

0007
A

PC

CD

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DVN
Nº 2

Organización CSA Ltda

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-70612

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMA FARMACOLÓGICA PERORAL SÓLIDA PARA LA
ANTICONCEPCIÓN

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178. 13353, Berlin, Alemania.

A 61 K 9/28

APODERADO: J. VAN RAISBECK

BOCOTA 11 de Julio de 2007

OTRO EN

587 31/01/08

S.S.



No. 07-070612- -00000-0000

Fecha: 2007-07-11 17:04:55

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION

Eve: 379 FASE NACIONAL II

Folios: 73

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000126

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I. *Ver folios 76*

☒

~~Capítulo II.~~

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/001358

Fecha Febrero 15, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/087177

Fecha Agosto 24, 2006

6

Título (54): FORMA FARMACOLÓGICA PERORAL SÓLIDA PARA LA ANTICONCEPCIÓN

7

Clasificación Internacional (51)

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

EP

(32) Fecha

Febrero 15, 2005

Febrero 15, 2005

(31) Número de Solicitud

05003181.4

05003179.8

9

Comprobante de pago No. 07-56.191

Fecha 11 de julio de 2007

10

ANEXOS

☐

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

☐

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

☒

Poder. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-039649.

☐

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/EP2006/001358

3

SABINE FRICKE,
An der Riese 1b
07749 Jena,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

HAGEN GERECKE,
Arvid-Harnack-Strasse 26
07743 Jena,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

RALF LADWIG,
Im Bürgergarten 33
07747 Jena,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

ALEXANDER BUSKE,
Geraer Strasse 89
07745 Jena,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

HARALD RÄTHE,
Ortsstrasse 51
07318 Arnsgereuth,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-070612- -00000-0000

Fecha: 2007-07-11 17:04:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 56,191
FECHA : JULIO 11 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56562734	10/07/2007	7,666,000.00

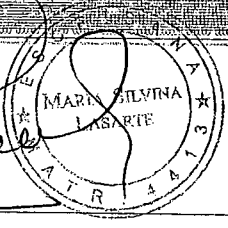
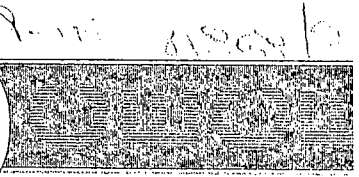
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
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. _____



N 007422051

CECBA - LEY 404 GCBA
LEGALIZATION
070312117346
13:51:46
\$20.00
12/03/2007

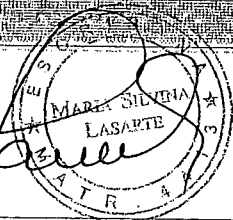
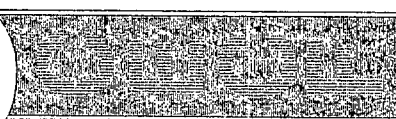
CECBA - LEY 404 GCBA
APOSTILLA
070312054713
13:51:54
\$39.00
12/03/2007

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



N 007422051

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



N 007422052

1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sari: l 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, 26
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar- 27
gos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los 28
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju- 29
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar 30
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán 31
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín 32
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma 33
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue 34
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta 35
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, 36
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema- 37
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra- 38
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 39
1961), en idioma alemán, efectuado por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, 40
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que 41
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con mem- 42
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - 43
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con 44
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los 45
siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" - 46
Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y 47
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Re- 48
gistro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según 49
el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi- 50



[Handwritten signature]

N 007422053

7

1 do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-
2 va.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
3 de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
4 junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
5 cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
6 tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
7 Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
8 283, de la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
9 lín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
10 la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
11 están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
12 Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
13 de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
14 oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
15 LLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
16 de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
17 su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
18 do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
19 lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
20 gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
21 Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-
22 nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
23 al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
24 Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-
25 RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 007422053

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

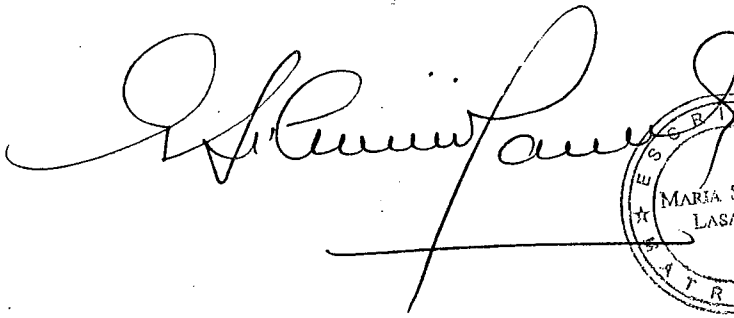


N 007422054

18

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 s . **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

9

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

9. Sello / Timbre

COLEGIO DE ESCRIBANOS
LA CIUDAD DE BUENOS AIRES



[Handwritten signature]

SECRETARIO DE HONORARIO
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. August 2006 (24.08.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/087177 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/001358

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Februar 2006 (15.02.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
05003181.4 15. Februar 2005 (15.02.2005) EP
05003179.8 15. Februar 2005 (15.02.2005) EP

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRICKE, Sabine
[DE/DE]; An der Riese 1b, 07749 Jena (DE). GERECKE,
Hagen [DE/DE]; Arvid-Harnack-Strasse 26, 07743 Jena
(DE). LADWIG, Ralf [DE/DE]; Im Bürgergarten 33,
07747 Jena (DE). BUSKE, Alexander [DE/DE]; Geraer
Strasse 89, 07745 Jena (DE). RÄTHE, Harald [DE/DE];
Ortsstrasse 51, 07318 Arnsgereuth (DE).

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

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, 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) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, 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).

Veröffentlicht:

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

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

(54) Title: SOLID PERORAL CONTRACEPTIVE DRUG

(54) Bezeichnung: FESTE PERORALE ARZNEIFORM ZUR KONTRAZEPTION BESCHREIBUNG

(57) Abstract: Disclosed is a solid peroral contraceptive drug containing 17 α -cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (dienogest) at a daily dose that is equal to or smaller than 2.0 mg as one active component and 17 α -ethinyl estradiol (ethinyl estradiol) at a daily dose of less than 0.03 mg as another active component along with one or several pharmaceutically acceptable carriers. The dienogest is proportionately released in at least two phases while the ethinyl estradiol is released at the same time as the first phase of the dienogest.

(57) Zusammenfassung: Eine feste perorale Arzneiform zur Empfängnisverhütung enthält als eine Wirkstoffkomponente 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest) in einer täglichen Dosierung von gleich oder kleiner 2.0 mg und als andere Wirkstoffkomponente 17 α -Ethinylestradiol (Ethinylestradiol) in einer täglichen Dosierung von kleiner 0.03 mg gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern. Das Dienogest wird anteilig in mindestens zwei Phasen freigesetzt und das Ethinylestradiol wird zeitgleich mit der ersten Phase des Dienogest freigegeben.

WO 2006/087177 A2

Feste perorale Arzneiform zur Kontrazeption

Beschreibung

5 Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine feste perorale Arzneiform zur Kontrazeption, welches 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest) gleich oder kleiner 2.0 mg und 17 α -Ethinylestradiol (Ethinylestradiol) 10 kleiner 0.030 mg enthält und wobei das Dienogest anteilig in zwei Phasen und eine der Phasen zeitlich verzögert zur anderen Phase freigegeben wird. Ferner enthält die Arzneiform ein nicht retardierend (schnell) freizusetzenden Gesamtgehalt an Ethinylestradiol.

15 Allgemeiner Stand der Technik

Orale empfängnisverhütende Mittel, bestehend aus einer Gestagenkomponente und einer Östrogenkomponente kamen erstmals in den frühen 60er Jahren auf den Markt. Drei wesentliche Eigenschaften charakterisieren das Profil der "Verhütungspille": kontrazeptive Sicherheit, 20 eine sehr gute Zykluskontrolle sowie ein Minimum an Nebenwirkungen. Seit Einführung hormoneller Kontrazeptiva ist die Forschung auf die Möglichkeit zur Schaffung von Arzneiformen gerichtet, die bei gleichbleibend guter kontrazeptiver Sicherheit und Zykluskontrolle unerwünschte Nebenwirkungen, wie beispielsweise arterielle und venöse 25 Thrombosen und Beeinflussung des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels – hervorgerufen durch einen höheren Gehalt an Gestagen und Östrogen als zur Empfängnisverhütung notwendig - , reduziert. WO 98/004269 offenbart u. a. die orale Verabreichung einer Kombination von 250 μ g – 30 4 mg Dienogest und 10 μ g – 20 μ g Ethinylestradiol zur Empfängnisverhütung. Um die wesentliche Verringerung des pro Zyklus verabreichten gesamten empfängnisverhütenden Steroids zu erreichen, während eine gute Zykluskontrolle beibehalten wird, verabreicht man die niedrig dosierte Gestagen/Östrogen-Kombination für 23 bis 25 Tage eines 28-tägigen Menstruationszyklus. Jedoch werden in der Patentschrift keine 35

Ergebnisse und Angaben offenbart, die belegen, dass die erfinderische Idee auch zum Erfolg führt und welche Art der Freisetzung der Steroide angestrebt wird.

- WO 01/015701 beansprucht eine pharmazeutische Zusammensetzung
5 auch zur oralen Verabreichung von 21 Tagen eines 28-tägigen Menstruationszyklus, die Drospirenon und Ethinylestradiol u. a. auch niedrig dosiert enthält, wobei Drospirenon in mikronisierter Form vorliegt. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf eine schnelle Freisetzung der Steroide gelegt.
- 10 EP 0 803 250 offenbart eine pharmazeutische Tablette, welche einen pharmakologisch wirkstofffreien Tablettenkern besitzt und deren äußerer Zuckerüberzug u.a. Dienogest und Ethinylestradiol enthalten kann und wobei deren angestrebte schnelle Freisetzung durch mikrokristalline Cellulose beeinflusst wird.
- 15 Es ist auch bekannt, dass bei niedrig dosierten oralen Kontrazeptiva unbedingt auf den täglich gleichen Zeitraum der Einnahme zu achten ist. Bei Nichteinhaltung dieses Zeitraumes wird die zur oralen Kontrazeption notwendig wirksame Wirkstoffkonzentration unterschritten und die orale Kontrazeption ist nicht mehr gewährleistet. Das bedeutet,
20 dass die Anwenderin angehalten ist, ihren Einnahmezyklus sehr bewusst und mit großer Sorgfalt zu verfolgen.

Detaillierte Offenbarung der Erfindung

- 25 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Möglichkeit zu schaffen, die eine Reduzierung der herkömmlichen Dienogest/Ethinylestradiol-Wirkstoffkombination für orale Kontrazeptiva realisiert und dabei eine kontrazeptive Wirksamkeit analog der konventionellen oralen Kontrazeptiva sichert.
- 30 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine feste perorale Arzneiform zur Kontrazeption gelöst, welche als Wirkstoffkombination Dienogest gleich oder kleiner 2,0 mg und Ethinylestradiol kleiner 0,030 mg enthält, wobei die Arzneiform Dienogest anteilig in mindestens zwei Phasen und davon mindestens eine der Phasen zeitlich verzögert zur
35 anderen Phase/n freigegeben wird.

3

In der erfindungsgemäßen Arzneiform besitzt vorzugsweise das Dienogest eine schnelle (nicht retardierend) in-vitro-Freisetzung innerhalb der ersten Phase und eine verzögerte (retardierend) in-vitro-Freisetzung innerhalb der zweiten Phase und das Ethinylestradiol eine konventionelle schnelle in-vitro- Freisetzung.

Vorteilhafterweise stellt die Arzneiform eine Tablette mit einem Tablettenkern mit einem retardierend freizusetzenden anteiligen Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest und einem Überzug mit einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden anteiligen Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest und einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden Gesamtgehalt an Ethinylestradiol dar.

Die Tablette kann eine Filmtablette sein, wobei der Überzug ein Filmüberzug ist

Der Filmüberzug enthält ebenfalls den nicht retardierend (schnell) freizusetzenden Gesamtgehalt an Ethinylestradiol.

In der erfindungsgemäßen Arzneiform ist vorzugsweise die Wirkstoffkombination mit 1.5 mg bis 2.0 mg Dienogest und 0.015 mg bis 0.020 mg Ethinylestradiol enthalten.

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

Die Bestimmung erfolgt nach Ph.Eur. mittels Drehkörbchenapparatur unter Verwendung von 1000 ml Wasser.

Der Anteil an Dienogest ebenso wie der Gesamtgehalt an Ethinylestradiol aus dem Filmüberzug wird zu mindestens 75 % in maximal 45 Min, vorzugsweise zu 70 % in 30 Min heraus gelöst, wie mit dem Dissolutionstest unter Verwendung von Wasser mit 37 °C als Dissolutionmedium und 50 U/Min als Rührgeschwindigkeit bestimmt.

Es ist auch denkbar, dass in der zweiten Phase gemeinsam mit dem Anteil an Dienogest ein Anteil an Ethinylestradiol vom Gesamtgehalt an Ethinylestradiol verzögert, vorzugsweise aus dem Tablettenkern, freigesetzt wird.

15

4

Es wurde gefunden, dass Ascorbinsäure Ethinylestradiol stabilisiert sobald sie dem wirkstoffhaltigen Filmüberzug beigelegt ist. Dabei beträgt der Ascorbinsäureanteil 0.02 bis 1.0 %, vorzugsweise 0.025 bis 0.25 %.

