

Industria
SUPERIN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-282046-00000-0000

Fecha: 2013-12-02 13:50:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177791-00014-0000

Fecha: 2013-12-02 13:50:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIÓN FARMACEUTICA PARA LA ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

SOLICITANTE: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

EXPEDIENTE No. P2011/000222 A

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 29 de noviembre de 2013

P2011/000222A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-282046- -00000-0000

Fecha: 2013-12-02 13:50:00
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALI
Folios: 5

DIRECCIÓN
CONVERSIÓN, DIV

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-177791- -00014-0000

Fecha: 2013-12-02 13:50:00
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 851 DIVISIONAL

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALI
Folios: 5

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

☐ Micro☐ Pequeña☐ Mediana☐ Otra

Documento de Identificación

☐ C.C.☐ C.E.☒ NIT☐ Otro

Número 830.122.870-6

Nacionalidad/Pais de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Alemana	Müllerstrasse 178, 13353 Berlín Alemania	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE

79.782.747 Bta

74.295

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@moire.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

2

4. Datos del trámite:

CONVERSION

Expediente No.

De:

A:

DIVISION

Expediente No.

11177791

No. de divisionales

1

FUSION

Expediente No.

Expediente No.

5. Comprobante de Pago No 13-102520 Fecha 12 11 2013

6. Anexos

X

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

X

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

X

Número de documento que ordena la comisión o fusión o división

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

X

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

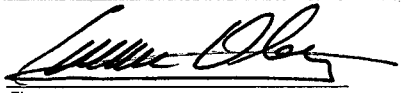
7. Firma

CARLOS R. OLARTE

Nombre y apellidos

79.782.747

C.C.



Firma

74.295

Tarjeta Profesional

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000222A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@moure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: (1) Bernard LINDENTHAL, (2) Rolf SCHÜRMANN,
(3) Sascha GENERAL

Dirección: (1) Wilkestr. 19, 13507 Berlín, Alemania (2) Kantstr. 83, 14513
Teltow, Alemania (3) Hauptstr. 133b, 13158 Berlín Alemania.

Nacionalidad o Domicilio: (1) (2) y (3) Alemán

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/003497

Fecha Junio 10, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/149273 A1

Fecha Diciembre 29, 2010

6

**Título (54) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA LA ANTICONCEPCIÓN DE
EMERGENCIA**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/18; A61K 31/192; A61K 31/196; A61K
31/405; A61K 31/415; A61K 31/5415; A61K 31/542; A61K 31/567; A61K 31/57;
A61K 31/575; A61K 31/585; A61J 45/06; A61P 5/34.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Junio 23, 2010

(31) Número de Solicitud

10 2009 030 607.2

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Ver expediente No. 11-177.791

☐

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 123154

Bogotá D.C., Noviembre 29 de 2013 - 16:40:58

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	123151	29/11/2013		1.600.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177791-00014-0000

Fecha: 2013-12-02 13:50:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-282046-00000-0000

Fecha: 2013-12-02 13:50:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 29 de 2013 - 16:40:58

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: <u>13</u> / <u>12</u> / <u>02</u> AAAA MM DD	
		Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	11-177791	14	2
2	13-282046	0	2
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

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

Observaciones: El co Anexo contiene un total de 6 Archivos. 6 en formato pdf, los cuales fueron procesados. gisella

	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión	☒ División	☐ Fusión
☒ Patente de Invención		
☐ Patente de Modelo de Utilidad		

2. Datos del solicitante

☐ Persona Natural	☒ Persona Jurídica
--	--

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra

Documento de Identificación ☐ C.C. ☐ C.E. ☒ NIT ☐ Otro Número 830.122.870-6

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Alemana	Müllerstrasse 178, 13353 Berlín Alemania	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐	Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico
--------------------------	--

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE	79.782.747 Bta	74.295
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@mour.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION

Expediente No.

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente No.
11177791
No. de divisionales

FUSION

Expediente No.

Expediente No.

5. Comprobante de Pago No

13-102520

Fecha

12

11

2013

6. Anexos

X

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

X

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

X

Número de documento que ordena la comisión o fusión o división

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

X

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

CARLOS R. OLARTE
Nombre y apellidos

79.782.747
C.C.

Firma

74.295
Tarjeta Profesional



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL P2011/000222A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Dirección: Müllerstrasse 178,13353 Berlín,
Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Alemana
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@moure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) Bernard LINDENTHAL, (2) Rolf SCHÜRMANN,
(3) Sascha GENERAL
Dirección: (1) Wilkestr. 19,13507 Berlín, Alemania (2) Kantstr. 83, 14513
Teltow, Alemania (3) Hauptstr.133b, 13158 Berlín Alemania.
Nacionalidad o Domicilio: (1) (2) y (3) Alemán

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/003497 Fecha Junio 10, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/149273 A1 Fecha Diciembre 29, 2010

6

Título (54) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA LA ANTICONCEPCIÓN DE
EMERGENCIA

Clasificación Internacional (51) A61K 31/18; A61K 31/192; A61K 31/196; A61K
31/405; A61K 31/415; A61K 31/5415; A61K 31/542; A61K 31/567; A61K 31/57;
A61K 31/575; A61K 31/585; A61J 45/06; A61P 5/34.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Junio 23, 2010

(31) Número de Solicitud

10 2009 030 607.2

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente original 11-177.791

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Ver expediente No. 11-177.791

☐

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

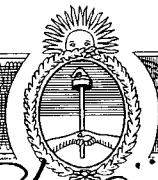
Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295



ACTUACION NOTARIAL



N 014098248

1 **FOLIO 444.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CIENTO DIECISÉIS.-**
2 **SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE,**
3 **Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER PHARMA AKTIENGESELLS-**
4 **CHAFT.-----**
5 En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día CINCO
6 de SEPTIEMBRE del año DOS MIL ONCE, ante mí María Silvina Lasarte, Escribana Au-
7 torizante, titular del Registro Notarial número 1788, **COMPARECE: Dagmar MESSERER,**
8 argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli,
9 soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de
10 Identificación Tributaria número 27-2038389-27, domiciliada legalmente en la Avenida
11 Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es ma-
12 yor de edad.- **INTERVIENE:** por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA: PRI-**
13 **MERO:** Que la Sociedad **"BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT"**, con domici-
14 lio en Muellerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 1º de Agosto de
15 2011 en dicho país, un Poder, el cual mediante Escritura número 115, del día de la fecha otor-
16 gada ante mí, al folio 441, protocolo corriente de este Registro Notarial a mi cargo, fue incor-
17 porado y transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista y en lo perti-
18 nente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO:** Manifiesta bajo juramento que el referido po-
19 der se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni
20 limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO:** En consecuencia **DICE:** Que en uso de la
21 facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor **Carlos**
22 **Reinaldo OLARTE y/o Juan Guillermo MOURE PÉREZ**, al sólo y único objeto de que en
23 nombre y representación de la Sociedad **"BAYER PHARMA AKTIENGESELLS-**
24 **CHAFT"**, y actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presente exclusi-
25 vamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los actos enume-



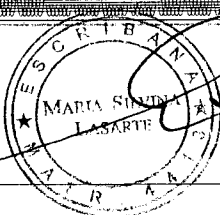
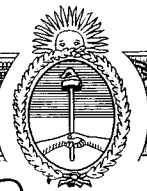
N 014090248

rados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que transcripto en lo
pertinente dice: "FOLIO 441.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CIENTO
QUINCE.- ...- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ..., el día CINCO de SEPTIEMBRE
del año DOS MIL ONCE, ante mí ..., Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial
número 1788, COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de
1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
cional de Identidad Número 20.383.892, ..., 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 efec-
tos que hubiere lugar, solicita de mí, la Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANS-
CRIPCIÓN en este protocolo del PODER que fuera conferido en Berlín, Alemania, el 1º de
Agosto de 2011, por la Sociedad "BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT", con do-
micilio en Muellerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, a favor de Gerardo MESSERER y/o
Dagmar MESSERER y/o Karen MESSERER y/o MOELLER & CO. S.A., indistintamente,
sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago
constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo
solicita la compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas
por notario en 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 Liliana Carlota Spitzer de Córdoba.- b) Que la compare-
ciente en virtud de lo manifestado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuen-
cia, me hace entrega en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su
respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "PO-
DER Los abajo firmante/s Bayer Pharma Aktiengesellschaft domiciliados en Muellerstrasse
178 13353 Berlín - Alemania declaran por el presente otorgar a Gerardo MESSERER y/o



ACTUACION NOTARIAL

LEY 402



N 014090249

1 Dagmar MESSERER y/o Karen MESSERER y/o MOELLER & CO. S.A. indistintamente
2 poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas
3 ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de
4 marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efec-
5 to los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al
6 objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declara-
7 ciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios,
8 aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario
9 ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato
10 para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que ac-
11 tualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica
12 ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y mode-
13 los y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo
14 sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o
15 comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artí-
16 culos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
17 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas,
18 patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, hacien-
19 do las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán presentarse con escritos,
20 querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testi-
21 gos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombra-
22 mientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar
23 de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renun-
24 cias, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levan-
25 tamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de



N 014090249

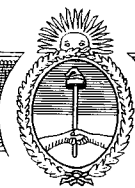
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general
practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Po-
drán asimismo sustituir el presente poder en todo o en parte. Dado y firmado en - Sigue
una firma ilegible (Aclarado:) ppa Dr. Walter Klose (Sigue texto en idioma inglés). Sigue otra
firma ilegible (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut (Sigue texto en idioma inglés).- ES COPIA
FIEL, doy fe.- En hojas adjuntas constan: a) La certificación notarial de las firmas obrantes en
el poder en idioma alemán, efectuada por el Abogado Stefan Röhnisch, representante legal del
Escribano de Berlín, Alemania, Dimitri Rempen; y b) La respectiva legalización de la firma y
sello del nombrado Abogado (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octu-
bre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín,
Alemania, Doctor Gerwing.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional
la que transcriba textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PÚBLICA.- Adjunto a un Poder re-
dactado en idioma español consta: Registro Notarial N° R 333/2011.- He aclarado la prohibi-
ción de colaboración en el sentido del art. 3 inc. 1 N° 7 de la ley alemana de certificaciones.
Los interesados han contestado por la negativa a la pregunta en cuanto a una actuación previa
en el sentido de dicha ley.- Certifico la autenticidad de las firmas estampadas en mi presencia
de: a) Sr. Dr. Walter Klose, nacido el 26.12.1952, y b) Sra. Dra. Christiane Noeske-Jungblut,
nacida el 26.06.1957, - ambos de mi conocimiento y con domicilio comercial en 13353 Ber-
lín, Müllerstraße 178 - Al mismo tiempo certifico que, habiendo visto en el día de la fecha el
registro electrónico de comercio, del Juzgado de Primera Instancia de Charlottenburg respecto
del número inscripción HR B 283, que la empresa Bayer Pharma Aktiengesellschaft, con sede
en Berlín, está inscripta con el citado número ante el Registro de Comercio y que la precitada
Sra. Dra. Noeske-Jungblut y el precitado Sr. Dr. Klose están autorizados a firmar en forma
conjunta en calidad de apoderados para representar a la empresa Bayer Pharma Aktiengesells-
chaft, Berlín.- Firmado en Berlín el 1.08.2011 por el representante del Escribano. Consta un

