DK).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
21 September 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ORAL SOLID DOSAGE FORMS CONTAINING A LOW DOSE OF ESTRADIOL

(57) Abstract: The present invention relates to oral solid dosage forms containing a very low dose of estradiol. The dosage forms are formulated in a manner so as to avoid degradation of the estradiol and to minimise the content of polyvinylpyrrolidone, while still achieving similar fast dissolution of the estradiol. The dosage forms are useful in preventing or treating a physical condition in a woman caused by insufficient endogenous levels of estradiol.

143
144

WO 2006/048261 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/011726A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K31/565

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, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/47692 A (NOVO NORDISK A/S) 20 June 2002 (2002-06-20) claims 1,13 example 4	1-9, 19, 20, 26, 28-37, 46
X	WO 97/12600 A (LABORATOIRE INNOTHERA, S.A; MEIGNANT, CATHERINE) 10 April 1997 (1997-04-10) page 9, line 12 - page 10, line 29	1, 3-9, 19-21, 26-29, 32-34, 36, 37, 46
X	US 6 326 366 B1 (POTTER SUSAN M ET AL) 4 December 2001 (2001-12-04) column 13, line 15 - line 52	1, 3-23, 25, 28, 30-34, 36-46
-/--		

☒ 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 July 2006

Date of mailing of the international search report

26/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/011726

145
746

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 318 925 A (ANNER GEORG ET AL) 9 May 1967 (1967-05-09) column 6 - column 7; example 4	1,4-12, 19-22, 28-37,46
X	FR 2 823 976 A (LABORATOIRE THERAMEX) 31 October 2002 (2002-10-31) abstract page 16 - page 18 claims 15.,16	1,3-9, 19-21, 25,28-46
X	WO 87/04342 A (KEY PHARMACEUTICALS, INC) 30 July 1987 (1987-07-30) examples 1-5	1,4-20, 28-39, 42,43,46
X	EP 0 371 466 A (SCHERING CORPORATION) 6 June 1990 (1990-06-06) examples 1-3	1,4-20, 28-39, 42,43,46
X	WO 03/055495 A (GALEN LIMITED; ALOBA, OLUWOLE, T; DEVRIES, TINA, M) 10 July 2003 (2003-07-10) example 1 page 11, line 5 - page 12, line 5	1,2,4-9, 19-21, 25, 29-39, 41-43, 45,46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/011726

146
147

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 42-45 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/011726

147
148

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0247692	A	20-06-2002	AU 2156702 A DE 20120246 U1 EP 1343508 A1 JP 2004515531 T	24-06-2002 29-05-2002 17-09-2003 27-05-2004
WO 9712600	A	10-04-1997	AT 215814 T AU 7220496 A CA 2233919 A1 CN 1198665 A DE 69620625 D1 EP 0861067 A1 FR 2739558 A1 JP 11514994 T US 6060077 A	15-04-2002 28-04-1997 10-04-1997 11-11-1998 16-05-2002 02-09-1998 11-04-1997 21-12-1999 09-05-2000
US 6326366	B1	04-12-2001	NONE	
US 3318925	A	09-05-1967	CH 484084 A DE 1442586 A1 DE 1443681 A1 DE 1443682 A1 DE 1443683 A1 DE 1443684 A1 DE 1244777 B FR 6478 M FR 6479 M FR 6480 M GB 1087316 A GB 1087317 A GB 1087318 A GB 1087319 A GB 1087320 A NL 125069 C NL 125071 C NL 6415015 A NL 6415016 A NL 6415017 A NL 6415018 A NL 6415019 A SE 335337 B SE 335338 B SE 335528 B SE 325026 B SE 324564 B SE 324565 B SE 316769 B US 3318927 A US 3318926 A US 3318928 A US 3318929 A	15-01-1970 21-11-1968 13-11-1969 13-11-1969 27-11-1969 13-11-1969 20-07-1967 25-11-1968 25-11-1968 25-11-1968 18-10-1967 18-10-1967 18-10-1967 18-10-1967 18-10-1967 25-06-1965 25-06-1965 25-06-1965 25-06-1965 25-06-1965 24-05-1971 24-05-1971 01-06-1971 22-06-1970 08-06-1970 08-06-1970 03-11-1969 09-05-1967 09-05-1967 09-05-1967 09-05-1967
FR 2823976	A	31-10-2002	BR 0205104 A CN 1464787 A WO 02085375 A1 MA 26833 A1 NO 20026215 A	20-05-2003 31-12-2003 31-10-2002 20-12-2004 21-02-2003
WO 8704342	A	30-07-1987	AU 595283 B2	29-03-1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/011726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8704342	A	AU 6849887 A CA 1299105 C CA 1299106 C EP 0255827 A1 JP 63502187 T US 4755386 A	14-08-1987 21-04-1992 21-04-1992 17-02-1988 25-08-1988 05-07-1988
EP 0371466	A 06-06-1990	AU 631584 B2 AU 4665489 A CA 2004033 A1 DK 92991 A EP 0446298 A1 JP 4502318 T NZ 231570 A WO 9006136 A1 US 5073374 A ZA 8909070 A	03-12-1992 26-06-1990 31-05-1990 16-05-1991 18-09-1991 23-04-1992 25-06-1991 14-06-1990 17-12-1991 29-08-1990
WO 03055495	A 10-07-2003	AU 2002359758 A1 CA 2470703 A1 CN 1564689 A EP 1461043 A1 JP 2005517673 T MX PA04006057 A NZ 532491 A US 2003118638 A1 US 2005234028 A1 US 2004209856 A1	15-07-2003 10-07-2003 12-01-2005 29-09-2004 16-06-2005 19-04-2005 27-05-2005 26-06-2003 20-10-2005 21-10-2004

148
749



No. 07-055545-00000-0000

Fecha: 2007-06-01 15:20:41 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

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

151

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

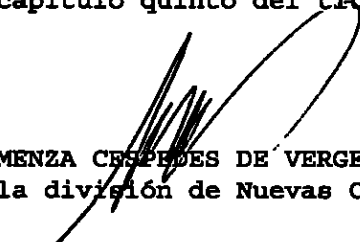
REFERENCIA	Radicación No.	7 55545
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/011726
	Fecha inicio fase nacional	02/07/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10961

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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

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


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 07 SET. 2007
adpa11