- 5 Eine bevorzugte erfindungsgemäße Arzneiform besteht darin, dass die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Dienogest und Ethinylestradiol enthalten, 21, 22, 23, 24 oder 25 beträgt und die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die keinen Wirkstoff enthalten, 7, 6, 5, 4 oder 3 beträgt.
- 10 Die Wirkstofffreisetzung des retardierten Anteils Dienogest kann durch eine Vielzahl von Retardierungsprinzipien gesteuert werden. Beispiele dieser Retardierungsprinzipien sind inerte Kunststoffmatrizes, Hydrokolloide, Ionenaustauscher, Retardierte Umhüllungen, magensaftresistente Überzüge, Pelletmischungen, Mischungen von Minitabletten und/oder
- 15 Granulaten, Mikrokapseln, osmotisch kontrollierte Systeme, erosionsgesteuerte Systeme, diffusionsgesteuerte Systeme und deren Kombinationen, fett- und wachshaltige Matrizes.
- Die in den Beispiele gezeigten Tablettenformen sind verschiedene Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Arzneiform. Andere Tabletten-
- 20 formen wie oblonge Tabletten sind denkbar, ebenso wie Tablettenformen, die in ihrer Ausprägung das Erosionsverhalten hydrophiler Matrizes beeinflussen.
- Es wurde gefunden, dass überraschenderweise die teilweise verzögerte Freisetzung des Dienogest aus der Arzneiform die niedrige Dosierung
- 25 der Wirkstoffkombination Dienogest/Ethinylestradiol mit gleicher kontrazeptiver Wirksamkeit wie die konventionellen oralen Kontrazeptiva, Dienogest und Ethinylestradiol enthaltend ermöglicht und eine Einnahmesicherheit gewährleistet wird ohne unbedingt auf den täglich gleichen Zeitraum der Einnahme achten zu müssen.
- 30 Bei geeigneten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparates kann die Anzahl der Tagesdosiseinheiten 21, 22, 23, 24 oder 25 Tagesdosiseinheiten betragen und die Anzahl der wirkstofffreien Tagesdosiseinheiten beträgt dann 7, 6, 5, 4 oder 3 im 28-tägigen Menstruationszyklus.
- 35 Weitere Ausführungsformen, mit einer Anzahl an Tagesdosiseinheiten von 28 oder ein vielfaches von 28, beispielsweise 2 bis 3 mal 28, die

5
Dienogest gleich oder kleiner 2.0 mg und Ethinylestradiol kleiner 0.030 mg enthalten, sind möglich.

Auch andere Ausführungsformen mit Gestagenen, wie beispielsweise Levonorgestrel, Gestoden und weitere und/ oder Estradiolvalerat, die
5 neben der Empfängnisverhütung auch zur Hormonsubstitution (auch sequentiell) geeignet sind, sind möglich.

Die in den Beispielen gezeigten Ausführungsformen lassen sich auch hinsichtlich der Dosierung variieren. Der Anteil an Dienogest der zweiten, retardierten Phase sollte vorzugsweise größer als 30 % der Dieno
10 gestdosis sein. Das schließt Ausführungen mit 35 %, 40 %, 45 %, 50 % oder 55 %, aber auch beispielsweise 70 %, 75 %, 80 % der Dienogestgesamtosis ein. Die Zeit, in der der Anteil an Dienogest der zweiten, retardierten Phase vollständig freigesetzt wird, variiert in den Beispielen von 180 min bis 360 min. Durch Variationen der Beispiele las
15 sen jedoch auch kürzere oder längere Freisetzungzeiten erzielen.

Durch die übliche Variationsbreite der Wirkstofffreisetzung bedingt, gibt man die Freisetzungzeit in ganzen Stunden an, beispielsweise 1h, 2 h, 3 h, 4 h als 6 h, 7 h usw.

Es hat sich herausgestellt, dass die Wirkstoffkombination im erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparat neben der Empfängnisver
20 hütung antiandrogene Eigenschaften besitzt und daher bei der Prophylaxe und Therapie von androgeninduzierten Störungen, insbesondere von Akne, verwendet werden kann.

25 Kurzdarstellung der Zeichnungen

Die Erfindung wird unter Bezugnahme auf die folgenden Zeichnungen näher beschrieben, auf welchen

Fig. 1 eine Kurve ist, die das Freisetzungsprofil von Valette® mit 2 mg
30 Dienogest und 0.030 mg Ethinylestradiol darstellen, hergestellt und gemessen nach Beispiel 1;

Fig. 2 eine Kurve ist, die die Freisetzungsprofile von Filmdoublets mit 2 mg Dienogest und 0.020 mg Ethinylestradiol darstellen, hergestellt und gemessen nach den Beispiel 2 und 3;

35 Fig. 3 eine Kurve ist, die die Freisetzungsprofile von Filmdoublets mit 1.5 mg Dienogest und 0.015 mg Ethinylestradiol darstellen, hergestellt

17

und gemessen nach Beispiel 8. Die ⁶ gestrichelte Markierungen bei 30 und 45 Min. zeigt deutlich die anteilige Freisetzung von Dienogest in 2 Phasen, d. h. eine retardierende Freisetzung und eine nicht retardierende (schnelle) Freisetzung ersichtlich. Ein Freisetzungsverhalten von mindestens 75 % der Wirkstoffdosis innerhalb von maximal 45 Min., vorzugsweise 70 % in 30 Min. wird schnell freisetzend genannt. Fig.4 ist eine Kurve, welche das Freisetzungsprofil einer Filmtablette mit 1.5 mg Dienogest und 0.015 mg Ethinylestradiol nach Beispiel 8, Variante 8.5 analog zu den Varianten 8.1 bis 8.4 darstellt.

Beispiele

Beispiel 1 Beschreibung

Valette ist ein konventionelles Dragee zur oralen Kontrazeption, enthaltend 0.030 mg Ethinylestradiol und 2.0 mg Dienogest in einem Tablettenkern, der mit einer zuckerhaltigen Hülle überzogen ist.

Prüfung des Freisetzungsprofils

- Dissolutionstest nach Ph. Eur., 4. Ausgabe, Grundwerk 2002, 2.9.3, Blattrührerapparatur, 50 U/min, Dissolutionmedium 1000 ml Wasser
- Messung der freigesetzten Menge Dienogest und Ethinylestradiol mittels Hochdruckflüssigchromatographie

Figur 1 zeigt das typische Freisetzungsprofil von derartigen kontrazeptiven Kombinationen aus Gestagen und Estrogen zu erkennen. Ein derartiges Freisetzungsverhalten von mindestens 75 % der Wirkstoffdosis innerhalb von längstens 45 Min, vorzugsweise von 70 % in 30 Min wird schnell freisetzend genannt.

Beispiel 2

2 mg Dienogest und 0.02 mg Ethinylestradiol, wobei 1 mg Dienogest verzögert und 1 mg Dienogest und 0.02 mg Ethinylestradiol schnell freigesetzt werden.

Beschreibung

Das Beispiel beschreibt eine Filmtablette mit Matrixkern. Der Kern der Filmtablette enthält 1 mg Dienogest in einer hydrophilen Erosionsmatrix

10

- mit dem Grundbestandteil Metolose. Diese Matrix gibt den Wirkstoff Dienogest retardiert frei. Der Kern wurde mit einem schnell löslichen Film überzogen, der 1.0 mg Dienogest und 0.02 mg Ethinylestradiol enthält. Zum Lichtschutz wurde die Filmtablette mit einer weiteren schnell löslichen, Eisenoxidpigmente enthaltenden Farbschicht überzogen.

Zusammensetzung

Kern

Granulat 1

Dienogest	1.000 mg
Metolose 90SH-4000	7.500 mg
Laktose-Monohydrat	21.000 mg
Maisstärke	14.000 mg
Povidon K25 (10 % in Ethanol)	1.500 mg

Granulat 2

Laktose-Monohydrat	54.000 mg
Maisstärke	27.100 mg
Maltodextrin (25 % in Wasser)	6.900 mg

äußere Phase

Carboxymethylstärke-Natrium	1.500 mg
Magnesiumstearat	1.500 mg

Filmhülle

Film 1 - wirkstoffhaltig

Dienogest	1.000 mg
Ethinylestradiol	0.020 mg
Methocel 5	2.250 mg
Talkum	0.450 mg
Titandioxid	0.280 mg

Film 2 - Farbschicht

Methocel 5	3.375 mg
Talkum	0.675 mg
Titandioxid	1.875 mg
Eisenoxid, rot	0.075 mg

Herstellung

- 10 - Granulat 1: Povidon in Ethanol lösen, mit dieser Lösung die anderen Substanzen im Wirbelschichtgranulator granulieren
- Granulat 2: Maltodextrin in Wasser lösen, mit dieser Lösung die anderen Substanzen im Wirbelschichtgranulator granulieren
- Granulat 1, Granulat 2 und äußere Phase im Containermischer mischen
- 15 - Mischung tablettieren (136 mg, oblonge Stempel 4,0x10,0 mm, Wölbung 4,5 mm)
- Film1: Tabletten mit Suspension aus Substanzen in Wasser überziehen im Trommelcoater
- 20 -

- Film 2: Filmtabletten mit Suspension aus Substanzen in Wasser überziehen im Trommelcoater

5 Prüfung des Freisetzungsprofils

- Dissolutionstest nach Ph. Eur., 4. Ausgabe, Grundwerk 2002, 2.9.3, Drehkörbchenapparatur, 50 U/min, Dissolutionmedium 1000 ml Wasser
 - Messung der freigesetzten Menge Dienogest und Ethinylestradiol
- 10 mittels Hochdruckflüssigchromatographie

Beispiel 3

- 2 mg Dienogest und 0.02 mg Ethinylestradiol, wobei 1 mg Dienogest verzögert und 1 mg Dienogest und 0.02 mg Ethinylestradiol schnell
- 15 freigesetzt werden.

Beschreibung

- Das Beispiel beschreibt eine Filmtablette mit Matrixkern. Der Kern der Filmtablette enthält 1 mg Dienogest in einer hydrophilen Erosionsmatrix mit dem Grundbestandteil Metolose. Diese Matrix gibt den Wirkstoff
- 20 Dienogest retardiert frei. Zur Vermeidung von Interaktionen zwischen retardierendem Kern und dem wirkstoffhaltigen Film wurde der Kern mit einer Sperrschicht überzogen, ehe der wirkstoffhaltige Film aufgebracht wurde. Der wirkstoffhaltige Film enthält 1.0 mg Dienogest und 0.02 mg Ethinylestradiol sowie Eisenoxidpigmente als Lichtschutz.

20

ZusammensetzungKernGranulat

Dienogest	1.000 mg
Metolose 90SH-4000	7.500 mg
Laktose-Monohydrat	31.000 mg
Maisstärke	24.000 mg
Povidon K25 (10 % in Ethanol)	2.000 mg

äußere Phase

Tablettose	21.000 mg
Avicel PH 102	16.200 mg
Magnesiumstearat	1.300 mg

FilmhülleSperrschicht

Opadry AMB white®	7.000 mg
bestehend aus:	
Polyvinylalcohol – part. hydrolisiert	
Titandioxid	
Soyalecithin	
Xanthan	

wirkstoffhaltiger Film

Dienogest	1.000 mg
Ethinylestradiol	0.020 mg
Methocel 5	2.250 mg
Talkum	0.430 mg
Titandioxid	0.280 mg
Eisenoxid, rot	0.020 mg

5 Herstellung

- Granulat: Povidon in Ethanol lösen, mit dieser Lösung die anderen Substanzen im Wirbelschichtgranulator granulieren
- Granulat 1 und äußere Phase im Containermischer mischen
- Mischung tablettieren (104 mg, oblonge Stempel 4,0x10,0 mm, Wölbung 4,5 mm)
- Sperrschicht: Tabletten mit Suspension aus Substanzen in Wasser überziehen im Trommelcoater
- wirkstoffhaltiger Film: Filmtabletten mit Suspension aus Substanzen in Wasser überziehen im Trommelcoater

15 Prüfung des Freisetzungsprofils

- Dissolutionstest nach Ph. Eur., 4. Ausgabe, Grundwerk 2002, 2.9.3, Drehkörbchenapparatur, 50 U/min, Dissolutionmedium 1000 ml Wasser
- Messung der freigesetzten Menge Dienogest und Ethinylestradiol mittels Hochdruckflüssigchromatographie

21

Die Filmtabletten der Beispiele 2 und 3 unterscheiden sich im Aufbau der Filmhülle. Der wirkstoffhaltige Film löst sich schnell auf und setzt die Ethinylestradioldosis und den Anteil der Dienogestdosis schnell frei. Die Farbschicht in Beispiel 2 löst sich ebenfalls schnell auf. Sie sorgt für Gefälligkeit und Lichtschutz der Filmtablette. Die Sperrschicht in Beispiel 3 unterbindet Interaktionen zwischen wirkstoffhaltigem Film und dem Kern und löst sich langsamer als der wirkstoffhaltige Film auf. Beide Filmtabletten weisen einen Matrixkern auf, bestehend aus einer hydrophilen Erosionsmatrix. Diese Erosionsmatrix setzt den retardierten Anteil der Dienogestdosis langsam frei.

Figur 2 zeigt die gemessenen Freisetzungsprofile der Beispiele 2 und 3 gezeigt. Die Filmtabletten beider Beispiele setzen ca. 80 % der Ethinylestradioldosis innerhalb von 45 min sowie ca. 50 % der Dienogestdosis innerhalb von 45 min frei. Der restliche Anteil der Dienogestdosis wird in der Filmtablette aus Beispiel 2 innerhalb von 360 min und bei Beispiel 3 innerhalb von 180 min freigesetzt.

Beispiel 4

Im Beispiel 4 wird die Freisetzung des retardierten Anteils Dienogest mit einer lipophilen Matrix gesteuert.

Beschreibung

Das Beispiel beschreibt eine Tablette enthaltend 2 mg Dienogest und 0.020 mg. Ethinylestradiol mit einem lipophilen Retardierungsprinzip. 1 mg Dienogest wird in eine lipophile Matrix durch Versprühen eingebettet. Der schnell freisetzende Anteil Dienogest sowie das Ethinylestradiol werden dieser Matrix zugemischt.