12/8



ACTUACION NOTARIAL

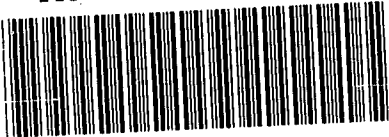
L.E.Y. 404



N 014090250

1 sello adherido - ... - Firmado en Berlín el 1.08.2011 por el representante del Escribano.- Ad-
2 junto: Apostilla (Convention de La Haye du 5 octobre 1961).- 1. País: República Federal
3 Alemana.- El presente documento - 2. Está firmado por el abogado Stefan Röhnisch - 3. En
4 su calidad de representante legal del Escribano en Berlín Dimitri Rempen - 4. Estando provis-
5 to con el sello del Escribano - Confirmado - 5. En Berlín 6. El 5.08.2011 - 7. por el Presiden-
6 te del Juzgado Regional en Berlín - 8. bajo el número 9101a E-F 6352/11 - 9. Sello - Consta
7 un sello adherido.- 10. Firma - Consta firma (aclarada) del Juez del Juzgado Regional, Dr.
8 Gerwing.- ES TRADUCCIÓN FIEL al idioma español de la parte pertinente del documento
9 adjunto en idioma alemán que he tenido a la vista, la que sello y firmo en Buenos Aires el
10 29.08.2011.- Hay una firma ilegible.- Hay un sello que dice: "Liliana C. Spitzer - Mat. 502 -
11 Traductora Pública - Inglés - Alemán - Mac. F. 233 - T. IV - Nac. F. 232 - T. IV - Prov. F.
12 177 - T. V - Roque s. Peña 1690 - Tel. 4790-8588 - Olivos".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A
13 continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA
14 CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° 70221/11. Sigue una firma
15 ilegible: Sergio Alejandro Iervasi".- ES COPIA FIEL, doy fe.- ...- A continuación sigue la
16 legalización de la firma de la nombrada traductora, ...- En este estado la compareciente DICE:
17 que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el
18 Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera
19 copia de la presente para Gerardo MESSERER y/o Dagmar MESSERER y/o Karen MESSE-
20 RER y/o MOELLER & CO. S.A.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente
21 (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.-
22 Informo a la compareciente respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente
23 escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- LEO esta escritura a la compareciente,
24 quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSE-
25 RER. Ante mí: MARÍA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. ...-".- ES COPIA

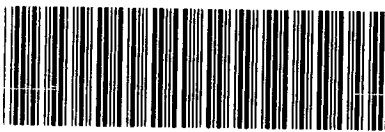
110906 116556



06/09/2011

10:29:15

110906 477202



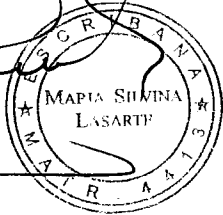
06/09/2011

10:29:15



N 014090250

FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO:** Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes; y c) Que el presente instrumento no se encuentra alcanzado por el Impuesto de Sellos.- **Constancias Notariales: Identidad de la Compareciente** (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- Informo a la compareciente respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: **MARÍA SILVINA LASARTE**. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 444 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. **PARA LA PODERDANTE** expido la presente **PRIMERA COPIA** en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 014090248 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-



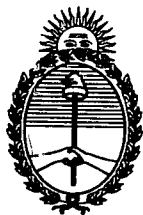
L 010347255

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **110906477202/0**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, **Martes 6 de Septiembre de 2011**


ESC. MARIA CRISTINA ESTER MOORE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA



REPÚBLICA ARGENTINA

MINISTERIO *de*
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: REPUBLICA ARGENTINA
El presente documento público DE LEGALIZACIÓN
2. Ha sido firmado por MARÍA CRISTINA ESTER MOORE
3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA
4. Lleva el sello/timbre del COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.
5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 06/09/2011
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: 110906116556
9. Sello/Timbre:
10. Firma:



инструкция

(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
29. Dezember 2010 (29.12.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/149273 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/18 (2006.01) *A61K 31/567* (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) *A61K 31/57* (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) *A61K 31/575* (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01) *A61K 31/585* (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01) *A61P 5/34* (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/003497

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Juni 2010 (10.06.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2009 030 607.2 23. Juni 2009 (23.06.2009) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LINDENTHAL, Bernhard [DE/DE]; Wilkestr. 19, 13507 Berlin (DE). SCHÜRMANN, Rolf [DE/DE]; Kantstr. 83, 14513 Teltow (DE). GENERAL, Sascha [DE/DE]; Paulstr. 19, 10557 Berlin (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Law & Patents, Patents & Licensing, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

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

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR EMERGENCY CONTRACEPTION

(54) Bezeichnung : PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR NOTFALLEMPFÄNGNISVERHÜTUNG

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical compositions for emergency contraception, to the use of levonorgestrel in combination with cox inhibitors for the production of pharmaceutical compositions for the afore-mentioned purpose, and to a method for producing said pharmaceutical compositions.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft, pharmazeutische Zusammensetzungen für Notfallverhütung, die Verwendung von Levonorgestrel in Kombination mit Cox Inhibitoren für die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen für den genannten Zweck, sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser pharmazeutischen Zusammensetzungen.



WO 2010/149273 A1

PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR NOTFALLEMPFÄNGNISVERHÜTUNG

5

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft, pharmazeutische Zusammensetzungen für Notfallverhütung (auch bekannt unter den Bezeichnungen „Day After Pill“, oder „Emergency contraception“), die Verwendung von Levonorgestrel in Kombination mit Cox Inhibitoren für die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen für den genannten Zweck, sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser pharmazeutischen Zusammensetzungen.

[0002] Verschiedene Vorrichtungen und pharmazeutische Zusammensetzungen, wie zum Beispiel das Kondom, Pessar, Intrauterinpessar sowie die verschiedenen oralen Mono- oder Multiphasen-Verhütungsmittel, stehen für die Verhinderung von ungewünschter Schwangerschaft zur Verfügung. Gleichwohl wird trotz der verschiedensten Verhütungsmethoden, der Koitus in vielen Fällen ungeschützt vollzogen, auch wenn eine Schwangerschaft nicht gewollt ist.

[0003] Eine solche Situation besteht zum Beispiel bei Vergewaltigungsopfern oder wenn die Vorrichtung für die Empfängnisverhütung, z.B. das Kondom, beschädigt ist. Sofern in diesen Fällen die Ovulation oder - falls die Ovulation bereits stattgefunden hat - die Fertilisierung verhindert wird, kann eine Schwangerschaft vermieden werden. Zu diesem Zweck, muss die Notfallverhütung zeitnah nach dem Koitus, spätestens innerhalb von 72 Stunden, durchgeführt werden.

[0004] Für diesen Fall der Notfallverhütung finden neben der Intrauterinen Kontrazeption mit kupferhaltigen Intrauterinpessaren (z.B. Nova T[®]) vor allem die sogenannten Emergency Contraception Pills (ECPs) Anwendung, wobei hier zwei Typen zu unterscheiden sind: (a) EPC's, die sowohl Östrogene als auch Gestagene enthalten und (b) die neueren „Progestin-only“ Pillen, die ausschließlich Gestagen als wirksamen Bestandteil enthalten.

[0005] Die neueren „Progestin only“ ECPs haben inzwischen die älteren kombinierten ECPs weitgehend ersetzt, weil sie effizienter sind und weniger Nebenwirkungen verursachen. Gleichwohl liegt die empfängnisverhütende Wirksamkeit auch dieser Präparate deutlich unter der Effizienz, wie sie durch regelmäßige Einnahme eines oralen Kontrazeptivums erreicht wird. So berichtet Trussel et al. in seinem Artikel “Understanding Contraceptive Failure” [Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 23 (2009) 199–209], dass in unterschiedlichen Studien die Effektivität von LNG basierten EPCs nur zwischen 59 und 94% lag.

10 **[0006]** Der Wirkmechanismus dieser Östrogen und Gestagen enthaltenden Präparate als auch der Präparate, die ausschließlich Gestagen enthalten, wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. Diese Studien belegen, dass der Wirkmechanismus in einer Hemmung bzw. Verzögerung der Ovulation besteht^{1,2,3,4}.

15 **[0007]** Diese Verzögerung der Ovulation erklärt die Wirksamkeit der ECPs, sofern sie während der ersten Hälfte des Zyklus, d.h. vor dem Eisprung verabreicht werden.

[0008] Ob EPC's auch nach der Ovulation einen Effekt auf die Vermeidung einer Schwangerschaft ausüben, wurde ebenfalls in Studien untersucht. Eine umfassende Übersicht hierzu geben J. Trussell und E. G. Raymond in ihrem im März 2009 veröffentlichten Übersichtsartikel „Emergency Contraception: A Last Chance to Prevent Unintended Pregnancy“. Die Autoren kommen aufgrund der verschiedenen, zum Teil widersprechenden (Studien-) Ergebnisse jedoch zu der Schlussfolgerung, dass die Frage, ob ECP's eine Schwangerschaft auch nach der Fertilisierung verhindern können, wohl nie eindeutig zu klären sein wird.

25 **[0009]** So zeigen einige Studien histologische oder biochemische Veränderungen in der Gebärmutter Schleimhaut nach Behandlung mit der ECP. Diese lassen den Schluss zu, dass ECPs auch die Einnistung des befruchteten Eis in das Endometrium beeinträchtigen können^{1, 5,6,7}.

[0010] Jüngere Studien widersprechen jedoch dieser Annahme, dass die Einnahme ECP Auswirkungen auf das Endometrium hat ^{1,8,9}.

[0011] Als weitere Effekte werden eine Störung der Corpus Luteum Funktion, Verdickung des Zervixschleims mit Einfluss auf den Zugang der Spermien, eine
5 Veränderung des tubaren Transportes der Spermien bzw. des Eis und die direkte Hemmung der Fertilisierung diskutiert ^{13,10,11,12}.

[0012] Gleichwohl deuten statistische Daten über die Wirksamkeit von ECPs darauf hin, dass verschiedene Faktoren zur Wirksamkeit beitragen und deren Wirkung nicht alleine auf eine Verzögerung oder Verhinderung der Ovulation
10 zurückzuführen ist ¹⁴.

[0013] Einige Studien haben gezeigt, dass die frühzeitige Behandlung mit ECPs, die nur das Gestagen (Levonorgestrel) enthalten, einen Einfluss sowohl auf den ovulatorischen Prozess als auch auf die luteale Funktion haben
15 ^{15,18,19,20,58}. Zwei andere Studien zeigen hingegen keine Auswirkung auf das Endometrium ^{16,17}.

[0014] Eine andere Studie, bei der das Gestagen (Levonorgestrel) vor dem LH-Anstieg verabreicht wurde, zeigt wiederum einen Einfluss auf das sekretorische Muster von Glycodelin im Serum und das Endometrium ²¹. Allerdings konnte dieses Ergebnis in einer späteren Studie, die ausdrücklich die Beurteilung der
20 endometrialen Glycodelin Expression zum Ziel hatte ²², nicht bestätigt werden.

[0015] In einer vor mehr als 30 Jahren durchgeführten Studie mit Levonorgestrel wurde ein Einfluss auf die Wanderung der Spermien und die Funktion des Genitaltraktes festgestellt ²³. Eine aktuellere Studie hierzu ergab jedoch, dass 1,5 mg Levonorgestrel keine Auswirkungen auf die Zervixschleimhaut oder
25 auf das Eindringen der Spermien in die Gebärmutterhöhle hat ²².

[0016] Die reduzierte Wirksamkeit der EPC's bei verzögerter Einnahme nach dem ungeschützten Verkehr legt nahe, dass EPC's keinen Einfluss auf die Einnistung der Eizelle haben, denn ansonsten dürfte die Wirksamkeit des Präpara-

tes nicht vom Einnahmezeitpunkt abhängig sein, zumindest solange wie die Einnahme der ECP vor der Einnistung erfolgt²⁴.

[0017] Studien an Ratten und Cebus (Kapuzineraffen) mit Levonorgestrel in einer ovulationshemmenden Dosis zeigen, dass die Fertilität nach Fertilisierung
5 nicht beeinträchtigt wird^{12, 25,26}. Ob diese Beobachtung auf den Menschen übertragbar ist, bleibt jedoch offen.

[0018] Obgleich der Wirkmechanismus von ECPs nicht vollständig geklärt ist, ist bewiesen, dass ECPs keine abortive Wirkung, auch im Sinne der Definitionen der medizinischen Behörden, wie z.B. der Food and Drug Administration /
10 National Institutes of Health, haben²⁷.

[0019] Neben den Studien zur Untersuchung des Wirkmechanismus, wurde die Eignung verschiedener Behandlungsregime, Gestagene und Dosen zur postkoitalen Verhütung ausgiebig untersucht. Postkoitale Verhütung bedeutet, dass Frauen, die nicht schwanger werden wollen, nach dem ungeschützten Koitus,
15 entsprechende pharmazeutische Präparate anwenden, die eine Ovulation verhindern sollen.

[0020] Erste Arbeiten hierzu wurden bereits in den 70er Jahren durchgeführt. So wurden verschiedene Gestagene, unter anderem Levonorgestrel, als postkoitale Routineverhütungsmittel in umfassenden Studien getestet (The
20 Journal of Reproductive Medicine, 13(2), (1974); Contraception, 7(5), 367-379, (1973); Reproduction, 2(1), 61-62, (1975); International Journal of Fertility, 20, 156-160, (1975)). Die Einzeltagesdosen lagen zwischen 150 µg und 1.500 µg. Die Ergebnisse der Studien zeigten, dass die postkoitale Verhütungseffizienz von Levonorgestrel - wenn es allein verwendet wird - selbst als 1 mg Dosis gering war.
25

[0021] A. A. Yuzpe und Mitarbeiter [The Journal of Reproductive Medicine 13(2), (1974)] berichteten Ergebnisse solcher Studien, worin eine pharmazeutische Zusammensetzung, die 100 µg Ethinylestradiol und 1,0 mg Norgestrel enthält, als postkoitales Verhütungsmittel in einer Einzeldosis verwendet wurde.
30 Die Zusammensetzung wurde innerhalb von fünf Tagen nach dem ungeschütz-

ten Koitus verabreicht. Später wurde dieses Verfahren abgeändert. Auf der einen Seite wurde die Zeitdauer der möglichen Verwendung der Zusammensetzung von 5 Tagen auf 72 Stunden reduziert, auf der anderen Seite wurde die Dosis auf dem Weg verdoppelt, dass die Verabreichung 12 Stunde nach der ersten wiederholt wurde [Fertility and Sterility, 28, 932-936, (1977); ibid. 37, 508-513 (1982); International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 15, 133-136, (1977)]. Diese Modifikation verbesserte den Erfolg des Verfahrens.

[0022] Nach den Studien von A. A. Yuzpe und Mitarbeitern wurden verschiedene andere Versuche durchgeführt, um die Wirksamkeit dieser Kombination nachzuweisen. In diesen Studien war die Gesamtdosis an Ethinyl-estradiol 0,2 mg, kombiniert mit 2,0 mg Norgestrel oder 1,0 mg Levonorgestrel. Die Ergebnisse der Studien zeigten, dass, obwohl die obige Verabreichung (Yuzpe-Regime) weniger Nebenwirkungen verursachte als Östrogene, die früher in höheren Dosen verwendet wurden, das relative Auftreten von Übelkeit und Erbrechen immer noch sehr hoch war (jeweils 50 und 20%). Diese Nebenwirkungen beruhen auf der Östrogenwirkung und führen zu einer verringerten Akzeptanz der Methode. Darüber hinaus sinkt die Wirksamkeit der Behandlung, wenn Erbrechen auftritt.

[0023] Die Verwendung von Levonorgestrel für Notfallverhütung wurde in den 90-iger Jahren entdeckt. Die Ergebnisse der Studien wurden in zwei gut dokumentierten Publikationen berichtet [Lancet, 352, 428-433, (1998)] und Human Reproduction, 8(3), 389-392, (1993)]. Die Wirksamkeit von Tabletten, die nur 0,75 mg Levonorgestrel enthalten und von Kombinationstabletten der Yuzpe-Methode, die 0,1 mg Ethinylestradiol und 1,0 mg Levonorgestrel enthalten, wurde bei der 12 Stunden getrennten Verabreichung der Dosen innerhalb von 48 sowie innerhalb von 72 Stunden nach dem ungeschützten Koitus untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass der Schutz mit zwei Tabletten, die 0,75 mg Levonorgestrel enthalten, besser war als der mit dem Yuzpe-Regime, und das darüber hinaus bei den Frauen, die nur Levonorgestrel erhielten, weniger Nebenwirkungen auftraten, was auf das Fehlen von Ethinylestradiol zurückzuführen sein könnte.

[0024] Die Ergebnisse der klinischen Studien zeigten auch, dass die Wirkung besser war, je früher die Behandlung nach dem Koitus begonnen wurde. Die Erfahrung zeigt allerdings, dass Frauen die Einnahme der ersten Tablette verzögerten, um zu vermeiden, dass die Einnahme der zweiten Dosis nach 12
5 Stunden in eine ungünstige Zeit fällt (zum Beispiel in die Schlafphase). Gemäß der Studien ist eine genaue Einhaltung des 12 Stunden Intervalls zwischen den zwei Dosen aber essentiell, um die gewünschte Wirkung nicht zu verringern. Gemäß statistischer Daten nahm der Großteil der Frauen die zweite Dosis innerhalb von 12 bis 16 Stunden nach der ersten Einnahme ein [Lancet, 352,
10 428-433, (1998)].

[0025] Aufgrund des genannten Nachteils (der verzögerten Einnahme der 2-ten Tablette) beschreibt das Europäische Patent 1448207 ein Präparat, das nur aus einer Tablette besteht, die jedoch die doppelte Menge an Levonorgestrel, also 1,5 mg Wirkstoff enthält. Diese Tablette muss innerhalb von 72 Stunden nach
15 ungeschütztem Koitus verabreicht werden. Wie in einer klinischen Studie gezeigt werden konnte, ist die empfängnisverhütende Wirkung vergleichbar oder sogar geringfügig besser, als bei der Aufteilung der Dosis auf 2 Tabletten zu je 0,75 mg [E. Jonansson et al, Human Reproduction, Vol. 17, No. 6, 1472-1476 (2002)],
20 Johannsen nimmt jedoch eine schlechtere Verträglichkeit der hoch dosierten 1,5 mg Formulierung an (Übelkeit, Unwohlsein, Erbrechen sowie eine Störung des Menstruationszyklus).

[0026] Andere Forschungsgruppen haben den Einfluss von COX-Inhibitoren auf die Ovulation untersucht. So untersuchten Pall et al. den Einfluss von Rofecoxib auf die Ovulation [Pall et al.; Human Reproduction Vol 16, Nr. 7, pp 1323-
25 1328 (2001)]. In dieser Studie wurden 25 mg des Wirkstoffs an 9 aufeinander folgenden Tagen eingesetzt. Eine Verzögerung des Eisprungs von mehr als 48 Stunden wird in 4 von 6 Patientinnen erreicht.

[0027] Die Studie von M.S. Bata et al. liegt in Einklang mit den Ergebnisse von Pall, untersucht jedoch den Einfluss von Meloxicam auf die Ovulation [Bata et al., J Clin Pharmacol (2006) 46:925-932]. Diese Studie zeigt, dass eine Dosis
30 von 30 mg pro Patient und Tag (an 5 aufeinander folgenden Tagen) eine Ver-

zögerung des Eisprungs von 5 Tagen erreicht werden kann.

[0028] Cox-Inhibitoren sind grundsätzlich als relativ gut verträglich bekannt, jedoch weist die EMEA [EMA/62838/2005; EMA/62757/2005] auf ein für diese Substanzklasse erhöhtes Risiko für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse hin und empfiehlt daher die niedrigste effektive Dosis anzuwenden. Die aktuelle Studiendatenlage zeigt dabei einen Trend, dass mit steigender Selektivität für COX-2 (Cyclooxygenase Typ 2) das Risiko für renale und kardiovaskuläre Ereignisse steigt. Meloxicam ist daher im Vergleich zu anderen Cox-Inhibitoren wie z.B. Piroxicam als eher kritisch anzusehen [Clin Pharmacol Ther. 2009 Feb;85(2):190-7; Pharmacotherapy 2006;26(7):919-938]. Eine steigende COX-2 Selektivität geht jedoch einher mit geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen, wobei unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse bisher nur bei chronischer Anwendung gefunden wurden [Am. J. Med. 2004;117:100-106].

[0029] Massai et al. untersuchte in einer Pilotstudie die Verwendung von Meloxicam in Kombination mit Levonorgestrel (LNG) auf den Ovulationspunkt im Zusammenhang mit der Emergency Contraception [Human Reproduction Vol. 22, Nr. 2, pp 434-439 (2007)]. In dieser Studie wurden 2 Tabletten mit jeweils 0,75 mg LNG (u.a. bekannt unter dem Handelsnamen Postinor-2) eingesetzt. Meloxicam wurde in einer Dosis von 15 mg angewendet. In der Patientengruppe, die die Kombination aus Meloxicam und LNG erhalten hatten, gab es einen Trend zu einer verringerten Häufigkeit des Eisprungs im Vergleich zur der Gruppe, die ausschließlich mit LNG behandelt wurde. Dieser Effekt war zunehmend stärker, je später die Tabletten relativ zum Eisprung eingenommen wurden.

[0030] Die Aufgabe dieser Erfindung ist es daher eine pharmazeutische Zusammensetzung für Notfallverhütung bereitzustellen, die bei Einmalgabe mit einer reduzierten Dosis sowohl an Cox-Inhibitoren als auch an Gestagen auskommt und gleichzeitig eine verbesserte Effizienz bei der Empfängnisverhütung im Vergleich zu den derzeit verfügbaren Gestagen basierten Präparaten für die Notfallverhütung zeigt. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es Pöpatate bereitzustellen, die sichere Einmalanwendung mit reduzierten Nebenwirkungen

erlaubt und bei der darüber hinaus COX-Inhibitoren angewendet werden, die ein minimales oder bei Einmalgabe abwesendes Risikopotential in Bezug auf kardiale bzw. renale Effekte haben.

- 5 **[0031]** Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst. Es wurde gefunden, dass COX-Inhibitoren den Effekt von Gestagenen verstärken, wodurch die zur Vermeidung der Ovulation erforderliche Dosis an Gestagen überraschenderweise deutlich reduziert werden kann. Umgekehrt können Gestagene die ovulationsinhibitorischen Effekte von COX-Inhibitoren noch verstärken.
- 10 Durch diese synergistischen Wirkungen ist es möglich, trotz einer niedrigeren Dosierung, insbesondere des Gestagens, eine vergleichbare oder sogar erhöhte kontrazeptive Sicherheit zu erreichen und gleichzeitig eine Verringerung der Nebenwirkungen beider Substanzklassen zu erzielen.

- 15 **[0032]** Insbesondere Gestagen-assoziierte Nebenwirkungen (wie z.B. Übelkeit, Kopfschmerzen) können durch Zugabe des COX-Inhibitors reduziert werden, was die Verträglichkeit und Akzeptanz der Methode erhöht.