11

Zusammensetzung

Dienogest (in ethanolischer Lösung)	1.00 mg
Cetylstearylalkohol (in ethanolischer Lösung)	9.00 mg
Laktose-Monohydrat	57.98 mg
Maisstärke	10.00 mg
Dienogest	1.00 mg
Ethinylestradiol	0.02 mg
Maltodextrin (20%ige Lösung in Wasser)	9.00 mg
Na-Carboxymethylstärke	1.00 mg
Magnesiumstearat	1.00 mg

Herstellung

- retardierter Anteil Dienogest und Cetylstearylalkohol in Ethanol von 50 °C lösen
- Dienogest/Cetylstearylalkohol-Lösung im Wirbelschichtgranulat auf Laktose und Maisstärke aufsprühen und trocknen
- Ethinylestradiol, 2. Hälfte der Dosis Dienogest trocken untermischen
- Maltodextrin in Wasser lösen
- Mischung in der Wirbelschicht mit Maltodextrinlösung granulieren
- Na-Carboxymethylstärke und Magnesiumstearat untermischen
- zu Tabletten Durchmesser 5,5 mm mit Masse 90 mg tablettieren

Beispiel 5

- Im Beispiel 5 wird die Freisetzung des Dienogest durch Verwendung unterschiedlicher Korngrößen gesteuert.

Beschreibung

- Das Beispiel beschreibt eine Tablette, bei der Dienogest mit verschiedenen Kornfraktionen eingesetzt wird. Die gezielte Einstellung der Partikelgröße erfolgt mittels fraktionierter Kristallisation.

23

Zusammensetzung

Dienogest (mittlere Korngröße 3 µm)	0.667 mg
Dienogest (mittlere Korngröße 180 µm)	0.667 mg
Dienogest (mittlere Korngröße 270 µm)	0.667 mg
Ethinylestradiol	0.02 mg
Laktose-Monohydrat	47.18 mg
Maisstärke	24.00 mg
Maltodextrin (20%ige Lösung in Wasser)	9.00 mg
Magnesiumstearat	0.80 mg

Herstellung:

- 5 - Granulieren der Substanzen mit Maltodextrinlösung
- Trocknen des Granulates
- Zumischen von Magnesiumstearat
- Mischung tablettieren (Durchmesser 5,5 mm mit Masse 80 mg)

10 Beispiel 6

Bei der Verringerung der Ethinylestradioldosis stellt sich ein chemisches Problem. Die zunehmende Verdünnung des Wirkstoffs in der Arzneiform beschleunigt dessen chemische Zersetzung im Verlaufe der Lagerung, möglicherweise bereits während der Herstellung der Arzneiform. Überraschenderweise zeigte sich Ascorbinsäure als wirksamer Stabilisator für Ethinylestradiol. Beispiel 6 zeigt die Wirksamkeit der Ascorbinsäure als Stabilisator in Beispielrezepturen.

Beschreibung

- 20 Das Beispiel beschreibt den stabilisierenden Effekt von Ascorbinsäure auf Ethinylestradiol anhand von Beispielrezepturen im Stresstest.

29

Zusammensetzung

Variante	6.1	6.2	6.3	6.4	6.5
Ascorbinsäure, in Bindemittellösung	-	0.02 mg	0.20 mg	-	-
Ascorbinsäure, in Mischung	-	-	-	0.02 mg	0.20 mg
Dienogest	2.00 mg	2.00 mg	2.00 mg	2.00 mg	2.00 mg
Ethinylestradiol	0.02 mg	0.02 mg	0.02 mg	0.02 mg	0.02 mg
Laktose-Monohydrat	47.18 mg	47.16 mg	46.98 mg	47.16 mg	46.98 mg
Maisstärke	24.00 mg	24.00 mg	24.00 mg	24.00 mg	24.00 mg
Maltodextrin	6.00 mg	6.00 mg	6.00 mg	6.00 mg	6.00 mg
Magnesiumstearat	0.80 mg	0.80 mg	0.80 mg	0.80 mg	0.80 mg

Herstellung

- 5 - Laktose, Maisstärke und Dienogest im Granulator mischen, mit einer Lösung von Ethinylestradiol in Ethanol besprühen und trocknen
- Mischung mit Bindemittellösung von Maltodextrin in Wasser granulieren, trocknen und mit Magnesiumstearat mischen
- Mischung zu Tabletten von 80 mg Masse und Durchmesser 5,5 mm
- 10 tablettieren

Prüfung des Gehaltes im Stresstest

- Die Tabletten werden im offenen Gefäß bei 60 °C und 80 % relativer Feuchte eingelagert. Nach Ablauf der Lagerzeit von 42 Tagen werden die Tabletten entnommen und untersucht. Die Messung des Gehaltes
- 15 an Ethinylestradiol erfolgt mittels HPLC und wird auf den Gehalt des Startwertes bezogen.

14

Variante	6.1	6.2	6.3	6.4	6.5
Ascorbinsäure, in Bindemittellösung	-	0.02 mg	0.20 mg	-	-
Ascorbinsäure, in Mischung	-	-	-	0.02 mg	0.20 mg
Gehalt nach 42 Ta- gen	79.1 %	90.1 %	91.9 %	91.6 %	96.5 %

Beispiel 7Beschreibung

- In diesem Beispiel wird die Stabilisierung des Ethinylestradiols in der
5 wirkstoffhaltigen Schicht von Filmtabletten beschrieben.

Zusammensetzung

<u>Kern</u>	<u>104 mg</u>
Dienogest	0.750 mg
Metolose 90SH-4000	7.500 mg
Laktose-Monohydrat	45.250 mg
Maisstärke	10.000 mg
Povidon K25 (10 % in Wasser)	2.000 mg
Tablettose	30.000 mg
Avicel PH 102	7.200 mg
Magnesiumstearat	1.300 mg
<u>Sperrschicht</u>	<u>6 mg</u>
Eudragit RL 30 D (als Lacktrockensubstanz)	3.500 mg
Macrogol 6000	0.700 mg
Talkum	1.800 mg
<u>wirkstoffhaltiger Film</u>	<u>3 mg</u>
Dienogest	0.750 mg
Ethinylestradiol	0.015 mg
Ascorbinsäure	0.200 mg
Methocel 5	1.6875 mg
Talkum	0.2375 mg
Titandioxid	0.210 mg
<u>Farbschicht</u>	<u>3 mg</u>

26

15

Methocel 5	1.500 mg
PEG 6000	0.300 mg
Talkum	0.300 mg
Titandioxid	0.850 mg
Eisenoxid, rot	0.050 mg

Herstellung

- Dienogest, Metolose 90SH-4000, Laktose-Monohydrat und Maisstärke werden mit der wässrigen Povidon K25- bzw. Maltodextrinlösung granuliert
- dem getrockneten Granulat werden Tablettose, Avicel PH 102 und Magnesiumstearat zugemischt
- die Mischung wird tablettiert
- die Tabletten werden im Trommelcoater mit der entsprechenden Filmen überzogen

Beispiel 8

Beschreibung

- Es werden fünf Varianten von Filmtabletten der Gesamtdosis 1.5 mg Dienogest und 0.015 mg Ethinylestradiol beschrieben. Die Filmtabletten bestehen aus einem retardierenden Matrixkern und einer schnell löslichen Filmhülle sowie einer Farbschicht. In zwei Varianten wurde zusätzlich eine Sperrschicht zwischen Kern und wirkstoffhaltigem Film vorgesehen.
- In den fünf Varianten der Filmtablette wurde der retardierte Anteil der Dienogestdosis im Bereich von 33 % bis 66 % verändert. Die Rezeptur des Kerns wurde den gewünschten Freisetzungsprofilen angepasst.

25

30

27

Zusammensetzung

<u>Variante</u>	<u>8.1</u>	<u>8.2</u>	<u>8.3</u>	<u>8.4</u>
<u>Kern</u>	<u>104 mg</u>	<u>104 mg</u>	<u>104 mg</u>	<u>104 mg</u>
Dienogest	0.750 mg	0.500 mg	1.000 mg	0.750 mg
Metolose 90SH-4000	7.500 mg	7.500 mg	7.500 mg	9.000 mg
Laktose-Monohydrat	45.250 mg	39.500 mg	45.000 mg	29.750 mg
Maisstärke	10.000 mg	10.000 mg	10.000 mg	24.000 mg
Povidon K25 (10 % in Wasser)	2.000 mg	-	2.000 mg	2.000 mg
Maltodextrin (25 % in Wasser)	-	8.000 mg	-	-
Tablettose	30.000 mg	30.000 mg	30.000 mg	21.000 mg
Avicel PH 102 Magnesiumstearat	7.200 mg	7.200 mg	7.200 mg	16.200 mg
	1.300 mg	1.300 mg	1.300 mg	1.300 mg
<u>Sperrschicht</u>	<u>6 mg</u>	<u>6 mg</u>	-	-
Eudragit RL 30 D (als Lackrockensubstanz)	3.500 mg	3.500 mg		
Macrogol 6000	0.700 mg	0.700 mg		
Talkum	1.800 mg	1.800 mg		
<u>wirkstoffhaltiger Film</u>	<u>3 mg</u>	<u>3 mg</u>	<u>3 mg</u>	<u>3 mg</u>
Dienogest	0.750 mg	1.000 mg	0.500 mg	0.750 mg
Ethinylestradiol	0.015 mg	0.015 mg	0.015 mg	0.015 mg
Methocel 5	1.6875 mg	1.4987 mg	1.8848 mg	1.6875 mg
Talkum	0.3375 mg	0.2998 mg	0.3700 mg	0.3375 mg
Titandioxid	0.210 mg	0.18650 mg	0.2302 mg	0.210 mg
<u>Farbschicht</u>	<u>3 mg</u>	<u>3 mg</u>	<u>3 mg</u>	<u>3 mg</u>
Methocel 5	1.500 mg	1.500 mg	1.500 mg	1.500 mg
PEG 6000	0.300 mg	0.300 mg	0.300 mg	0.300 mg
Talkum	0.300 mg	0.300 mg	0.300 mg	0.300 mg
Titandioxid	0.850 mg	0.850 mg	0.850 mg	0.850 mg
Eisenoxid, rot	0.050 mg	0.050 mg	0.050 mg	0.050 mg

28

Beispiel 8 -Variante 8.5Zusammensetzung

<u>Variante</u>	<u>8.5</u>
<u>Kern</u>	<u>104 mg</u>
Dienogest	0.675 mg
Metolose 90SH-4000	9.000 mg
Laktose-Monohydrat	42.925 mg
Maisstärke	15.000 mg
Povidon K25 (10 % in Wasser)	
Maltodextrin (25 % in Wasser)	6.000 mg
Tablettose	8,500 mg
Avicel PH 102 Magnesiumstearat	7,000 mg 0.900 mg
<u>Sperrschicht</u>	-
Eudragit RL 30 D (als Lacktrockensubstanz)	
Macrogol 6000	
Talkum	
<u>wirkstoffhaltiger Film</u>	
Dienogest	0.825 mg
Ethinylestradiol	0.015 mg
Methocel 5	4.060 mg
Talkum	0.836 mg
Titandioxid	0.264 mg
<u>Farbschicht</u>	
Methocel 5	1.500 mg
PEG=Macrogol 6000	0.300 mg
Talkum	0.300 mg
Titandioxid	0.850 mg
Eisenoxid, rot	0.050 mg

Herstellung

- Dienogest, Metolose 90SH-4000, Laktose-Monohydrat und Maisstärke werden mit der wässrigen Povidon K25- bzw. Maltodextrinlösung granuliert
- 5 - dem getrockneten Granulat werden Tablettose, Avicel PH 102 und Magnesiumstearat zugemischt
- die Mischung wird tablettiert
- die Tabletten werden im Trommelcoater mit der entsprechenden Filmen überzogen

10 Prüfung des Freisetzungsprofils

- Dissolutionstest nach Ph. Eur., 4. Ausgabe, Grundwerk 2002, 2.9.3, Drehkörbchenapparatur, 50 U/min, Dissolutionmedium 1000ml Wasser
- Messung der freigesetzten Menge Dienogest und Ethinylestradiol
- 15 mittels Hochdruckflüssigchromatographie

Beispiel 9

Analog der Varianten in Beispiel 8 werden Varianten von Filmtabletten der Gesamtdosis 2.0 mg Dienogest und 0.015 mg Ethinylestradiol beschrieben, hergestellt und geprüft.

20

Die empfängnisverhütende Wirksamkeit von Formulierungen, die Dienogest und Ethinylestradiol enthalten, lässt sich in Untersuchungen, beispielsweise in einer randomisierten offenen klinischen Studie nachweisen. Dabei werden verschiedene laborchemische und funktionsdiagnostische Untersuchungen durchgeführt. Zum Nachweis der ovulationshemmenden Wirkung werden FSH, LH, Estradiol, Progesteron, „Spinnbarkeit“ und Farnkrautphänomen untersucht. Die Follikelreifung wird mit Hilfe einer Ultraschalluntersuchung geprüft. Außerdem werden

25

30 SHBG, CBG, Gesamttestosteron, Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL, Glukose im Serum bestimmt sowie Blutdruck, Herzfrequenz, Körpergewicht und Blutungsverhalten registriert.