- 20 **[0033]** Wie gezeigt werden konnte, bewirkt die Verwendung von Cox-Inhibitoren auch eine Verminderung der Fertilisierungsrate von ovulierten Kumulus-Eizell Komplexen (Eizellen, die von Kumulus Zellen umgeben sind, wobei die Eizelle umgebenen Kumulus Zellen wichtige Funktionen bei der Fertilisierung zukommen Tamba S. et al. PNAS 2008). Das heist selbst wenn die Ovulation durch Cox-Inhibitoren nicht unterdrückt wird gibt es einen weiteren kontrazeptiven Effekt durch eine verminderte Fertilisierungsrate. Verantwortlich
- 25 hierfür sind vermutlich Einflüsse auf die Eigenschaften des Kumulus Expansion, die nach dem LH-Peak eintritt und bei der Prostaglandine eine Rolle spielen (siehe Beispiel 3). Dies führt zu einer verbesserten kontrazeptive Sicherheit gegenüber den LNG basierten Marktprodukten, die lediglich den Mechanismus der Ovulationshemmung nutzen. Somit wird eine verbesserte Effizienz bei der Empfängnisverhütung trotz Ovulation erreicht. Zur Wirkung der Prostaglandine auf
- 30 die Fertilität sei auf den Artikel von Normann R.J. THE LANCET 2001 und Si-rois J. et al. Human Reproduction Update, 2004 hingewiesen.

[0034] Grundsätzlich ist es auch möglich die Wirkstoffdosis (Gestagen und Cox-Inhibitor) zu gleichen Teilen auf 2 Pillen zu verteilen, ohne das es zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Wirksamkeit kommt, solange sichergestellt ist, dass der Abstand zwischen der ersten und der 2-ten Dosis 12 Stunden nicht überschreitet und weiterhin gewährleistet ist, dass beide Pillen in einem Zeitraum von 72 Stunden nach dem ungeschützten Koitus eingenommen werden. Aus den in Absatz 24 genannten Gründen (Compliance bei der Einnahme der 2-ten Dosis und Patientenkomfort) ist diese Darreichungsform jedoch nicht bevorzugt.

10

[0035] Als Gestagen kommen grundsätzlich die bei oralen Kontrazeptiva eingesetzten bekannten sowie andere zur oralen Anwendung geeignete Gestagene in Frage, wie z.B. Chlormadinone acetat (CMA), Norgestimate (NGM), Norelgestromin (NGMN), Norethisteron (NET) / Norethisterone-Acetate (NETA), Etonogestrel (3-keto-desogestrel), Nomegestrol-Acetate (NOMAc), Demegestone, Promegestone, Drospirenon (DRSP), Medroxyprogesteron-Acetate (MPA), Cyproteronacetate (CPA), Trimegestone (TMG), Levonorgestrel (LNG), Norgestrel (NG), Desogestrel (DSG), Gestoden (GSD) oder Dienogest (DNG), wobei, Levonorgestrel (LNG), Desogestrel (DSG), Gestoden (GSD) und Dienogest (DNG) bevorzugt sind. Für die erfindungsgemäße Verwendung als Präparat für die Notfallverhütung besonders bevorzugt ist darunter das Levonorgestrel.

20

[0036] Als untere Dosisgrenze für das für die Notfallverhütung eingesetzte Gestagen kommt eine Dosis zur Anwendung die gerade noch ovulationshemmend ist. Diese Dosis variiert in Abhängigkeit vom angewendeten Gestagen. In der Literatur findet man hier die folgenden orientierenden minimalen Dosen für eine Ovulationshemmung (bei 21-tägiger Anwendung) (Tabelle 1):

25

Gestagen	p.o. Dosis/Tag
Chlormadinonacetat (CMA)	1,5-2 mg ³³ , 5 mg ³⁰
Cyproteronacetat (CPA)	1 mg ³³
Desogestrel (DSG)	60 µg ²⁸
Dienogest (DNG)	1-2 mg ²⁹
Drospirenon (DRSP)	2 mg ³³
Dydrogesteron	>30 mg ³³
Ethinodiol	2 mg ³³
Gestoden (GSD)	30 µg ³³ , 40-50 µg ²⁸
Levonorgestrel (LNG)	50 µg ³³ , 60 µg ²⁸
Lynestrenol	2 mg ³³
Medrogeston	10 mg ³³
Medroxyprogesteronacetat (MPA)	10 mg ³³
Nomegestrolacetat (NOMAc)	2,5 mg ³²
Norethisteron	0,5 mg ³³
Norethisteronacetat (NETA)	0,5 mg ³³
Norgestimat (NGM)	180-250 µg ³¹
Progesteron	300 mg ³³
Promegeston	0,5 mg ³³
Trimegeston	0,5 mg ³³

Tabelle 1

[0037] Die obere Dosisgrenze beträgt bei Einmalgabe für Levonorgestrel 900 µg . Erfindungsgemäß bevorzugt ist eine Dosis von 750 µg, d.h. einer Menge,

die der Hälfte der Dosierung entspricht, wie sie in heutigen Marktprodukten zur Notfallverhütung, die im übrigen alle LNG basierend sind, eingesetzt wird.

- [0038]** Für die weiteren erfindungsgemäß verwendeten Gestagene ergeben
 5 sich als Dosisbereiche bei vorzugsweiser Einmalgabe die folgenden Mengen:

Gestagen	Dosis p.o. (mg)	
	Minimum	Maximum
Chlormadinonacetat (CMA)	1,5	75
Cyproteronacetat (CPA)	1	15
Desogestrel (DSG)	0,06	0,9
Dienogest (DNG)	1	30
Drospirenon (DRSP)	2	30
Dydrogesteron	30	450
Ethinodiol	2	30
Gestoden (GSD)	0,03	0,75
Levonorgestrel (LNG)	0,05	0,9
Lynestrenol	2	30
Medrogeston	10	150
Medroxyprogesteronacetat (MPA)	10	150
Nomegestrolacetat (NOMAc)	2,5	37
Norethisteron	0,5	8
Norethisteronacetat (NETA)	0,5	8
Norgestimat (NGM)	0,18	3,7

Progesteron	300	4500
Promegeston	0,5	8
Trimegeston	0,5	8

Tabelle 2

[0039] Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Dosisbereiche, die der doppelten bis 6-fachen Menge einer noch ovulationshemmenden Dosis entsprechen. Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Dosisbereiche sind somit für das Levonorgestrel 100 - 360 µg, für das Dienogest 1 – 12 mg, für das Desogestrel 120 – 360 µg, für das Gestoden 60 – 300 µg, 3 - 30 mg für das CMA, 360 - 1500 µg für das NGM und 5 - 15 mg für das NOMAc.

10

[0040] Besonders bevorzugt ist eine Zusammensetzung zur Notfallverhütung die neben dem Cox-Inhibitor Levonorgestrel in einer Menge von 150 - 300 µg enthält.

[0041] Als Cox-Inhibitoren, die erfindungsgemäß verwendet werden, kommen grundsätzlich alle für andere Indikationen verfügbaren Cox-Inhibitoren, wie z.B. auch das Meloxicam in Frage. Erfindungsgemäß besonders geeignet sind darunter das Piroxicam, Naproxen, Celecoxib, Diclofenac, Tenoxicam, Nimesulide, Lornoxicam und Indomethacin, wobei das Piroxicam besonders bevorzugt ist.

So zeigt dieser Cox Inhibitor in Kombination mit einem Gestagen (LNG) eine bessere Wirkung als sie z.B. für die Kombination von LNG mit Meloxicam (siehe Beispiel 1) erreicht wird und vermindert darüber hinaus die Fertilisierung.

20

[0042] Auch für die Cox-Inhibitoren sind unterschiedliche Dosierungen, in Abhängigkeit vom verwendeten Cox-Inhibitor, einzusetzen. Dosisbereiche für die erfindungsgemäß verwendeten Cox-Inhibitoren ergeben sich aus den empfohlenen Höchstdosen pro Tag für den jeweiligen Cox-Inhibitor bei vorzugsweiser Einmalgabe. Diese empfohlen Höchstdosen beziehen sich auf längerfristige Behandlungen und Dauertherapien, so das für die hier vorliegende Indikation

25

der Notfallverhütung mit bevorzugter Einmalgabe auch die dreifache Menge der empfohlenen Tageshöchstdosis Verwendung finden kann. Als Untergrenze wird ein Viertel der empfohlenen Tages Höchstdosen angesehen. Für die erfindungsgemäß verwendeten Cox-Inhibitoren ergeben sich die folgenden Mengen
 5 (Tabelle 3):

	Empfohlene Tageshöchstdosis* (mg)	Bereich für die Notfallverhütung (mg)
Piroxicam	20	5 - 60
Tenoxicam	40	10 - 120
Naproxen	1250	300 - 3800
Diclofenac	150	40 - 450
Indomethacin	200	50 - 600
Celecoxib	400	100 -1200
Nimesulide	200	50 - 600
Lornoxicam	16	4 – 48
Ibuprofen	2400**	600 – 3600

Tabelle 3

* Tageshöchstdosen gemäß Wolters Kluwer Health (Ovid SP Verlag) Drug
 10 Information Full Text

** Tageshöchstdosis gemäß Packungsbeilage

[0043] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, wird in der pharmazeutischen Formulierung eine Kombination aus Piroxicam in einem Dosisbereich von 5–60 mg und Levonorgestrel im Bereich von 60–750 µg verwendet.
 15 Besonders bevorzugt ist eine Formulierung enthaltend 10-30 mg Piroxicam und 150 bis 300 µg LNG.

[0044] Die pharmazeutische Formulierung, kann in festem oder flüssigem Zustand vorliegen, zum Beispiel als Tablette, Filmtablette oder beschichtete Tablette, Wafer, Kapsel, Pille oder Pulverzubereitungen. Die lyophilisierten Pulverampullenzubereitungen - welche die in situ Herstellung von flüssigen Zusammensetzungen ermöglicht - gehören ebenfalls dazu. Flüssige Zusammensetzungen können zum Beispiel Injektions- oder Infusionslösungen sein.

[0045] Die Herstellung der pharmazeutischen Formulierung ist einem Experten geläufig. Die Herstellung einer Formulierung als Tablette ist in Beispiel 4 beschrieben.

10

[0046] Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung wurde durch ovulationsinhibitorische Studien an erwachsenen, normal zyklisierenden weiblichen Ratten festgestellt. So wurde zunächst mit 5 Dosisgruppen plus Placebo (0,003 mg, 0,01 mg, 0,03 mg, 0,1 mg und 0,3 mg), die Grenzdosis an Levonorgestrel (LNG) ermittelt, bei der noch keine ovulationsinhibitorische Wirkung auftritt. Es zeigte sich, dass eine Dosis von 0,01mg/Tier (subkutan nachfolgend abgekürzt mit s.c.) Levonorgestrel gerade noch keine ovulationsinhibitorische Wirkung hat.

15

[0047] Mit der so ermittelten Dosis an LNG (0,01mg) wurde anschließend ein Vergleichsversuch durchgeführt, bei dem die ovulationshemmende Wirkung von LNG, Placebo, Meloxicam, Piroxicam, sowie die Kombination aus LNG und Meloxicam gegen die erfindungsgemäße Zusammensetzung LNG plus Piroxicam verglichen wurde.

20

[0048] Es wurden mit Beginn des Metoestrus jeweils 5 Tiere an vier aufeinander folgenden Tagen mit jeweils (a) Placebo, (b) 0,01mg LNG, (c) 2 mg Piroxicam, (d) 0,01 mg LNG und 2 mg Piroxicam (e) 2 mg Meloxicam und (f) 0,1mg LNG und 3 mg Meloxicam behandelt. LNG wurde hierbei s.c. und der COX-Inhibitor per oral (p.o.) verabreicht.

25

[0049] Während in den Gruppen bei der Kontrollgruppe (a) 42 Eizellen bzw. 35 Eizellen in der Behandlungsgruppe (b) mit 0,1mg Levonorgestrel ovulierten, lag die Ovulationsrate bei einer Kombination aus 2 mg p.o. verabreichtem Piroxi-

30

cam plus 0,1mg Levonorgestrel (Behandlungsgruppe d) bei nur 3 Eizellen (nur ein Tier von 5 zeigte überhaupt eine Ovulation). Bei 2 mg Piroxicam alleine (Behandlungsgruppe c) ovulierten hingegen 9 Eizellen.

5 **[0050]** Bei einer noch niedrigeren Dosis von nur 1mg Piroxicam gewählt lag die Ovulationsrate bei der Kombination mit 0,1 mg Levonorgestrel bei 16 Eizellen, während 1mg Piroxicam 28 Eizellen ovulieren lies.

10 **[0051]** Der Vergleich von LNG/Meloxicam gegen LNG/Piroxicam gegen LNG zeigt, dass Meloxicam plus LNG in diesem direkten Vergleich weniger effektiv ist, als Piroxicam plus LNG. So zeigte eine Kombination von 2 mg Meloxicam plus 0,01 mg Levonorgestrel noch immer ein Ovulationsrate von 18 Eizellen bei 5 Tieren.

15 **[0052]** In einem weiteren Versuch (Beispiel 2) mit intakten zyklischen Ratten (n=10 Tieren) konnte überraschend gezeigt werden, das Piroxicam alleine einen signifikanten dosisabhängigen Effekt auf die Serum Progesteron Konzentration am Abend (19.00 Uhr) des Pro-Östrus, also zum Zeitpunkt des LH-Peaks, hat. Dies kann als Indikator für die Effizienz des LH-Peaks zur Umstellung von einem vornehmlich Östrogen produzierenden Ovar (vor dem LH-Peak) auf ein vornehmlich Progesteron produzierendes Ovar (den LH-peak bedingt) gesehen werden. Dieser überraschende Befund, zeigt das Piroxicam alleine einen Effekt
20 auf die hormonelle Situation hat, der einen kontrazeptiven Effekt oder eine Verstärkung eines kontrazeptiven Effekts durch ein Gestagen bewirken kann. In Gegensatz hierzu ist in der Literatur beschrieben, das andere Cox-Inhibitoren keinen Einfluss auf die hormonellen Spiegel haben [Pall et al.; Human Reproduction Vol 16, Nr. 7, pp 1323-1328 (2001); Bata et al., J Clin Pharmacol (2006)
25 46:925-932]. Auch in diesem Versuch zeigte sich, das die Kombination von niedrigdosiertem Levonorgestrel (0,01 mg s.c.) mit Piroxicam (0,5; 1 und 2 mg p.o.) die Ovulation deutlich besser hemmt als jede Substanz für sich alleine: In der Vehikel Gruppe ovulierten 100 Eizellen, mit LNG alleine 68, bei 0,5mg Piroxicam 85, bei 1mg Piroxicam 56 und bei 2mg Piroxicam 30. Die Ovulationsraten
30 in der Kombination mit 0,01 mg Levonorgestrel und 0,5mg Piroxicam (31 Eizellen), mit 1mg Piroxicam (19 Eizellen und mit 2mg Piroxicam (0 Eizellen) lagen

hier deutlich geringer, bzw. führten in der höchsten Dosis sogar zur völligen Anovulation (jeweils 10 Tiere pro Gruppe).

5 [0053] Die Erfindung wird durch die nachfolgenden, nicht limitierenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1 (Ovulationshemmtest bei der Ratte):

10 Zum Nachweis ovulationshemmender Substanzen ist die Ratte ein besonders geeignetes Tiermodell, da sie spontan ovuliert und der Zyklus sich anhand von Vaginalabstrichen leicht beobachten lässt.

Im nachfolgenden Versuch wurden weibliche Ratten mit einem Gewicht von 200-220 g eingesetzt. Die Tiere wurden in Makrolonkäfigen in kontrolliert belichteten Räumen (12 Std. Dunkelheit: 12 Std. Helligkeit) gehalten, mit einer Standard-Diät ernährt und mit Wasser ad libitum getränkt.

Levonorgestrel wurden in Benzylbenzoat/Rizinusöl (1+4 v/v) gelöst und die tägliche Dosis in einem Volumen von 1 ml /kg Körpergewicht s.c. appliziert.

20 Die COX-Inhibitoren wurden in einer Trägerflüssigkeit (85 mg MyrjR53 (2-hydroxyethyl octadecanoate; CAS Nr. 9004-99-3) in 100 ml 0,9 % w/v NaCl-Lösung) suspendiert und die der Behandlungsgruppe entsprechende Tagesdosis in einem Volumen von 2 ml / kg Körpergewicht oral verabreicht.

Es wurden zwei Zyklen anhand von Vaginalabstrichen vor Versuchsbeginn beobachtet. Nur Tiere mit einem regelmäßigen 4-Tage-Zyklus kommen in den Versuch. Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen erfolgt randomisiert. Im Metoestrus beginnend, wird die Testsubstanz über 4 Tage (Tag 1-4) appliziert und weiterhin der Zyklus kontrolliert. An Tag 3 der Behandlung (Proöstrus) erfolgt um 9.00 Uhr und ab 18.30 Uhr eine retrobulbäre Blutentnahme zur Bestimmung des Luteinisierenden Hormons (LH). An Tag 4 (nach der Applikation) werden die Tiere, die beim Vaginalabstrich einen Östrus oder Metöstrus haben, einseitig unter Narkose ovariectomiert. Von den Tuben werden Quetschpräparate angefertigt und mikroskopisch auf das Vorhandensein von Eizellen untersucht. Am Tag 5 werden alle Tiere (intakte und halbseitig ovariectomierte) getötet, die Tu-

25
30

ben der östrischen und metöstrischen Tiere werden präpariert und in gleicher Weise untersucht.

- Die durchgeführten Versuche zeigen, dass eine niedrige Dosis von Levonorgestrel, die selbst noch nicht ovulationsinhibitorisch wirkt, in Kombination mit
- 5 Cox-Inhibitoren eine verstärkte Ovulationsunterdrückung bewirkt, wobei im Falle von Piroxicam eine nahezu vollständige Ovulationsunterdrückung erreicht werden kann. Die Cox-Inhibitoren hingegen bewirken alleine nur eine partielle Ovulationsunterdrückung.
- 10 Die Ergebnisse aus der Studie, d.h. die Kombinationswirkung von Levonorgestrel plus Cox-Inhibitoren auf die Ovulation, sind in Tabelle 4 zusammengefasst:

Behandlungsgruppe	Ovulationszahlen absolut	Ovulationszahl Mittelwert
Vehikel	42	8,4 ± 0,5
LNG 0,01mg s.c.	35	7,0 ± 2,0
Meloxicam 2mg p.o.	28	5,6 ± 2,5
Piroxicam 2mg p.o.	9	1,8 ± 0,4
LNG (0,01mg)+ Pirox (2mg)	3	0,6 ± 1,3 (nur 1 Tier ovulierte 3 Eizellen)
LNG (0,01mg) + Melox (2mg)	18	3,6 ± 3,3

- 15 Tabelle 4

Beispiel 2

Der Versuchsaufbau entspricht dem in Beispiel 1 beschriebenen.

- 20 Die Ergebnisse zu den Progesteronkonzentrationen im Pro-Östrus um 19.00 Uhr sind in Tabelle 5 zusammengefasst:

Behandlungsgruppe	Progesterone im Pro-Östrus um 19.00 Mittelwert $\pm$ SD (n=10)
Vehikel	254 $\pm$ 88
Piroxicam 0,5mg p.o.	237 $\pm$ 49
Piroxicam 1mg p.o.	183 $\pm$ 67
Piroxicam 2mg p.o.	122 $\pm$ 94

Tabelle 5

5

Beispiel 3

Substanzen können dadurch Einfluss auf die Fertilität nehmen, das sie die Fertilisierbarkeit von Eizellen oder Kumulus-Eizellkomplexen herabsetzen. Um solche Wirkungen zu untersuchen, können Substanzen in vivo verabreicht werden und nach erfolgter Ovulation von Kumulus-Eizellkomplexen einer in vitro Fertilisierung unterzogen werden. Die in vitro Fertilisierungsrate, wobei keine Testsubstanz mehr zugegen wird, erlaubt Rückschlüsse auf die in vivo Effekte der Testsubstanzen.

15 Immature weiblichen Mäusen (Stamm: B6D2F1, Charles River, Suelzfeld, Alter: 19-25 Tage) wurden in Makrolonkäfigen in kontrolliert belichteten Räumen (12 Std. Dunkelheit: 12 Std. Helligkeit) gehalten, mit einer Standard-Diät ernährt und mit Wasser ad libitum getränkt.

Die Mäuse wurden mit PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin) geprimt (10 IU/Tier i.p.). Nach 48 Stunden wurde bei den Tieren durch eine Gabe von 10 IU/Tier i.p. ein die Ovulation auslösender Stimulus erzeugt. Die COX-Inhibitoren wurden in einer Trägerflüssigkeit (85 mg MyrjR53 (2 hydroxyethyl octadecanoate; CAS Nr. 9004-99-3) in 100 ml 0,9 % w/v NaCl-Lösung) suspendiert und die der Behandlungsgruppe (n=5 Tiere pro Gruppe) entsprechende Tagesdosis in einem Volumen von 0,2ml p.o. 8 Stunden vor und zusammen mit

25

hCG appliziert. Vierzehn Stunden nach hCG-Gabe wurden die Tiere getötet. Ovulierte Eizellen und Kumulus-Eizellkomplexe wurden aus der Bursa Ovarii und/oder Ovidukt gewonnen und einer in vitro Fertilisierung unterzogen, wobei für die Fertilisierung eine Spermienzahl von 40000 Spermien/0,5 ml für 1 Stunde eingesetzt wurde. Vierundzwanzig Stunden nach der Inkubation mit den Spermien wird die Anzahl der fertilisierten Eizellen festgestellt und die Prozentuale Fertilisierungsrate bestimmt.

Die Ergebnisse zeigen, das Piroxicam einen Einfluss auf die Fertilisierbarkeit ovulierter Kumulus-Eizell Komplexe hat.

10

Die Ergebnisse aus der Untersuchung des Einflusses von Piroxicam auf die Fertilisierungsrate von ovulierten Kumulus-Eizell Komplexen sind in Tabelle 6 zusammengefasst:

Behandlungsgruppe	Fertilisierungsrate (% $\pm$ SD)
Vehikel	55 $\pm$ 16
Piroxicam (2x0,5 mg/Tier p.o.)	12 $\pm$ 7
Piroxicam (2x0,3 mg/Tier p.o.)	14 $\pm$ 18
Piroxicam (2x0,15 mg/Tier p.o.)	19 $\pm$ 8

15

Tabelle 6

Beispiel 4 (Verfahren zur Herstellung einer Tablette für die Notfallverhütung)

20

Tabletten mit einer Gesamtmasse von 200 mg pro Tablette und der in Tabelle 7 angegebenen Zusammensetzung

Levonorgestrel, mikronisiert	0,25 mg
Piroxicam, mikronisiert	20,00 mg
Lactose Monohydrat	107,75 mg
Maisstärke	36,00 mg

-20-

Modifizierte Stärke	24,00 mg
Polyvinylpyrrolidon 25,000	10,00 mg
Magnesiumstearat	2,00 mg

Tabelle 7

wurden hergestellt, durch Befüllung eines Wirbelschichtgranulators mit 31,68 kg
5 Maisstärke, 21,12 kg modifizierter Stärke, 0,22 kg Levonorgestrel, mikronisiert,
17,6 kg Piroxicam, mikronisiert und 94,82 kg Lactose Monohydrat und Aktivie-
rung der Wirbelschicht. Eine wässrige Lösung von 8,8 kg Polyvinylpyrrolidon
25,000 in 50 kg gereinigtem Wasser wurde kontinuierlich auf die Wirbelschicht
gesprüht, bei gleichzeitiger Trocknung der Mischung durch Erhitzen des Luft-
10 stroms der Wirbelschicht. Am Ende des Prozesses werden 1,76 kg Magnesi-
umstearat in den Wirbelschichtgranulator gebracht und mit den entstandenen
Granulen bei laufender Wirbelschicht gemischt. Das so gebildete Granulat wur-
de in einer Rundläufertablettenpresse in Tablettenform mit 8 mm Durchmesser
gepresst.