30

Patentansprüche

1. Feste perorale Arzneiform zur Kontrazeption, enthaltend 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest) gleich
5 oder kleiner 2.0 mg und 17 α -Ethinylestradiol (Ethinylestradiol)
kleiner 0.030 mg, wobei das Dienogest anteilig in mindestens zwei
Phasen und davon mindestens eine der Phasen zeitlich verzögert
zur anderen Phase/n freigegeben wird.
- 10 2. Arzneiform nach Anspruch 1 mit einem retardierend freizusetzen-
den anteiligen Dienogest-Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest
und einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden anteiligen
Dienogest-Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest.
- 15 3. Arzneiform nach einem der Ansprüche 1 bis 2 mit einem retardie-
rend freizusetzenden anteiligen Dienogest-Gehalt zum Gesamtge-
halt an Dienogest und einem nicht retardierend (schnell) freizu-
setzenden anteiligen Dienogest-Gehalt zum Gesamtgehalt an Die-
nogest und einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden Ge-
20 samtgehalt an Ethinylestradiol.
4. Arzneiform nach einem der Ansprüche 1 und 3, wobei die Arznei-
form eine Tablette darstellt mit einem Tablettkern mit einem re-
tardierend freizusetzenden anteiligen Gehalt zum Gesamtgehalt an
25 Dienogest und einem Überzug mit einem nicht retardierend
(schnell) freizusetzenden anteiligen Gehalt zum Gesamtgehalt an
Dienogest und einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden
Gesamtgehalt an Ethinylestradiol.
- 30 5. Arzneiform nach Anspruch 4, als Wirkstoffkombination. Dienogest,
gleich oder kleiner 2.0 mg und Ethinylestradiol kleiner 0.030 mg
enthaltend, wobei die Arzneiform eine Filmtablette darstellt mit ei-
nem Tablettkern mit einem retardierend freizusetzenden anteili-
gen Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest und einem Filmüber-
35 zug mit einem nicht retardierend (schnell) freizusetzenden anteili-
gen Gehalt zum Gesamtgehalt an Dienogest und einem nicht retar

31

dierend (schnell) freizusetzenden Gesamtgehalt an Ethinylestradiol.

- 5 6. Arzneiform nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Wirkstoffkombination 1.5 mg bis 2.0 mg Dienogest und 0.015 mg bis 0.020 mg Ethinylestradiol enthält.
- 10 7. Arzneiform nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei mindestens 10 %, vorzugsweise 30 % an Dienogest retardiert nach größer 30 Minuten aus dem Tablettenkern heraus gelöst werden, wie mit dem Dissolutionstest unter Verwendung von Wasser mit 37 °C als Dissolutionmedium und 50 U/Min als Rührgeschwindigkeit bestimmt.
- 15 8. Arzneiform nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei dem wirkstoffhaltigen Filmüberzug Ascorbinsäure als Stabilisator des Ethinylestradiol beigefügt ist.
- 20 9. Arzneiform nach Anspruch 8, wobei der Ascorbinsäureanteil 0.02 bis 1.0 %, vorzugsweise 0.025 bis 0.25 % beträgt.
- 25 10. Arzneiform nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die die Kombination aus Dienogest und Ethinylestradiol enthalten, 21, 22, 23, 24 oder 25 beträgt und die Anzahl der Tagesdosiseinheiten, die keinen Wirkstoff enthalten, 7, 6, 5, 4 oder 3 beträgt.