15

Literaturverzeichnis

1. Swahn ML. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;**75**:738-44.
2. Ling WY,. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril* 1979;**32**:297-302.
3. Rowlands S,. A possible mechanism of action of danazol and an ethinylestradiol/norgestrel combination used as postcoital contraceptive agents. *Contraception* 1986;**33**:539-45.
4. Croxatto HB,. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. *Contraception* 2002;**65**:121-8.
5. Kubba AA,. The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ethinylestradiol combination or danazol. *Fertil Steril* 1986;**45**:512-6.
6. Ling WY. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. II. Effect of postovulatory administration on ovarian function and endometrium. *Fertil Steril* 1983;**39**:292-7.
7. Yuzpe AA,. Post coital contraception—a pilot study. *J Reprod Med* 1974; **13**:53-8.
8. Taskin O. High doses of oral contraceptives do not alter endometrial $\alpha 1$ and $\alpha v\beta 3$ integrins in the late implantation window. *Fertil Steril* 1994;**61**:850-5.
9. Raymond EG. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 2000;**15**:2351-5.
10. Ling WY. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. III. Effect of preovulatory administration following the luteinizing hormone surge on ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 1983;**40**:631-6.
11. Croxatto HB. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergen-

cy contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001;**63**:111-21.

12. Croxatto HB. Mechanisms of action of emergency contraception. *Steroids* 2003;**68**:1095-8. 5
13. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997; **337**:1058-64. 5
14. Trussell J, Raymond EG. Statistical evidence concerning the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Obstet Gynecol* 1999;**93**:872-6.
15. Hapangama D. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001;**63**:123-9. 10
16. Durand M. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001;**64**:227-34.
17. Marions L. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002;**100**:65-71.
18. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004;**69**:373-7. 15
19. Croxatto HB. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004;**70**:442-50. 20
20. Okewole IA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2007;**75**:372-7.
21. Durand M. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeclin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005;**71**:451-7. 25
22. Nascimento JA. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodeclin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Hum Reprod* 2007;**22**:2190-5.

23. Kesserü E. The hormonal and peripheral effects of dnorgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974;**10**:411-24.
24. Trussell J. Plan B and the politics of doubt. *J Am Med Assoc* 2006;**296**:1775-8.
25. Müller AL,. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003;**67**:415-19.
26. Ortiz ME. Postcoital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod* 2004;**19**:1352-6.
27. Hatcher RA, Trussell J,. *Emergency Contraception: The Nation's Best Kept Secret*. Decatur GA: Bridging the Gap Communications, 1995.
28. Teichmann gibt in „Empfängnischütung: eine vergleichende Übersicht aller Methoden, Risiken und Indikationen“, erschienen im Georg Thieme Verlag (1996)
29. Moore, C, Carol, W, Gräser, T, et al. in Clin Drug Invest 18, 271-8 (1999) Influence of dienogest on ovulation in young fertile women
30. R. Druckmann; contraception 79 (2009) 272 – 281: Profile of progesterone derivative chlormadinone acetate – Pharmacodynamic properties and therapeutic applications
31. Fertility control Stephen L. Corson, Richard J. Derman, Louise B. Tyrer
Edition: 2, illustrated Veröffentlicht von Taylor & Francis, 1994
ISBN 096979780X, 9780969797807 514 Seiten
32. Bazin B, Thevenot R, Bursaux C and Paris J (1987) Effect of nomegestrol acetate, a new 19 nor-progesterone derivative, on pituitary-ovarian function in women. *Br J Obstet Gynaecol* 94,1199–1204
33. Schindler A.E. et al (2003) Classification and pharmacology of progestins
Maturitas 46 S1, 7-16

PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutische Zusammensetzung als Einzelverabreichungsdosis, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie
 - (a) 50-900 µg Levonorgestrel, 1–30 mg Dienogest, 60-900 µg Desogestrel, 30–750 µg Gestoden, 1,5-75 mg CMA, 180–3700 µg NGM, 1–15 mg Cyproteronacetat (CPA), 2–30 mg Drospirenol (DRSP), 30–450 mg Dydrogesteron, 2–30 mg Ethynodiol, 2-30 mg Lynestrenol, 10–150 mg Medrogeston, 10–150 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA), 0,5–8 mg Norethisteron, 0,5–8 mg Norethisteronacetat (NETA), 300–4500 mg Progesteron, 0,5–8 mg Promegeston, 0,5–8 mg Trimegeston oder 2,5-37 mg NOMAc und
 - (b) als COX-Inhibitor Piroxicam, Naproxen, Celecoxib, Indomethacin, Diclofenac, Nimesulide, Lornoxicam oder Tenoxicam als Wirkstoffe und die bekannten in der pharmazeutischen Praxis verwendeten Hilfsstoffe, enthält.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Gestagen

100 - 360 µg Levonorgestrel, 2 – 12 mg Dienogest, 120 - 360 µg Desogestrel, 60 – 300 µg Gestoden, 3 – 30 mg CMA, 360 – 1500 µg NGM oder 5 – 15 mg NOMAc enthält.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass der COX-Inhibitor folgenden Mengebereichen enthalten ist:

Piroxicam	5-60 mg
Tenoxicam	10-120 mg
Naproxen	300-3800 mg
Diclofenac	40-450 mg
Indomethacin	50-600 mg
Celecoxib	100-1200 mg
Nimesulide	50 – 600 mg
Lornoxicam	4 – 48 mg

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 - 3 enthaltend als Gestagen Levonorgestrel.
- 5 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 - 4, enthaltend Levonorgestrel in einer Dosis von 150-300 µg.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 - 4 enthaltend als COX-Inhibitor Piroxicam.
- 10 7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 enthaltend Piroxicam in einer Dosis von 5-60 mg.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 enthaltend Piroxicam in einer Dosis von 10-30 mg.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 - 4 enthaltend als Gestagen Levonorgestrel und als Cox-Inhibitor Piroxicam.
- 15 10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9 enthaltend 150 – 300 µg Levonorgestrel und 10 – 30 mg Piroxicam.
11. Verwendung von pharmazeutischen Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1-8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Schwangerschaftsverhütung im Notfall.
- 20 12. Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung in einer Einzelverabreichungsdosis innerhalb von bis zu 72 Stunden nach dem Koitus verabreicht wird.
- 25 13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass als COX-Inhibitor Ibuprofen in einer Menge von 600 – 3.600 mg enthalten ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/003497

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/18 A61K31/192 A61K31/196 A61K31/405 A61K31/415
A61K31/5415 A61K31/542 A61K31/567 A61K31/57 A61K31/575
A61K31/585 A61K45/06 A61P5/34

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VON DADELSZEN P ET AL: "Increased retention of intrauterine contraceptive devices medicated with indomethacin and medroxyprogesterone acetate" PROCEEDINGS OF THE UNIVERSITY OF OTAGO MEDICAL SCHOOL 1981 NZ, vol. 59, no. 3, 1981, pages 101-103, XP008127891 ISSN: 0301-6331 * abstract page 102, paragraph 2-4	1
X	WO 02/062391 A2 (PHARMACIA CORP [US]; KRASNOW JOEL [US]) 15 August 2002 (2002-08-15) page 59, lines 15-20 page 65; examples 4, 11; table 6 claim 1	1,2,4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

15 October 2010

Date of mailing of the international search report

28/10/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Kerkmann, Miren

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/003497

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MASSAI M R ET AL: "Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study" HUMAN REPRODUCTION (OXFORD), vol. 22, no. 2, February 2007 (2007-02), pages 434-439, XP002605238 ISSN: 0268-1161 page 434, column 2, paragraph 2 - page 435, column 1, paragraph 2 page 438, column 2, paragraph 2-3	1-13
Y	US 2004/058975 A1 (LINDENTHAL BERNHARD [DE] ET AL) 25 March 2004 (2004-03-25) claims 1, 8, 9 paragraph [0061]	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/003497

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02062391	A2	15-08-2002	CA 2435350 A1 15-08-2002
			EP 1363669 A2 26-11-2003
			JP 2004522754 T 29-07-2004
US 2004058975	A1	25-03-2004	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/003497

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K31/18 A61K31/192 A61K31/196 A61K31/405 A61K31/415 A61K31/5415 A61K31/542 A61K31/567 A61K31/57 A61K31/575 A61K31/585 A61K45/06 A61P5/34		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	VON DADELSZEN P ET AL: "Increased retention of intrauterine contraceptive devices medicated with indomethacin and medroxyprogesterone acetate" PROCEEDINGS OF THE UNIVERSITY OF OTAGO MEDICAL SCHOOL 1981 NZ, Bd. 59, Nr. 3, 1981, Seiten 101-103, XP008127891 ISSN: 0301-6331 * Zusammenfassung Seite 102, Absatz 2-4 -----	1
X	WO 02/062391 A2 (PHARMACIA CORP [US]; KRASNOW JOEL [US]) 15. August 2002 (2002-08-15) Seite 59, Zeilen 15-20 Seite 65; Beispiele 4, 11; Tabelle 6 Anspruch 1 ----- -/--	1,2,4
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
15. Oktober 2010		28/10/2010
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Kerkmann, Miren

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/003497

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	MASSAI M R ET AL: "Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study" HUMAN REPRODUCTION (OXFORD), Bd. 22, Nr. 2, Februar 2007 (2007-02), Seiten 434-439, XP002605238 ISSN: 0268-1161 Seite 434, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 435, Spalte 1, Absatz 2 Seite 438, Spalte 2, Absatz 2-3	1-13
Y	US 2004/058975 A1 (LINDENTHAL BERNHARD [DE] ET AL) 25. März 2004 (2004-03-25) Ansprüche 1, 8, 9 Absatz [0061]	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/003497

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02062391	A2	15-08-2002	CA 2435350 A1 15-08-2002
			EP 1363669 A2 26-11-2003
			JP 2004522754 T 29-07-2004
US 2004058975	A1	25-03-2004	KEINE

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA LA ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

[0001] La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la anticoncepción de emergencia (también conocidas bajo la designación “píldora para el día después” o “anticonceptivo de emergencia”), a la utilización de levonorgestrel en combinación con inhibidores de Cox para la preparación de composiciones farmacéuticas para la finalidad mencionada, así como a un procedimiento para la preparación de estas composiciones farmacéuticas.

[0002] Para prevenir un embarazo no deseado, se dispone de diversos dispositivos y composiciones farmacéuticas como, por ejemplo, el condón, el pesario, el pesario intrauterino, así como los diversos anticonceptivos orales mono- o multifásicos. Sin embargo, y a pesar de los muy diversos métodos anticonceptivos, en muchos casos se lleva a cabo el coito sin protección, aun cuando no se desee un embarazo.

[0003] Una situación de este tipo existe, por ejemplo, en el caso de las víctimas de violación o cuando el dispositivo para la anticoncepción, por ejemplo el condón, está dañado. Suponiendo que, en estos casos, se impida la ovulación, o si la ovulación ya ha tenido lugar, se impida la fertilización, es posible impedir un embarazo. A tal efecto es necesario llevar a cabo la anticoncepción de emergencia muy poco después del coito, a más tardar dentro de las 72 horas.

[0004] Para este caso de anticoncepción de emergencia, además de la anticoncepción intrauterina con pesarios intrauterinos que contienen cobre (por ejemplo, Nova T[®]), se emplean en especial las denominadas píldoras anticonceptivas de emergencia (ECP, Emergency Contraception Pills), caso éste en el que hay que diferenciar dos tipos: (a) EPC, que contienen tanto estrógenos como también gestágenos, y: (b) las píldoras “Progestina solamente” más novedosas, que solamente contienen gestágeno como componente activo.

[0005] Entretanto, las nuevas ECP “Progestina solamente” han reemplazado ampliamente a las antiguas ECP combinadas, por cuanto son más eficaces y causan

menos efectos secundarios. Sin embargo, la eficacia anticonceptiva de también estos preparados es manifiestamente inferior a la eficacia que se logra mediante la ingesta regular de un anticonceptivo oral. Así, en su artículo “Understanding Contraceptive Failure [Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 23 (2009) 199–209], Trussel et al. informan que, en diversos estudios realizados, la efectividad de las EPC a base de LNG era tan sólo del 59 al 94%.

[0006] El mecanismo de acción de estos preparados que contienen estrógeno y gestágeno así como de los preparados que contienen gestágeno exclusivamente ha sido investigado en una pluralidad de estudios. Dichos estudios demuestran que el mecanismo de acción consiste en una inhibición o bien un retardo de la ovulación ^{1,2,3,4}.

[0007] Este retardo de la ovulación explica la eficacia de las ECP, en la medida que se los administre durante la primera mitad del ciclo, es decir, antes de la ovulación

[0008] También se ha investigado mediante estudios si las EPC tienen el efecto de evitar un embarazo también después de la ovulación. Al respecto, J. Trussell y E. G. Raymond proveen un panorama general en su artículo de revisión publicado en marzo 2009 “Emergency Contraception: A Last Chance to Prevent Unintended Pregnancy”; sin embargo, debido a los diversos resultados de los estudios, algunos de ellos contradictorios, llegan a la conclusión de que no es posible aclarar de manera unívoca la cuestión de si las ECP pueden impedir un embarazo también después de la fertilización.

[0009] Así, algunos estudios muestran modificaciones histológicas o bioquímicas de la membrana mucosa de la matriz después de un tratamiento con ECP. Dichos estudios permiten llegar a la conclusión de que las ECP también pueden influir sobre el anidamiento del óvulo fertilizado en el endometrio ^{1, 5,6,7}.

[0010] Sin embargo, en estudios más recientes, se contradice esta acepción de que la ingesta de ECP tiene efectos sobre el endometrio ^{1,8,9},

[0011] En calidad de otros efectos, se considera una perturbación de la función del cuerpo lúteo, un engrosamiento de la mucosa de la cerviz con cierta influencia sobre la accesibilidad del esperma, una modificación del transporte tubular del esperma y la inhibición directa de la fertilización ^{13,10,11,12}.

[0012] Sin embargo, los datos estadísticos disponibles acerca de la eficacia de las ECP señalan que son diversos los factores que contribuyen a la eficacia y que esta eficacia no puede atribuirse solamente a un retardo o inhibición de la ovulación ¹⁴.

[0013] Algunos estudios han demostrado que el tratamiento temprano con ECP que solamente contienen el gestágeno (levonorgestrel) tiene una influencia tanto sobre el proceso ovulatorio como también sobre la función luteal ^{15,18,19,20,58}. En cambio, otros dos estudios no muestran ningún efecto sobre el endometrio ^{16,17}.

[0014] Otro estudio, en el que se administró el gestágeno (levonorgestrel) antes del incremento de la LH, muestra nuevamente una influencia sobre el patrón secretor de la glicodelina en el suero y en el endometrio ²¹. Empero, no pudo confirmarse este resultado en un estudio posterior que explícitamente tenía como objetivo la evaluación de la expresión de la glicodelina endometrial ²².

[0015] En un estudio llevado a cabo hace más de 30 años con levonorgestrel, se comprobó una influencia sobre la modificación del esperma y sobre la función del tracto genital ²³. Sin embargo, un estudio actual al respecto dio como resultado que 1,5 mg de levonorgestrel no tienen ningún efecto sobre la mucosa cervical ni sobre la penetración del esperma en la cavidad de la matriz ²².

[0016] La reducida eficacia de las EPC en caso de ingesta retardada después de una relación sexual no protegida sugiere que las EPC no tienen ninguna influencia sobre el anidamiento del óvulo, ya que, en caso contrario, la eficacia del preparado no dependería del momento de la ingesta, por lo menos siempre y cuando la ingesta de la ECP tenga lugar antes del anidamiento ²⁴.

[0017] Los estudios efectuados sobre ratas y Cebus (monos capuchinos) con

levonorgestrel en una dosis inhibidora de la ovulación muestran que no se influye sobre la fertilidad después de la fertilización^{12, 25,26}. Queda abierta la pregunta de si esta observación puede aplicarse a los seres humanos.

[0018] Si bien el mecanismo de acción de las ECP no se ha aclarado por completo, sí está demostrado que las ECP no tienen ninguna acción abortiva, tampoco en el sentido de las definiciones de las autoridades médicas, como por ejemplo de la Food and Drug Administration / National Institutes of Health²⁷.

[0019] Además de los estudios para investigar el mecanismo de acción, se investigó exhaustivamente la aptitud de diversos regímenes de tratamiento, gestágenos y dosis para la protección poscoito. Protección poscoito significa que las mujeres que no deseen quedar embarazadas después de un coito no protegido utilizan preparados farmacéuticos adecuados que deberían impedir una ovulación.

[0020] Los primeros trabajos en este campo ya se llevaron a cabo durante los años setenta. En este contexto, se investigaron en estudios muy amplios diversos gestágenos, entre otros el levonorgestrel, en calidad de anticonceptivo poscoito rutinario (The Journal of Reproductive Medicine, 13(2), (1974); Contraception, 7(5), 367–379, (1973); Reproduction, 2(1), 61–62, (1975); International Journal of Fertility, 20, 156–160, (1 975)]. Las dosis diarias individuales eran de 150 µg a 1.500 µg. Los resultados de los estudios mostraron que la eficiencia anticonceptiva poscoito del levonorgestrel utilizado solo era reducida, aun en dosis de 1 mg.

[0021] A. A. Yuzpe et al. [The Journal of Reproductive Medicine 13(2), (1974)] informaron sobre los resultados de tales estudios, en los que se utilizó una composición farmacéutica que contiene 100 µg de etinilestradiol y 1,0 mg de norgestrel, como agente anticonceptivo poscoital en una dosis individual. La composición se administró en un intervalo de cinco días después del coito sin protección. Posteriormente se modificó este procedimiento. Por otra parte, se redujo el intervalo de la utilización posible de la composición de cinco días a 72 horas, y, por otra parte, se duplicó la dosis de mane-

ra que se repitió la administración a las 12 horas después de la primera administración [Fertility and Sterility, 28, 932–936, (1977); *ibid.* 37, 508–513 (1982); International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 15, 133–136, (1977)]. Esta modificación mejoró el éxito del procedimiento.

[0022] Después de los estudios de A. A. Yuzpe et al., se llevaron a cabo diversos otros estudios a efectos de comprobar la eficacia de esta combinación. En estos estudios, la composición total era de 0,2 mg de etinilestradiol, combinado con 2,0 mg de norgestrel o 1,0 mg de levonorgestrel. Los resultados de los estudios mostraron que, si bien la administración arriba descrita (régimen de Yuzpe) causaba menos efectos secundarios que los estrógenos que anteriormente se utilizaban en elevadas dosis, la frecuencia de relativa de la presentación de malestares y vómitos seguía siendo muy elevada (en cada caso, del 50 y del 20%). Estos efectos secundarios se deben a la acción de los estrógenos y conducen a una menor aceptación del método. Además, decae la eficacia del tratamiento cuando se presentan náuseas.

[0023] La utilización del levonorgestrel para la anticoncepción de emergencia se descubrió en la década de los años noventa. Los resultados de los estudios fueron objeto de un informe en dos publicaciones bien documentadas [Lancet, 352, 428–433, (1998)] y Human Reproduction, 8(3), 389–392, (1993)]. Se investigó la eficacia de comprimidos que sólo contienen 0,75 mg de levonorgestrel, y de los comprimidos de combinación del método de Yuzpe, que contienen 0,1 mg de etinilestradiol y 1,0 mg de levonorgestrel, para una administración separada de las dosis en 12 horas, dentro de la 48 y también de las 72 horas después del coito sin protección. Los resultados mostraron que la protección sólo con comprimidos que contienen 0,75 mg de levonorgestrel era mejor que con el régimen de Yuzpe, y que, además de ello, en el caso de las mujeres que sólo recibieron levonorgestrel, se presentaron menores efectos secundarios, lo que podría atribuirse a la ausencia de etinilestradiol.

[0024] Los resultados de los estudios clínicos mostraron también que la efica-

cia era tanto mejor cuánto más temprano se empezara con el tratamiento después del coito. Sin embargo, el experimento mostró que las mujeres postergaban la ingesta del primer comprimido a efectos de evitar que la ingesta del segundo comprimido después de 12 horas tuviese lugar en un momento no favorable (por ejemplo, durante la fase del sueño). No obstante, de acuerdo con los estudios, la observación estricta de las 12 horas entre las dos dosis es esencial a efectos de no reducir el efecto deseado. De acuerdo con datos estadísticos, la mayoría de las mujeres tomaba la segunda píldora dentro de las 12 a 16 horas después de la primera ingesta [Lancet, 352, 428–433, (1998)].

[0025] En base a la desventaja mencionada (la ingesta retardada del segundo comprimido), en la patente europea 1448207, se describe un preparado que consiste en un solo comprimido que, sin embargo, contiene una cantidad doble de levonorgestrel, es decir, 1,5 mg de sustancia activa. Dicho comprimido debe ser administrado dentro de las 72 horas después del coito sin protección. Como pudo demostrarse en un estudio clínico, la acción anticonceptiva es comparable o aun ligeramente mejor que el caso de la división de las dosis en dos comprimidos, cada uno de ellos de 0,75 mg [E. Johansson et al, Human Reproduction, Vol. 17, N.º 6, 1472–1476 (2002)]. Sin embargo, Johanssen reconoce una peor tolerabilidad de la formulación de alta dosis, de 1,5 mg (náuseas, malestares, vómitos así como una perturbación del ciclo de la menstruación).

[0026] Otros investigadores han estudiado la influencia de los inhibidores de COX sobre la ovulación. Así, Pall et al. estudian la influencia del rofecoxib sobre la ovulación [Pall et al.; Human Reproduction Vol 16, N.º 7, págs. 1323–1328 (2001)]. En este estudio, se emplearon 25 mg de la sustancia activa a lo largo de nueve días consecutivos. En 4 a 6 pacientes mujeres, se logró un retardo de la ovulación de más de 48 horas.

[0027] El estudio de M. S. Bata et al. concuerda con los resultados de Pall, sin

embargo, investiga la influencia de meloxicam sobre la ovulación [Bata et al., J Clin Pharmacol (2006) 46:925–932]. Este estudio muestra que una dosis de 30 mg por paciente y por día (en cinco días sucesivos) puede lograr un retardo de la ovulación de 5 días.