32

1/4

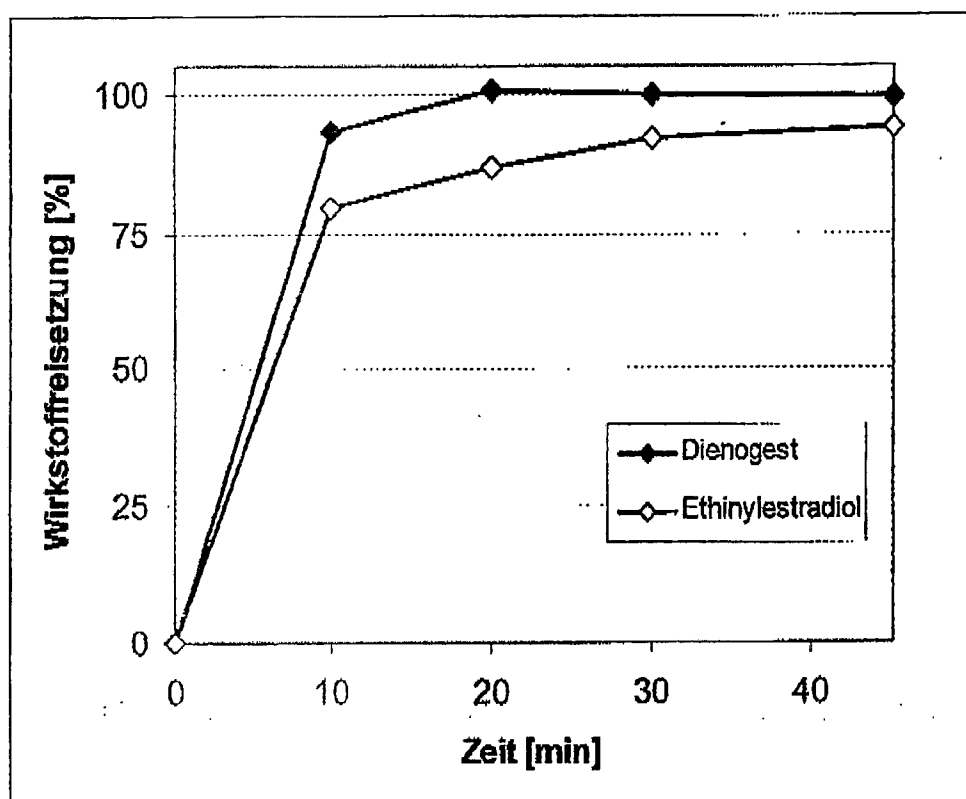


Fig. 1

33

2/4

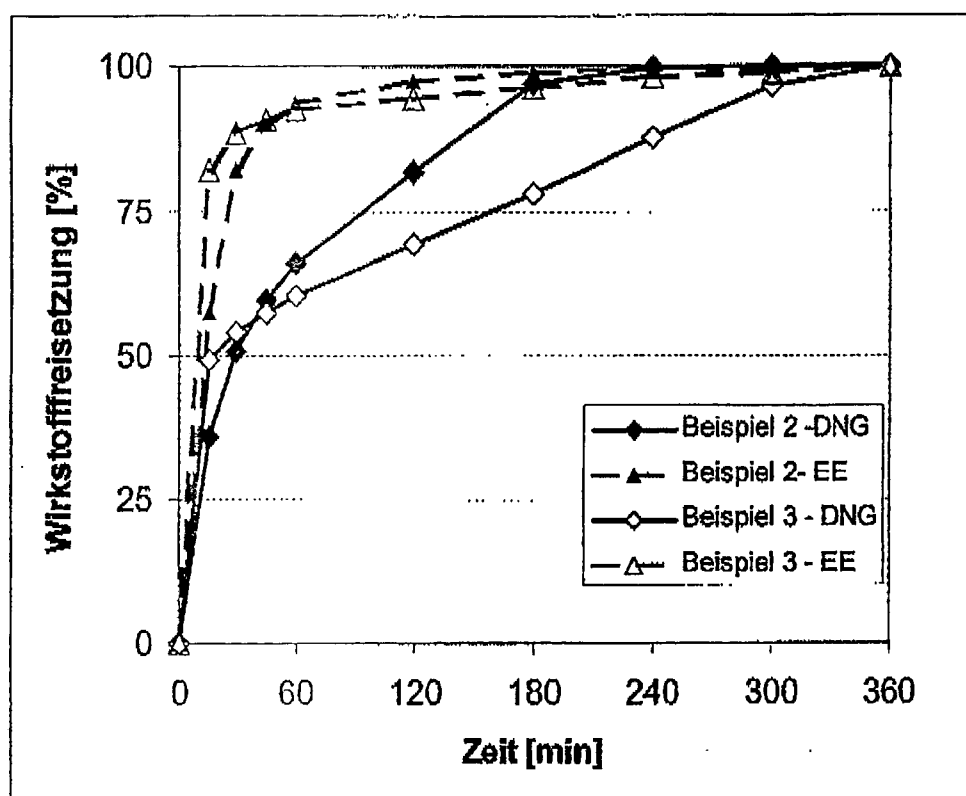


Fig. 2

3/4

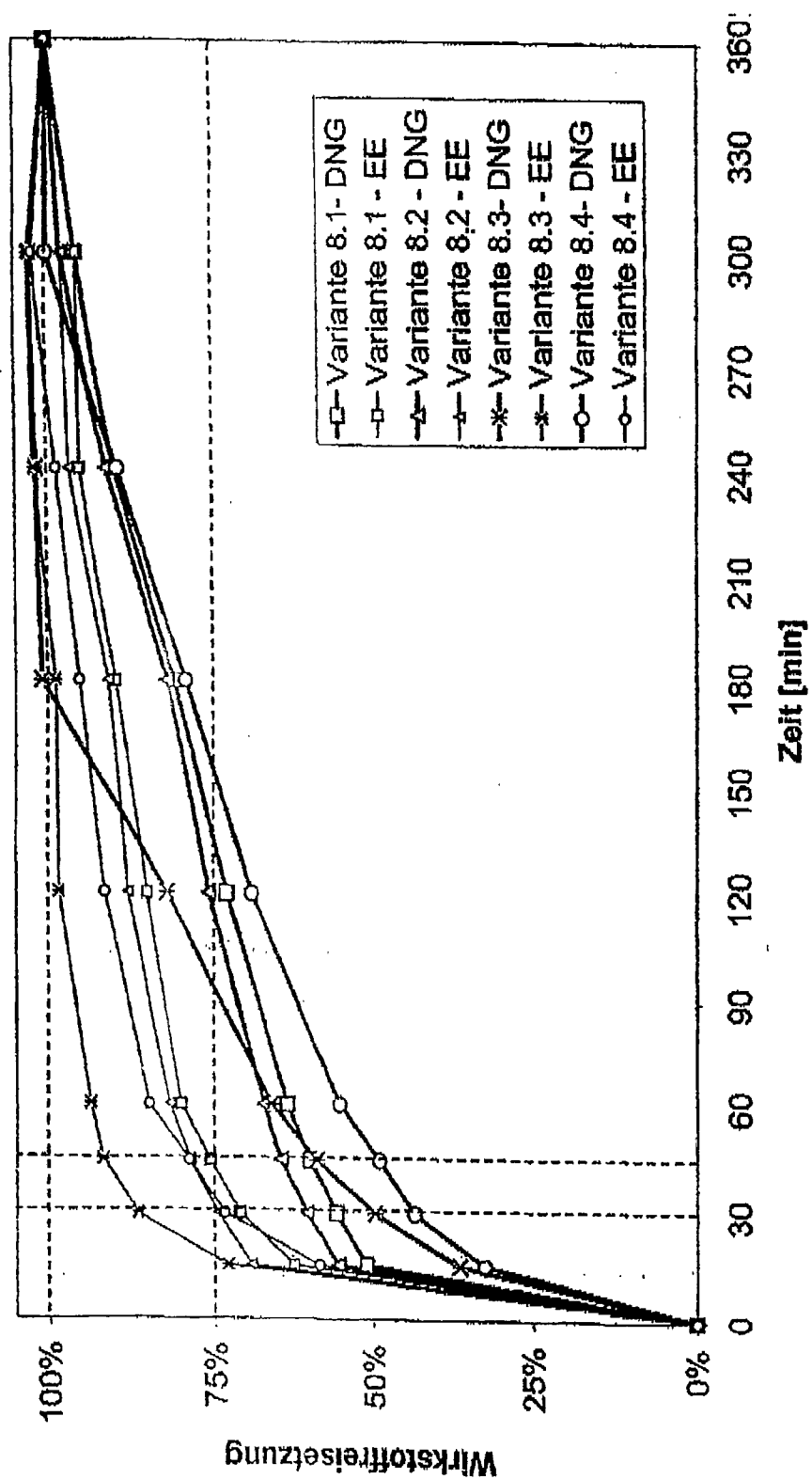


Fig. 3

35

4/4

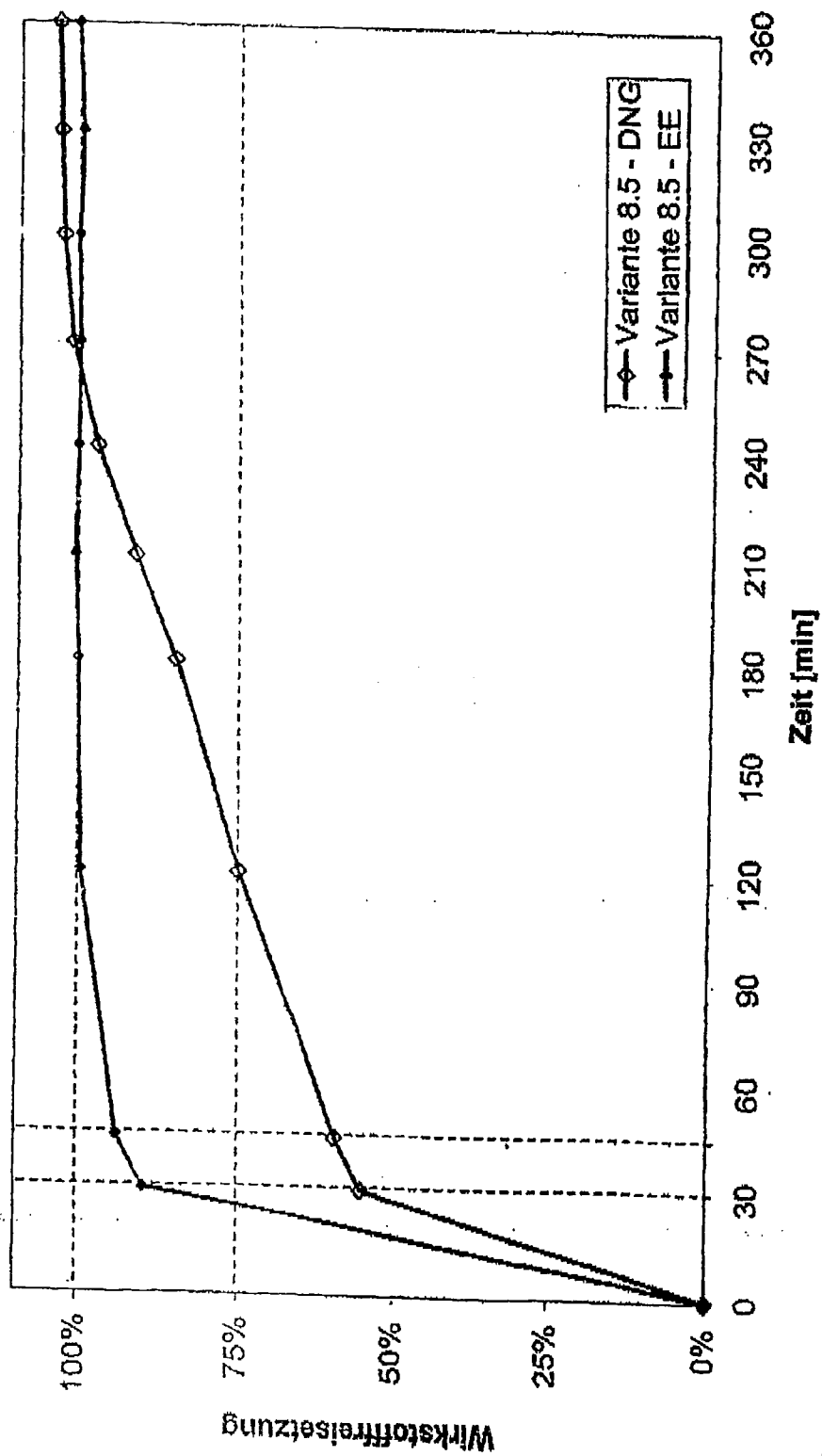


Fig. 4

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 - (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional**
 - (43) **Fecha de publicación internacional : 24 de agosto de 2006
(24.08.2006)**
 - (10) **Número de publicación internacional: WO 2006/087177 A2**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:
No clasificado**

- (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2006/001358**
- (22) **Fecha de presentación internacional: 15 de febrero de 2006
(15.02.2006)**
- (25) **Idioma de la presentación: alemán**
- (26) **Idioma de la publicación: alemán**
- (30) **Antecedentes de prioridad:**
05 003 181.4 del 15 de febrero de 2005 (15.02.2005) EP
05 003 179.8 del 15 de febrero de 2005 (15.02.2005) EP
- (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de
US): SCHERING AG [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178, 13353 Berlin (DE).**
- (72) **Inventores; y**
- (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): FRICKE, Sabine [DE/DE]; An
der Riese 1b, 07749 Jena (DE). GERECKE, Hagen [DE/DE]; Arvid-
Harnack-Strasse 26, 07743 Jena (DE). LADWIG Ralf [DE/DE]; Im Bürger-
garten 33, 07747 Jena (DE). BUSKE, Alexander [DE/DE]; Geraer Strasse
89, 07745 Jena (DE). RÄTHE, Harald [DE/DE]; Ortsstrasse 51, 07318
Arnsgereth (DE).**
- (74) **Agente: CRAMER, Eva-Maria: Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-
Strasse 15, 07745 Jena (DE).**
- (81) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, pa-
ra cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, 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) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, pa-
ra cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroa-
siatica (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 an Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: FORMA FARMACOLÓGICA PERORAL SÓLIDA PARA LA ANTI-CONCEPCIÓN DESCRIPCIÓN

(57) Resumen

Una forma farmacológica peroral sólida para la anticoncepción contiene como componente de principio activo 17α -cianometil- 17β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (dienogest) en una dosis diaria igual o menor que 2,0 mg y como otro componente de principio activo 17α -etinilestradiol (etinilestradiol) en una dosis diaria menor que 0,03 mg junto con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables. El dienogest se libera proporcionalmente en al menos dos fases y el etinilestradiol se libera al mismo tiempo con la primera fase del dienogest.

FORMA FARMACOLÓGICA PERORAL SÓLIDA PARA LA ANTICONCEPCIÓN**DESCRIPCIÓN**5 Área de la invención

La invención se refiere a una forma farmacológica peroral sólida para la anticoncepción que contiene 17α -cianometil- 17β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (dienogest) igual o menor que 2,0 mg y 17α -etinilestradiol (etinilestradiol) menor de 0,030 mg y donde el dienogest se libera proporcionalmente en dos fases y una de las fases se libera retardadamente en el tiempo respecto de la otra fase. Además, la forma farmacológica contiene un contenido total de etinilestradiol para liberar no retardadamente (rápidamente).

15 Estado general de la técnica

Los anticonceptivos orales, compuestos por un componente de gestágeno y un componente de estrógeno, se lanzaron por primera vez al mercado a comienzos de los años sesenta. Tres propiedades esenciales caracterizan el perfil de la "píldora anticonceptiva": seguridad anticonceptiva, un muy buen control del ciclo y un mínimo de efectos colaterales.

Desde la introducción de anticonceptivos hormonales, la investigación está orientada hacia la posibilidad de lograr formas farmacológicas que, sin alterar la buena seguridad anticonceptiva y el control del ciclo, se reduzcan los efec-

tos colaterales como, por ejemplo, las trombosis arteriales y venosas y la influencia del metabolismo de hidratos de carbono y grasas - causadas por un contenido de gestágeno y estrógeno más elevado que lo necesario para una anticoncepción -. El documento WO 98/004269 divulga, entre otras cosas, la administración oral de una combinación de 250 µg - 4 mg de dienogest y 10 µg - 20 µg de etinilestradiol para la anticoncepción. A fin de reducir considerablemente el esteroide anticonceptivo total administrado por ciclo, mientras se conserva un buen control del ciclo, se administra la combinación de gestágeno / estrógeno en bajas dosis durante 23 a 25 días de un ciclo menstrual de 28 días. Sin embargo, en el documento de patente no se describen resultados ni datos que documenten que la idea de la invención también conduce al éxito y qué tipo de liberación de esteroides se pretende.

El documento WO 01/015701 reivindica una composición farmacéutica también para la administración oral de 21 días de un ciclo de menstruación de 28 días, que contiene drospirenona y etinilestradiol, entre otros, también en bajas dosis, en donde la drospirenona está en forma micronizada. Aquí también se pone particular atención sobre una rápida liberación de los esteroides.

El documento EP 0 803 250 divulga un comprimido farmacéutico que posee un núcleo del comprimido farmacológicamente libre de principio activo y cuya cubierta exterior de azúcar

puede contener, por ejemplo, dienogest y etinilestradiol y en donde se influye sobre su rápida liberación pretendida por medio de celulosa microcristalina.

También se sabe que, con anticonceptivos orales en bajas dosis, se debe prestar atención necesariamente a un período diario uniforme en cuanto a la ingesta. En caso de no cumplir con este período, la concentración de principio activo eficaz necesaria para la anticoncepción oral es demasiado baja y ya no se garantiza la anticoncepción oral. Esto significa que la usuaria está obligada a seguir su ciclo de ingesta con mucha conciencia y gran cuidado.

Descripción detallada de la invención

La invención tiene por objeto ver la posibilidad de realizar una reducción de la combinación usual de principios activos dienogest/etinilestradiol para los anticonceptivos orales, asegurando en este caso una eficacia anticonceptiva análoga a los anticonceptivos orales convencionales.

Este objeto se cumple según la invención por medio de una forma farmacológica peroral sólida para la anticoncepción, que contiene como combinación de principios activos dienogest igual o menor que 2,0 mg y etinilestradiol menor que 0,030 mg, en donde la forma farmacológica de dienogest se libera proporcionalmente en al menos dos fases y de ellas al menos una se libera retardadamente en el tiempo respecto de la otra fase.

41

En la forma farmacológica según la invención, el dienogest posee preferentemente una liberación *in vitro* rápida (no retardada) dentro de la primera fase y una liberación *in vitro* retardada dentro de la segunda fase, y el etinilestradiol posee una liberación *in vitro* rápida convencional.

Ventajosamente, la forma farmacológica representa un comprimido con un núcleo del comprimido con un contenido proporcional por liberar retardadamente respecto del contenido total de dienogest y una cubierta de película con un contenido proporcional por liberar no retardadamente (rápidamente) respecto del contenido total de dienogest y un contenido proporcional por liberar no retardadamente (rápidamente) respecto del contenido total de etinilestradiol.

El comprimido puede ser un comprimido recubierto, en donde la cubierta es una cubierta de película.

La cubierta de película contiene asimismo el contenido total de etinilestradiol por liberar no retardadamente (rápidamente).

En la forma farmacológica conforme a la invención está contenida la combinación de principios activos con 1,5 mg a 2,0 mg de dienogest y 0,015 mg a 0,020 mg de etinilestradiol.

Con preferencia, se disuelven al menos 10%, preferentemente 30% de dienogest de forma retardada después de más de 30 minutos del núcleo del comprimido, tal como se determinó

con la prueba de disolución utilizando agua a 37 °C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de agitación.

La determinación se realiza de acuerdo con la Ph. Eur. por medio de una centrífuga usando 1000 ml de agua.

5 La proporción de dienogest, así como el contenido total de etinilestradiol de la cubierta de película se disuelve en al menos un 75% en un máximo de 45 min, con preferencia en un 70% en 30 min, tal como se determinó con la prueba de disolución con agua a 37°C como medio de disolución y 50 rpm
10 como velocidad de agitación.

También es posible imaginar que en la segunda fase. junto con la fracción de dienogest, también se libera retardadamente una fracción de etinilestradiol del total de su contenido, con preferencia, desde el núcleo del comprimido.

15 Se halló que el ácido ascórbico estabiliza el etinilestradiol una vez que se añade a la cubierta de película con contenido de principio activo.

En este caso, la proporción de ácido ascórbico es del 0,02 al 1,0%, con preferencia del 0,025 al 0,25%.

20 Una forma farmacológica preferida según la invención consiste en que la cantidad de unidades de dosis diarias que contienen la combinación de dienogest y etinilestradiol es de 21, 22, 23, 24 ó 25 y la cantidad de unidades de dosis diarias que no contienen principio activo es de 7, 6, 5, 4 ó
25 3.

La liberación de principio activo de la proporción retardada de dienogest puede ser controlada por medio de un sinnúmero de principios de retardo. Ejemplos de estos principios de retardo son matrices sintéticas inertes, hidroc-
5 loides, intercambiadores iónicos, cubiertas retardadas, cubiertas resistentes a los jugos gástricos, mezclas de pellets, mezclas de minicomprimidos y/o granulados, microcápsulas, sistemas osmóticamente controlados, sistemas controlados por erosión, sistemas controlados por difusión y sus
10 combinaciones, matrices con contenido de grasa y cera.

Las formas de comprimidos mostradas en los ejemplos son diferentes realizaciones de la forma farmacológica según la invención. Otras formas de comprimidos como comprimidos oblongos son factibles, así como formas de comprimidos que
15 influyen en su caracterización sobre el comportamiento erosionante de las matrices hidrofílicas.

Se halló, sorprendentemente, que la liberación parcialmente retardada del dienogest de la forma farmacológica permite la dosis baja de la combinación de principios activos
20 dienogest/etinilestradiol con la misma eficacia anticonceptiva que los anticonceptivos orales convencionales que contienen dienogest y etinilestradiol y se garantiza una seguridad en la ingesta sin tener que prestar necesariamente atención al período diario similar para la ingesta.

25 En las formas de realización apropiadas del preparado

farmacéutico según la invención, la cantidad de unidades de dosis diarias puede ser de 21, 22, 23, 24 ó 25 unidades de dosis diarias y la cantidad de unidades de dosis diarias sin principios activos es de 7, 6, 5, 4 ó 3 en un ciclo menstrual de 28 días.

Son posibles otras formas de realización, con una cantidad de unidades de dosis diarias de 28 o un múltiplo de 28, por ejemplo 2 a 3 x 28, que contienen dienogest igual o menor que 2,0 mg y etinilestradiol menor que 0,030 mg.

10 También son posibles otras formas de realización con gestágenos como, p.ej., levonorgestrel, gestodena y/o valerato de estradiol que, además de la anticoncepción, también son apropiados para la sustitución hormonal (incluso secuencialmente).

15 Las formas de realización mostradas en los ejemplos pueden variar también respecto de la dosis. La proporción de dienogest de la segunda fase retardada deberá ser preferentemente mayor al 30% de la dosis de dienogest. Esto incluye realizaciones con 35%, 40%, 45%, 50% o 55%, pero también, p.
20 ej., 70%, 75%, 80% de la dosis total de dienogest. El tiempo en que la proporción de dienogest de la segunda fase retardada se libera por completo varía en los ejemplos de 180 min a 360 min. Pero al variar los ejemplos también se pueden obtener tiempos de liberación más cortos o más largos.

25 Condicionado al rango de variación usual de la libera-

45

ción de los principios activos, el tiempo de liberación se indica en horas completas, p. ej. 1 h, 2 h, 3 h, 4 h como 6 h, 7 h, etc.

Se descubrió que la combinación de principios activos en el preparado farmacéutico según la invención posee, además de la anticoncepción, propiedades antiandrogénicas y, por ello, se puede usar en la prevención y la terapia de trastornos inducidos por andrógenos, en especial el acné.

Breve representación de los dibujos

La invención se describe con mayor detalle haciendo referencia a los siguientes dibujos, en los cuales

Fig. 1 es una curva que representa el perfil de liberación de Valette® con 2 mg de dienogest y 0,030 mg de etinilestradiol, preparados y medidos de acuerdo con el Ejemplo 1;

Fig. 2 es una curva que representa los perfiles de liberación de comprimidos recubiertos con 2 mg de dienogest y 0,020 mg de etinilestradiol, preparados y medidos de acuerdo con los Ejemplos 2 y 3;

Fig. 3 es una curva que representa los perfiles de liberación de comprimidos recubiertos con 1,5 mg de dienogest y 0,015 mg de etinilestradiol, preparados y medidos de acuerdo con el Ejemplo 8. Las marcas punteadas a 30 y 45 min muestran claramente la liberación proporcional de dienogest en 2 fases, es decir,

una liberación retardada y una liberación no retardada (rápida). Un comportamiento de liberación de al menos 75% de la dosis de principio activo en un lapso de máximo 45 min, con preferencia 70% en 30 min se menciona como de rápida liberación.

Fig. 4 es una curva que representa el perfil de liberación de un comprimido recubierto con 1,5 mg de dienogest y 0,015 mg de etinilestradiol de acuerdo con el Ejemplo 8, variante 8.5, análoga a las variantes 8.1 a 8.4.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Descripción

Valette es una gragea convencional para la anticoncepción oral, que contiene 0,030 mg de etinilestradiol y 2,0 mg de dienogest en un núcleo del comprimido que está recubierto con una cubierta que contiene azúcar.

Prueba del perfil de liberación

- Prueba de disolución de acuerdo con la Ph. Eur., 4.^a edición, obra fundamental 2002, 2.9.3, agitador de paletas planas, 50 rpm, medio de disolución 1000 ml de agua
- medición de la cantidad liberada de dienogest y etinilestradiol por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento

La Figura 1 muestra el típico perfil de liberación de

47

estas combinaciones anticonceptivas de gestágeno y estrógeno. Un comportamiento de liberación de este tipo de al menos 75% de la dosis de principio activo dentro de a lo sumo 45 min, con preferencia de 70% en 30 min, se denomina de rápida liberación.

Ejemplo 2

2 mg de dienogest y 0,02 mg de etinilestradiol, en donde 1 mg de dienogest se libera retardadamente y 1 mg de dienogest y 0,02 mg de etinilestradiol se liberan rápidamente.

10 Descripción

El ejemplo describe un comprimido recubierto con núcleo de matriz. El núcleo del comprimido recubierto contiene 1 mg de dienogest en una matriz hidrofílica de erosión con el componente básico metolosa. Esta matriz libera el principio activo dienogest de forma retardada. El núcleo se recubrió con una película rápidamente soluble que contenía 1,0 mg de dienogest y 0,02 mg de etinilestradiol. Para la protección contra la luz, el comprimido recubierto se recubrió con otra capa de color de rápida disolución, que contiene pigmentos de óxido de hierro.

Composición

Núcleo

Granulado 1

Dienogest	1,000 mg
Metolosa 90SH-4000	7,500 mg
Lactosa monohidrato	21,000 mg
Almidón de maíz	14,000 mg
Povidona K25 (10% en etanol)	1,500 mg

Cubierta de película

Película 1 - con contenido de principio

<u>activo</u>	
Dienogest	1,000 mg
Etinilestradiol	0,020 mg
Metocel 5	2,250 mg
Talco	0,450 mg

278

<u>Granulado 2</u>		Dióxido de titanio	0,280 mg
Lactosa monohidrato	54,000 mg	<u>Película 2 - capa de color</u>	
Almidón de maíz	27,100 mg	Metocel 5	3,375 mg
Maltodextrina (25% en agua)	6,900 mg	Talco	0,675 mg
<u>Fase exterior</u>		Dióxido de titanio	1,875 mg
Carboximetilalmidón sódico	1,500 mg	Óxido de hierro rojo	0,075 mg
Estearato de magnesio	1,500 mg		

Preparación

- Granulado 1: Disolver povidona en etanol, granular con esta solución las otras sustancias en el granulador de lecho fluido
- 5 - Granulado 2: Disolver maltodextrina en agua, granular con esta solución las otras sustancias en el granulador de lecho fluido
- Mezclar el granulado 1, el granulado 2 y la fase exterior en el mezclador de recipientes
- 10 - Comprimir la mezcla (136 mg, sellos oblongos 4,0 x 10,0 mm, convexidad 4,5 mm)
- Película 1: recubrir los comprimidos con suspensión de sustancias en agua en el revestidor de tambor
- Película 2: recubrir los comprimidos recubiertos con sus-
15 pensión de sustancias en agua en el revestidor de tambor

Prueba del perfil de liberación

- Prueba de disolución de acuerdo con la Ph. Eur., 4.^a edición, obra fundamental 2002, 2.9.3. centrífuga, 50 rpm, medio de disolución 1000 ml de agua
- 20 - medición de la cantidad liberada de dienogest y etinilestradiol por medio de cromatografía líquida de alto rendi-

miento

Ejemplo 3

2 mg de dienogest y 0,02 mg de etinilestradiol, en donde se liberan 1 mg de dienogest de manera retardada y 1 mg de dienogest y 0,02 mg de etinilestradiol de manera rápida.

Descripción

El ejemplo describe un comprimido recubierto con núcleo de matriz. El núcleo del comprimido recubierto contiene 1 mg de dienogest en una matriz hidrofílica de erosión con el componente básico metolosa. Esta matriz libera el principio activo dienogest de forma retardada. Para evitar interacciones entre el núcleo retardado y la película con contenido de principios activos, el núcleo se recubrió con una capa bloqueante antes de aplicar la película con contenido de principio activo. La película con contenido de principio activo contiene 1,0 mg de dienogest y 0,02 mg de etinilestradiol, así como pigmentos de óxido de hierro como protección de la luz.

Composición

<u>Núcleo</u>		<u>Cubierta de película</u>	
<u>Granulado</u>		<u>Capa bloqueante</u>	
Dienogest	1,000 mg	Opadry AMB white *	7,000 mg
Metolosa 90SH-4000	7,500 mg	compuesta por:	
Lactosa monohidrato	31,000 mg	Alcohol polivinílico-parcialmente hidrolizado	
Almidón de maíz	24,000 mg	Dióxido de titanio	
Povidona K25 (10% en etanol)	2,000 mg	Lecitina de soja	
<u>Fase exterior</u>		Xantán	
Tablettose	21,000 mg	<u>Película con contenido de principio activo</u>	
Avicel PH 102	16,200 mg	Dienogest	1,000 mg
Estearato de magnesio	1,300 mg	Etinilestradiol	0,020 mg

50

Metocel 5	2,250 mg
Talco	0,430 mg
Dióxido de titanio	0,280 mg
Óxido de hierro rojo	0,020 mg

Preparación

- Granulado: Disolver povidona en etanol, granular con esta solución las otras sustancias en el granulador de lecho fluido
- 5 - Mezclar el granulado 1 y la fase exterior en el mezclador de recipientes
- Comprimir la mezcla (104 mg, sellos oblongos 4,0 x 10,0 mm, convexidad 4,5 mm)
- Capa bloqueante: recubrir los comprimidos con suspensión
- 10 de sustancias en agua en el revestidor de tambor
- Película con contenido de principio activo: recubrir los comprimidos recubiertos con suspensión de sustancias en agua en el revestidor de tambor

Prueba del perfil de liberación

- 15 - Prueba de disolución de acuerdo con la Ph. Eur., 4.^a edición, obra fundamental 2002, 2.9.3. centrífuga, 50 rpm, medio de disolución 1000 ml de agua
- medición de la cantidad liberada de dienogest y etinilestradiol por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento.
- 20

Los comprimidos recubiertos de los Ejemplos 2 y 3 se diferencian en la estructura de la cubierta de película. La película con contenido de principio activo se disuelve rápi-

damente, liberando con velocidad la dosis de etinilestradiol y la proporción de la dosis de dienogest. La capa de color en el Ejemplo 2 también se disuelve rápidamente. Procura tanto una presentación agradable como también la protección de la luz del comprimido recubierto. La capa bloqueante en el Ejemplo 3 impide interacciones entre la película con contenido de principio activo y el núcleo y se disuelve más lentamente que la película con contenido de principio activo. Ambos comprimidos recubiertos presentan un núcleo de matriz compuesto por una matriz hidrofílica de erosión. Esta matriz de erosión libera lentamente la proporción retardada de la dosis de dienogest.

La Figura 2 muestra los perfiles de liberación de los Ejemplos 2 y 3. Los comprimidos recubiertos de ambos ejemplos liberan aproximadamente 80% de la dosis de etinilestradiol en un lapso de 45 min, así como aproximadamente 50% de la dosis de dienogest en un lapso de 45 min. La proporción restante de la dosis de dienogest se libera en el comprimido recubierto del Ejemplo 2 en un lapso de 360 min y en el caso del Ejemplo 3 en un lapso de 180 min.

Ejemplo 4

En el Ejemplo 4 se controla la liberación de la proporción retardada de dienogest con una matriz lipofílica.

Descripción

El ejemplo describe un comprimido que contiene 2 mg de

dienogest y 0,020 mg de etinilestradiol con un principio lipofílico del retardo. Se incluye 1 mg de dienogest en una matriz lipofílica por pulverización. La proporción de dienogest que se libera rápidamente, así como el etinilestradiol se agregan a esta matriz.

Composición

Dienogest (en solución etanólica)	1,00 mg
Alcohol cetilestearílico	
(en solución etanólica)	9,00 mg
Lactosa monohidrato	57,98 mg
Almidón de maíz	10,00 mg
Dienogest	1,00 mg
Etinilestradiol	0,02 mg
Maltodextrina	
(solución al 20% en agua)	9,00 mg
Carboximetilalmidón sódico	1,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

Preparación

- disolver la proporción retardada de dienogest y alcohol cetilestearílico en etanol de 50 °C
- 10 - rociar la solución de dienogest/alcohol etilestearílico en el granulado en lecho fluido sobre lactosa y almidón de maíz, y secar
- etinilestradiol, agregar la segunda mitad de la dosis de dienogest en seco
- 15 - disolver maltodextrina en agua
- granular la mezcla en el lecho fluido con solución de maltodextrina



- mezclar carboximetilalmidón sódico y estearato de magnesio
- comprimir comprimidos de 5,5 mm de diámetro con una masa de 90 mg

5 Ejemplo 5

En el Ejemplo 5 se controla la liberación del dienogest usando diferentes tamaños de granos.

Descripción

El ejemplo describe un comprimido en el que se aplica dienogest con diferentes tamaños de partícula. La regulación pretendida del tamaño de partícula se produce por medio de cristalización fraccionada.

Composición

Dienogest (tamaño medio de grano 3 μm)	0,667 mg
Dienogest (tamaño medio de grano 180 μm)	0,667 mg
Dienogest (tamaño medio de grano 270 μm)	0,667 mg
Etinilestradiol	0,02 mg
Lactosa monohidrato	47,18 mg
Almidón de maíz	24,00 mg
Maltodextrina (solución al 20% en agua)	9,00 mg
Estearato de magnesio	0,80 mg

Preparación:

- 15 - Granulación de las sustancias con solución de maltodextrina

53

- Secado del granulado
- Adición de estearato de magnesio
- Compresión de la mezcla (diámetro 5,5 mm con masa 80 mg)

5 Ejemplo 6

Al reducir la dosis de etinilestradiol, se produce un problema químico. La mayor dilución del principio activo en la forma farmacológica acelera su descomposición química en el curso del almacenamiento, posiblemente ya durante la preparación de la forma farmacológica. Sorprendentemente, el ácido ascórbico se mostró como un eficaz estabilizante para el etinilestradiol. El Ejemplo 6 muestra la eficacia del ácido ascórbico como estabilizante en recetas de ejemplos.

Descripción

El ejemplo describe el efecto estabilizante del ácido ascórbico sobre el etinilestradiol por medio de recetas de ejemplos en el ensayo de estrés.

Composición

Variante	6.1	6.2	6.3	6.4	6.5
Ácido ascórbico, en solución de aglutinantes	-	0,02 mg	0,20 mg	-	-
Ácido ascórbico, en mezcla	-	-	-	0,02 mg	0,20 mg
Dienogest	2,00 mg	2,00 mg	2,00 mg	2,00 mg	2,00 mg

54

Variante	6.1	6.2	6.3	6.4	6.5
Etinilestradiol	0,02 mg	0,02 mg	0,02 mg	0,02 mg	0,02 mg
Lactosa monohidrato	47,18 mg	47,16 mg	46,98 mg	47,16 mg	46,98 mg
Almidón de maíz	24,00 mg	24,00 mg	24,00 mg	24,00 mg	24,00 mg
Maltodextrina	6,00 mg	6,00 mg	6,00 mg	6,00 mg	6,00 mg
Estearato de magnesio	0,80 mg	0,80 mg	0,80 mg	0,80 mg	0,80 mg

Preparación

- Mezclar la lactosa, el almidón de maíz y el dienogest en el granulador, rociar con una solución de etinilestradiol en etanol y secar.
- 5 - Granular la mezcla con solución de aglutinante de maltodextrina en agua, secar y mezclar con estearato de magnesio.
- Comprimir la mezcla formando comprimidos de 80 mg de masa y 5,5 mm de diámetro.

10 Ensayo del contenido en la prueba de estrés

Los comprimidos se almacenan en un recipiente abierto a 60 °C y 80% de humedad relativa. Después de transcurridas 42 horas, se extraen los comprimidos y se ensayan. La medición del contenido en etinilestradiol se realiza por medio de

- 15 HPLC y se refiere al contenido del valor inicial.

Variante	6,1	6,2	6,3	6,4	6,5
Ácido ascórbico, en solución de aglutinante	-	0,02 mg	0,20 mg	-	-

55

Variante	6,1	6,2	6,3	6,4	6,5
Ácido ascórbico, en mezcla	-	-	-	0,02 mg	0,20 mg
Contenido a los 42 días	79,1%	90,1%	91,9%	91,6%	96,5%

Ejemplo 7Descripción

En este ejemplo se describe la estabilización del etinilestradiol en la capa con contenido de principio activo de 5 comprimidos recubiertos.

Composición

Núcleo	104 mg
Dienogest	0,750 mg
Metolosa 90SH-4000	7,500 mg
Lactosa monohidrato	45,250 mg
Almidón de maíz	10,000 mg
Povidona K25 (10% en agua)	2,000 mg
Tablettose	30,000 mg
Avicel PH 102	7,200 mg
Estearato de magnesio	1,300 mg
Capa bloqueante	6 mg
Eudragit RL 30 D (como sustancia seca laqueada)	3,500 mg
Macrogol 6000	0,700 mg
Talco	1,800 mg

56

Película con contenido de principio activo	3 mg
Dienogest	0,750 mg
Etinilestradiol	0,015 mg
Ácido ascórbico	0,200 mg
Metocel 5	1,6875 mg
Talco	0,2375 mg
Dióxido de titanio	0,210 mg
Capa de color	3 mg
Metocel 5	1,500 mg
PEG 6000	0,300 mg
Talco	0,300 mg
Dióxido de titanio	0,850 mg
Óxido de hierro rojo	0,050 mg

Preparación

- Se granulan dienogest, Metolosa 90SH-4000, lactosa monohidrato y almidón de maíz con una solución acuosa de Povidona K25 o maltodextrina.
- 5 - Se añaden mezclando al granulado seco Tablettose, Avicel PH 102 y estearato de magnesio.
- Se comprime la mezcla formando comprimidos.
- Los comprimidos se recubren en el recubridor de tambor con las correspondientes películas.

10 Ejemplo 8

Descripción

57

Se describen cinco variantes de comprimidos recubiertos de la dosis general 1,5 mg de dienogest y 0,015 mg de etinilestradiol. Los comprimidos recubiertos están compuestos por un núcleo de matriz retardada y una cubierta de película de rápida disolución, así como una capa de color. En dos variantes se previó adicionalmente una capa bloqueante entre el núcleo y la película con contenido de principio activo.

En las cinco variantes del comprimido recubierto, se modificó la proporción retardada de la dosis de dienogest en el rango de 33% a 66%. La receta del núcleo se adaptó a los perfiles deseados de liberación.

Composición

Variante	8.1	8.2	8.3	8.4
Núcleo	104 mg	104 mg	104 mg	104 mg
Dienogest	0,750 mg	0,500 mg	1,000 mg	0,750 mg
Metolosa 90SH-4000	7,500 mg	7,500 mg	7,500 mg	9,000 mg
Lactosa monohidrato	45,250 mg	39,500 mg	45,000 mg	29,750 mg
Almidón de maíz	10,000 mg	10,000 mg	10,000 mg	24,000 mg
Povidona K25 (10% en agua)	2,000 mg	-	2,000 mg	2,000 mg
Maltodextrina (25% en agua)	30,000 mg	30,000 mg	30,000 mg	21,000 mg
Tablettose	7,200 mg	7,200 mg	7,200 mg	16,200 mg
Avicel PH 102 Estearato de magnesio	1,300 mg	1,300 mg	1,300 mg	1,300 mg

58

Capa bloqueante	6 mg	6 mg	-	-
Eudragit RL 30 D	3,500 mg	3,500 mg		
(como sustancia seca				
laqueada)	0,700 mg	0,700 mg		
Macrogol 6000	1,800 mg	1,800 mg		
Talco				
Película con contenido	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg
de principio activo				
Dienogest	0,750 mg	1,000 mg	0,500 mg	0,750 mg
Etinilestradiol	0,015 mg	0,015 mg	0,015 mg	0,015 mg
Metocel 5	1,6875 mg	1,4987 mg	1,8848 mg	1,6875 mg
Talco	0,3375 mg	0,2998 mg	0,3700 mg	0,3375 mg
Dióxido de titanio	0,210 mg	0,18650 mg	0,2302 mg	0,210 mg
Capa de color	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg
Metocel 5	1,500 mg	1,500 mg	1,500 mg	1,500 mg
PEG 6000	0,300 mg	0,300 mg	0,300 mg	0,300 mg
Talco	0,300 mg	0,300 mg	0,300 mg	0,300 mg
Dióxido de titanio	0,850 mg	0,850 mg	0,850 mg	0,850 mg
Óxido de hierro rojo	0,050 mg	0,050 mg	0,050 mg	0,050 mg

Ejemplo 8 -Variante 8.5

Composición

Variante	8.5
Núcleo	104 mg
Dienogest	0,675 mg

59

Metolosa 90SH-4000	9,000 mg
Lactosa monohidrato	42,925 mg
Almidón de maíz	15,000 mg
Povidona K25 (10% en agua)	
Maltodextrina (25% en agua)	6,000 mg
Tablettose	8,500 mg
Avicel PH 102 Estearato de magnesio	7,000 mg
	0,900 mg
Capa bloqueante	-
Eudragit RL 30 D (como sustancia seca laqueada)	
Macrogol 6000	
Talco	
<u>Película con contenido de principio activo</u>	
Dienogest	0,825 mg
Etinilestradiol	0,015 mg
Metocel 5	4,060 mg
Talco	0,836 mg
Dióxido de titanio	0,264 mg
<u>Capa de color</u>	
Metocel 5	1,500 mg

60

PEG=Macrogol 6000	0,300 mg
Talco	0,300 mg
Dióxido de titanio	0,850 mg
Óxido de hierro rojo	0,050 mg

Preparación

- Dienogest, Metolosa 90SH-4000, lactosa monohidrato y almidón de maíz se granulan con la solución acuosa de Povidona K25 o maltodextrina.
- 5 - Al granulado seco se añaden mezclando Tablettose, Avicel PH 102 y estearato de magnesio.
- La mezcla se comprime formando comprimidos.
- Los comprimidos se recubren en el recubridor de tambor con las correspondientes películas.

10 Prueba del perfil de liberación

- Prueba de disolución de acuerdo con la Ph. Eur., 4.^a edición, obra fundamental 2002, 2.9.3. centrífuga, 50 rpm, medio de disolución 1000 ml de agua
- medición de la cantidad liberada de dienogest y etinilestradiol por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento.

Ejemplo 9

Análogamente a las variantes en el Ejemplo 8, se describen, preparan y evalúan variantes de comprimidos recubiertos de la dosis total 2,0 mg de dienogest y 0,015 mg de

etinilestradiol.

La eficacia anticonceptiva de las formulaciones que contienen dienogest y etinilestradiol se puede comprobar en exámenes, por ejemplo, en un estudio clínico abierto aleatorizado. En este caso, se realizan diferentes exámenes químicos de laboratorio y de diagnóstico funcional. Para la detección de la acción inhibidora de la ovulación se examinaron FSH, LH, estradiol, progesterona, "filancia" y el fenómeno del helecho. La maduración de los folículos se evaluó con la ayuda de un examen por ultrasonido. Además se determinaron SHBG, CBG, testosterona total, triglicéridos, colesterol, HDL, LDL, glucosa en suero, y se registraron tensión arterial, frecuencia cardíaca, peso corporal y comportamiento de hemorragias.

82

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacológica peroral sólida para la anticoncepción, que contiene 17α -cianometil- 17β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (dienogest) igual o menor que 2,0 mg y 17α -etinilestradiol (etinilestradiol) menor de 0,030 mg, donde
5 el dienogest se libera proporcionalmente en al menos dos fases y por lo menos una de las fases se libera retardadamente en el tiempo respecto de la otra fase.

2. Forma farmacológica de acuerdo con la reivindicación
10 1 con un contenido de dienogest proporcional para liberar de modo retardado respecto del contenido total de dienogest y un contenido de dienogest proporcional para liberar de modo no retardado (rápido) respecto del contenido total de dienogest.

15 3. Forma farmacológica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2 con un contenido de dienogest proporcional para liberar de modo retardado respecto del contenido total de dienogest y un contenido de dienogest proporcional para liberar de modo no retardado (rápido) respecto del contenido total de dienogest y un contenido total
20 de etinilestradiol para liberar de modo no retardado (rápido).

4. Forma farmacológica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 3, en donde la forma farmacológica representa un comprimido con un núcleo del comprimido con un con-
25

63

tenido proporcional para liberar retardadamente respecto del contenido total de dienogest y una cubierta con un contenido proporcional para liberar no retardadamente (rápidamente) respecto del contenido total de dienogest y un contenido
5 proporcional para liberar no retardadamente (rápidamente) respecto del contenido total de etinilestradiol.

5. Forma farmacológica de acuerdo con la reivindicación 4, que contiene como combinación de principios activos dienogest igual o menor que 2,0 mg y etinilestradiol menor que
10 0,030 mg, en donde la forma farmacológica representa un comprimido recubierto con un núcleo del comprimido con un contenido proporcional para liberar retardadamente respecto del contenido total de dienogest y una cubierta de película con un contenido proporcional para liberar no retardadamente
15 (rápidamente) respecto del contenido total de dienogest y un contenido total para liberar no retardadamente (rápidamente) de etinilestradiol.

6. Forma farmacológica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la combinación de principios activos contiene 1,5 mg a 2,0 mg de dienogest y 0,015 mg a
20 0,020 mg de etinilestradiol.

7. Forma farmacológica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde al menos 10%, con preferencia 30% de dienogest se disuelven retardadamente del núcleo del
25 comprimido después de más de 30 minutos, tal como se deter-

64)

mina con el ensayo de disolución al utilizar agua a 37 °C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de agitación.

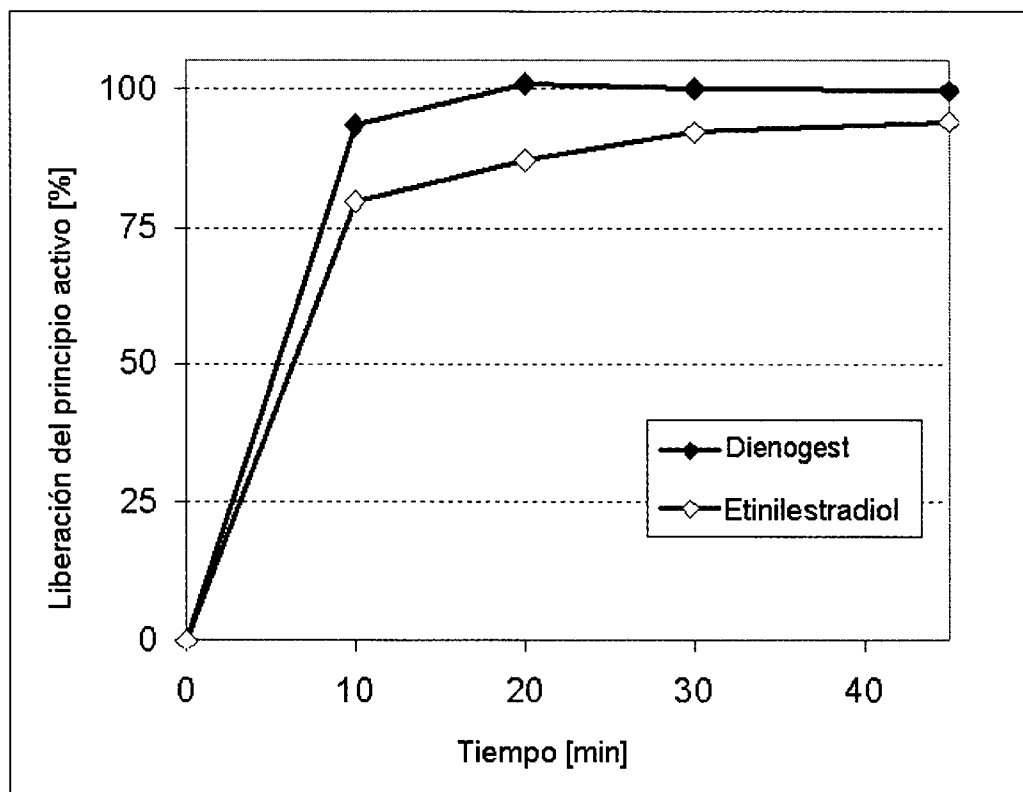
8. Forma farmacológica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde a la cubierta de película con contenido de principio activo se añade ácido ascórbico como estabilizante de etinilestradiol.

9. Forma farmacológica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la proporción de ácido ascórbico es de 0,02 a 1,0%, con preferencia de 0,025 a 0,25%.

10. Forma farmacológica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la cantidad de unidades de dosis diarias que contienen la combinación de dienogest y etinilestradiol es de 21, 22, 23, 24 ó 25 y la cantidad de unidades de dosis diarias que no contienen principios activos es de 7, 6, 5, 4 ó 3.

65

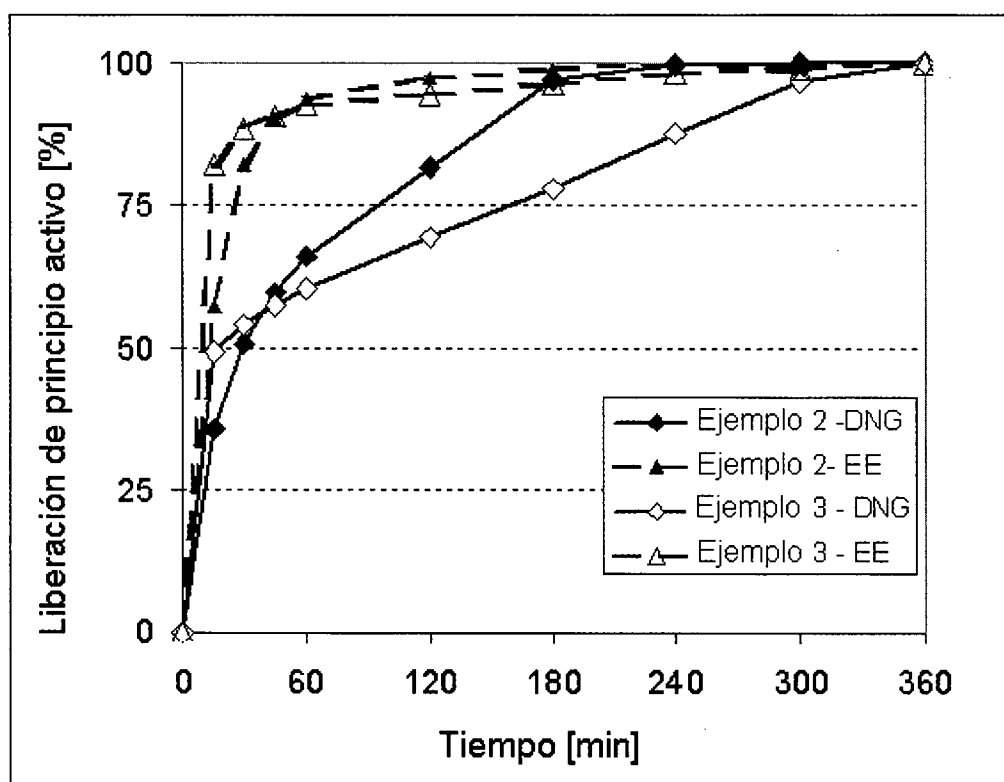
1/4



5 Fig. 1

66

2/4



5 Fig. 2

67

3/4

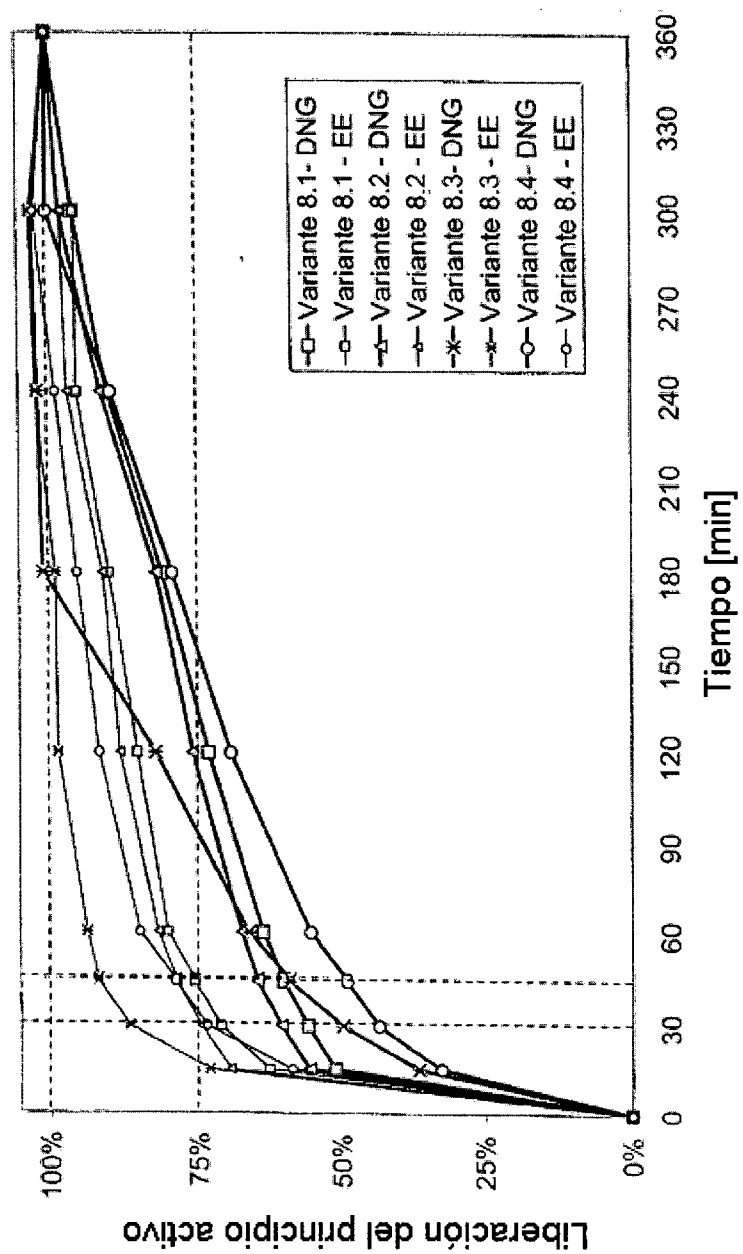
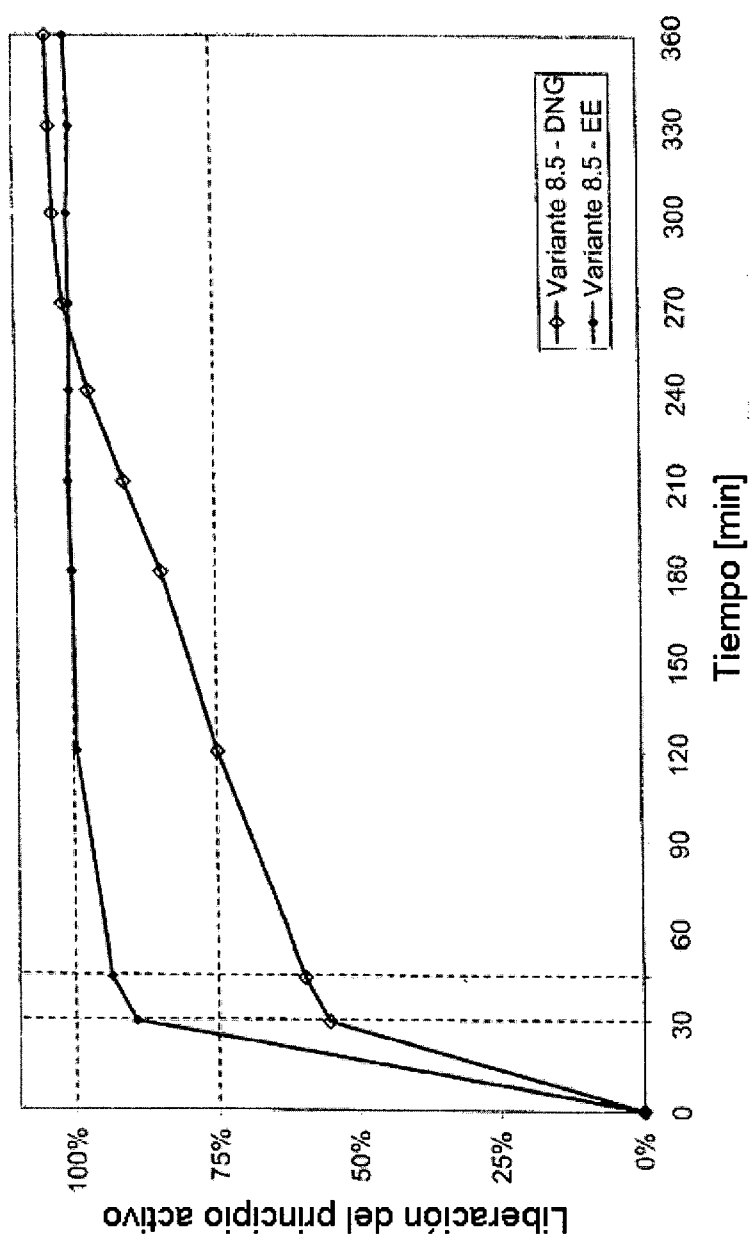


Fig. 3

68

4/4



TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

69

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

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

A:

CRAMER, Eva-Maria
Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Strasse 15
07445 Jena
ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año): 29 de mayo de 2007 (2007.05.29)	
Referencia del solicitante o del agente: 53317AWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2005/001358	Fecha de presentación (día/mes/año): 15 de febrero de 2006 (15.02.2006)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:		
☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común		
Nombre y dirección: Schering AG Müllersstrasse 170 – 178 13353 Berlin Alemania	País de Nacionalidad EP	País de Residencia EP
	Teléfono N°:	
	Facsímil N°:	
	Telex N°:	
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 N°:	
	Facsímil N°:	
	Telex N°:	
3. Otras observaciones, si son necesarias:		
4. Se envía una copia de esta notificación a:		
☒ la Oficina receptora ☒ las Oficinas designadas concernientes ☒ el Organismo de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas concernientes ☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:		

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: Wimmer Peter Facsímil N° +41-22 338 89 70 Teléfono N°: +41 22 338 74 06
Facsímil N°: (41-22) 338.82.70	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/001358

70

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

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

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 29 May 2007 (29.05.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 53317AWO	
International application No. PCT/EP2006/001358	International filing date (day/month/year) 15 February 2006 (15.02.2006)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address SCHERING AG Müllerstrasse 170-178 13353 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 170-178 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 Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Wimmer Peter Facsimile No. +41 22 338 89 70 Telephone No. +41 22 338 74 06
---	--

71

(12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**

VERSIÓN CORREGIDA

(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional**

(43) **Fecha de publicación internacional : 24 de agosto de 2006 (24.08.2006)**

(10) **Número de publicación internacional: WO 2006/087177 A2**

(51) **Clasificación internacional de patentes:**
No clasificado

(21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2006/001358

(22) **Fecha de presentación internacional:** 15 de febrero de 2006 (15.02.2006)

(25) **Idioma de la presentación:** alemán

(26) **Idioma de la publicación:** alemán

(30) **Antecedentes de prioridad:**

05 003 181.4 del 15 de febrero de 2005 (15.02.2005) EP

05 003 179.8 del 15 de febrero de 2005 (15.02.2005) EP

(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US):**
SCHERING AG [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178, 13353 Berlin (DE).

(72) **Inventores; y**

(75) **Inventor/Solicitante (solamente para US):** **FRICKE, Sabine** [DE/DE]; An der Riese 1b, 07749 Jena (DE). **GERECKE, Hagen** [DE/DE]; Arvid-Harnack-Strasse 26, 07743 Jena (DE). **LADWIG Ralf** [DE/DE]; Im Bürgergarten 33, 07747 Jena (DE). **BUSKE, Alexander** [DE/DE]; Geraer Strasse 89, 07745 Jena (DE). **RÄTHE, Harald** [DE/DE]; Ortsstrasse 51, 07318 Arnsgereuth (DE).

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

(81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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) **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
-

72

(48) Fecha de la publicación de esta versión corregida: 24 de mayo de 2007

(15) Informaciones con respecto a la corrección: ver boletín PCT Nr. 21/2007 del 24 de mayo de 2007

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

(54) Título: FORMA FARMACOLÓGICA PERORAL SÓLIDA PARA LA ANTICONCEPCIÓN

(57) Resumen

Una forma farmacológica peroral sólida para la anticoncepción contiene como componente de principio activo 17α -cianometil- 17β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (dienogest) en una dosis diaria igual o menor que 2,0 mg y como otro componente de principio activo 17α -etinilestradiol (etinilestradiol) en una dosis diaria menor que 0,03 mg junto con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables. El dienogest se libera proporcionalmente en al menos dos fases y el etinilestradiol se libera al mismo tiempo con la primera fase del dienogest.

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. August 2006 (24.08.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/087177 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/001358

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Februar 2006 (15.02.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
05003181.4 15. Februar 2005 (15.02.2005) EP
05003179.8 15. Februar 2005 (15.02.2005) EP

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRICKE, Sabine
[DE/DE]; An der Riese 1b, 07749 Jena (DE). GERECKE,
Hagen [DE/DE]; Arvid-Harnack-Strasse 26, 07743 Jena
(DE). LADWIG, Ralf [DE/DE]; Im Bürgergarten 33,
07747 Jena (DE). BUSKE, Alexander [DE/DE]; Geraer
Strasse 89, 07745 Jena (DE). RÄTHE, Harald [DE/DE];
Ortsstrasse 51, 07318 Arnsgereuth (DE).

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

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, 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) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, 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).

Veröffentlicht:

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

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 24. Mai 2007

(15) Informationen zur Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 21/2007 vom 24. Mai 2007

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

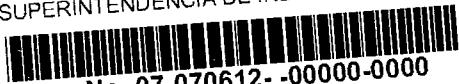
(54) Title: SOLID PERORAL CONTRACEPTIVE DRUG

(54) Bezeichnung: FESTE PERORALE ARZNEIFORM ZUR KONTRAZEPTION

(57) Abstract: Disclosed is a solid peroral contraceptive drug containing 17 α -cyanomethyl-17-B-hydroxyestra-4,9-dien-3on (dienogest) at a daily dose that is equal to or smaller than 2.0 mg as one active component and 17 α -ethinyl estradiol (ethinyl estradiol) at a daily dose of less than 0.03 mg as another active component along with one or several pharmaceutically acceptable carriers. The dienogest is proportionately released in at least two phases while the ethinyl estradiol is released at the same time as the first phase of the dienogest.

(57) Zusammenfassung: Eine feste perorale Arzneiform zur Empfängnisverhütung enthält als eine Wirkstoffkomponente 17 α -Cyanomethyl-17-B-hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest) in einer täglichen Dosierung von gleich oder kleiner 2.0 mg und als andere Wirkstoffkomponente 17 α -Ethinylestradiol (Ethinylestradiol) in einer täglichen Dosierung von kleiner 0.03 mg gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern. Das Dienogest wird anteilig in mindestens zwei Phasen freigesetzt und das Ethinylestradiol wird zeitgleich mit der ersten Phase des Dienogest freigegeben.

WO 2006/087177 A2



No. 07-070612- -00000-0000

Fecha: 2007-07-11 17:04:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73



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

11 JUL. 2007

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