[0028] Los inhibidores de Cox se conocen básicamente como con tolerancia relativamente buena, pero EMEA [EMA/62838/2005; EMA/62757/2005] hace remisión a un riesgo elevado para esta clase de sustancias para eventos cardiovasculares no deseados y, por ello, recomienda usar la dosis efectiva más baja. En este caso, el estado actual de datos de los estudios muestra una tendencia de que, con una mayor selectividad por COX–2 (ciclooxigenasa de tipo 2), aumenta el riesgo de eventos renales y cardiovasculares. El meloxicam se ha de considerar, en comparación con otros inhibidores de Cox como, por ejemplo, piroxicam, más bien de forma crítica [Clin Pharmacol Ther. 2009 Feb; 85(2):190–7; Pharmacotherapy 2006; 26(7):919–938]. Sin embargo, una mayor selectividad de COX–2 en aumento está acompañada con menores efectos colaterales gastrointestinales, habiendo hallado hasta ahora eventos cardiovasculares no deseados sólo con una aplicación crónica [Am. J. Med. 2004; 117:100–106].

[0029] Massai et al. investigaron en un estudio piloto el uso de meloxicam en combinación con levonorgestrel (LNG) sobre el punto de ovulación en relación con la Emergency Contraception [Human Reproduction Vol. 22, N.º 2, pp 434–439 (2007)]. En este estudio, se emplearon 2 comprimidos con 0,75 mg de LNG en cada caso (por ejemplo, conocidos con la marca registrada de Postinor–2). El meloxicam se usó en una dosis de 15 mg. En el grupo de pacientes que habían recibido la combinación de meloxicam y LNG, había una tendencia a una menor frecuencia de la ovulación en comparación con el grupo que se había tratado exclusivamente con LNG. Este efecto era cada vez mayor cuanto más tarde se ingirieran los comprimidos respecto de la ovulación.

[0030] Por ello, es objeto de esta invención poner a disposición una composición farmacéutica para la anticoncepción en caso de emergencia que resulta con una administración única de una dosis reducida tanto de inhibidores de Cox como también de gestágeno y, al mismo tiempo, que muestra una mejor eficacia en la anticoncepción en comparación con los preparados a base de gestágenos actualmente disponibles para la anticoncepción de emergencia. Otro objeto de la invención consiste en poner a disposición preparados que permiten la única administración segura con efectos colaterales reducidos y en donde se usan, más allá de ello, inhibidores de COX que tienen un mínimo potencial de riesgo o ninguno en el caso de una única administración respecto de los efectos cardíacos o renales.

[0031] Este objeto se resuelve por medio de la presente invención. Se halló que los inhibidores de COX potencian en efecto de los gestágenos, con lo cual se puede reducir claramente, de forma sorprendente, la dosis de gestágeno necesaria para evitar la ovulación. Por el contrario, los gestágenos pueden incrementar incluso los efectos inhibidores de la ovulación de los inhibidores de COX. Mediante estos efectos sinérgicos, es posible, a pesar de una baja dosis, en especial del gestágeno, lograr una seguridad anticonceptiva comparable o incluso mayor y, al mismo tiempo, lograr una reducción de los efectos colaterales de ambas clases de sustancias.

[0032] En especial los efectos colaterales asociados a los gestágenos (tales como, por ejemplo, mareos, cefaleas) pueden ser reducidos por adición del inhibidor de COX, lo cual aumenta la tolerancia y la aceptación del método.

[0033] Tal como se pudo demostrar, el uso de inhibidores de Cox también puede producir una reducción de la tasa de fertilización de complejos de cúmulo ovulado-ovocito (ovocitos que están rodeados por células de cúmulo, en donde a las células de cúmulo que rodean el ovocito se les atribuye funciones importantes en la fertilización, Tamba S. et al. PNAS 2008). Esto significa incluso que, cuando la ovulación no es suprimida por inhibidores de Cox, hay otro efecto anticonceptivo mediante una me-

nor tasa de fertilización. De ello son responsables probablemente las influencias sobre las propiedades de la expansión del cúmulo que aparece después del pico de LH y en la que las prostaglandinas desempeñan un papel importante (ver el Ejemplo 3). Esto lleva a una mayor seguridad anticonceptiva respecto de los productos de mercado a base de LNG que únicamente utilizan el mecanismo de la inhibición ovulatoria. De esta manera, se logra una mayor eficacia en la anticoncepción a pesar de la ovulación. Acerca del efecto de las prostaglandinas sobre la fertilidad se hace remisión al artículo de Normann R. J. THE LANCET 2001 y Sirois J. et al. Human Reproduction Update, 2004.

[0034] Básicamente, también es posible dividir la dosis de principio activo (gestágeno e inhibidor de Cox) en partes iguales en 2 píldoras, sin que se produzca un menoscabo significativo de la eficacia, siempre que se asegure que la distancia entre la primera y la segunda dosis no sobrepase las 12 horas y también que se garantice que ambas píldoras se ingieran en un período de 72 horas después del coito sin protección. Sin embargo, por los motivos mencionados en el párrafo 24 (compliance en la ingestión de la segunda dosis y confort del paciente), esta forma de administración no es preferida.

[0035] Como gestágeno se tienen en cuenta básicamente los gestágenos conocidos empleados en el caso de los anticonceptivos orales, así como otros gestágenos apropiados para la aplicación oral tales como, por ejemplo, acetato de clormadinona (CMA), norgestimato (NGM), norelgestromina (NGMN), noretisterona (NET) / acetato de noretisterona (NETA), etonogestrel (3-ceto-desogestrel), acetato de nomegestrol (NOMAc), demegestona, promegestona, drospirenona (DRSP), acetato de medroxi-progesterona (MPA), acetato de ciproterona (CPA), trimegestona (TMG), levonorgestrel (LNG), norgestrel (NG), desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) o dienogest (DNG), prefiriendo levonorgestrel (LNG), desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) y dienogest (DNG). Para el uso según la invención como preparado para la anticoncepción de emergencia,

se prefiere en especial el levonorgestrel.

[0036] Como límite inferior de la dosis para el gestágeno empleado para la anticoncepción de emergencia, se tiene en cuenta una dosis para aplicación, que aún sigue siendo inhibidora de la ovulación. Esta dosis varía en función del gestágeno utilizado. En la literatura se hallan aquí las siguientes dosis mínima orientativas para una inhibición de la ovulación (con un uso de 21 días) (Tabla 1):

Gestágeno	Dosis p. o./día
Acetato de clormadinona (CMA)	1,5–2 mg ³³ , 5 mg ³⁰
Acetato de ciproterona (CPA)	1 mg ³³
Desogestrel (DSG)	60 µg ²⁸
Dienogest (DNG)	1–2 mg ²⁹
Drospirenona (DRSP)	2 mg ³³
Didrogesterona	>30 mg ³³
Etinodiol	2 mg ³³
Gestodeno (GSD)	30 µg ³³ , 40–50 µg ²⁸
Levonorgestrel (LNG)	50 µg ³³ , 60 µg ²⁸
Linestrenol	2 mg ³³
Medrogestona	10 mg ³³
Acetato de medroxiprogesterona (MPA)	10 mg ³³
Acetato de nomegestrol (NOMAc)	2,5 mg ³²
Noretisterona	0,5 mg ³³
Acetato de noretisterona (NETA)	0,5 mg ³³
Norgestimato (NGM)	180–250 µg ³¹
Progesterona	300 mg ³³
Promegestona	0,5 mg ³³
Trimegestona	0,5 mg ³³

Tabla 1

[0037] El límite superior de la dosis es, en el caso de una dosis única para levonorgestrel, de 900 µg. Según la invención, se prefiere una dosis de 750 µg, es decir, una cantidad que equivale a la mitad de la dosis tal como se emplea en productos de mercado actuales para la anticoncepción de emergencia, que se basan por lo demás en LNG.

[0038] Para los otros gestágenos utilizados según la invención, resultan como rangos de dosis con una administración única preferida las siguientes cantidades:

Gestágeno	Dosis p.o. (mg)	
	Mínima	Máxima
Acetato de clormadinona (CMA)	1,5	75
Acetato de ciproterona (CPA)	1	15
Desogestrel (DSG)	0,06	0,9
Dienogest (DNG)	1	30
Drospirenona (DRSP)	2	30
Didrogesterona	30	450
Etinodiol	2	30
Gestodeno (GSD)	0,03	0,75
Levonorgestrel (LNG)	0,05	0,9
Linestrenol	2	30
Medrogestona	10	150
Acetato de medroxiprogesterona (MPA)	10	150
Acetato de nomegestrol (NOMAc)	2,5	37
Noretisterona	0,5	8
Acetato de noretisterona (NETA)	0,5	8
Norgestimato (NGM)	0,18	3,7
Progesterona	300	4500

Promegestona	0,5	8
Trimegestona	0,5	8

Tabla 2

[0039] Según la invención, se prefieren en especial rangos de dosis que equivalen a la cantidad doble a séxtuple de una dosis aún inhibidora de la ovulación. Los rangos de dosis de particular preferencia según la invención son así para el levonorgestrel, 100 – 360 µg, para el dienogest, 1 – 12 mg, para el desogestrel, 120 – 360 µg, para el gestodeno, 60 – 300 µg, 3 – 30 mg para CMA, 360 – 1500 µg para NGM y 5 – 15 mg para NOMAc.

[0040] Se prefiere en especial una composición para la anticoncepción de emergencia que contiene, además del inhibidor de Cox, levonorgestrel en una cantidad de 150 – 300 µg.

[0041] Como inhibidores de Cox que se usan según la invención, se tienen básicamente en cuenta todos los inhibidores de Cox disponibles para otras indicaciones como, por ejemplo, también el meloxicam. Son especialmente apropiados según la invención, entre ellos, piroxicam, naproxeno, celecoxib, diclofenac, tenoxicam, nimesulida, lornoxicam e indometacina, prefiriendo en especial el piroxicam. De esta manera, este inhibidor de Cox muestra en combinación con un gestágeno (LNG) un mejor efecto que el que se logra, por ejemplo, para la combinación de LNG con meloxicam (ver el Ejemplo 1) y reduce, más allá de ello, la fertilización.

[0042] También para los inhibidores de Cox se han de emplear distintas dosis en función del inhibidor de Cox utilizado. Los rangos de dosis para los inhibidores de Cox utilizados según la invención resultan de las dosis máximas recomendadas por día para cada uno de los inhibidores de Cox con una única administración preferente. Estas dosis máximas recomendadas se refieren a tratamientos de tiempo prolongado y terapias continuas, de modo que para la indicación aquí presente de la anticoncepción de emergencia con una única ingesta preferida también se puede usar la triple cantidad

de la dosis máxima diaria recomendada. Como límite inferior, se considera un cuarto de las dosis máximas diarias recomendadas. Para los inhibidores de Cox utilizados según la invención, resultan las siguientes cantidades (Tabla 3):

	Dosis máxima diaria recomendada* (mg)	Rango para la anticoncepción de emergencia (mg)
Piroxicam	20	5 – 60
Tenoxicam	40	10 – 120
Naproxeno	1250	300 – 3800
Diclofenac	150	40 – 450
Indometacina	200	50 – 600
Celecoxib	400	100 – 1200
Nimesulida	200	50 – 600
Lornoxicam	16	4 – 48
Ibuprofeno	2400**	600 – 3600

Tabla 3

* Dosis máximas diarias según Wolters Kluwer Health (Ovid SP Verlag) Drug Information Full Text

** Dosis máxima diaria según el prospecto

[0043] En una forma de realización preferida de la invención, se usa en la formulación farmacéutica una combinación de piroxicam en un rango de dosis de 5–60 mg y levonorgestrel en el rango de 60–750 µg. Se prefiere en especial una formulación que contiene 10–30 mg de piroxicam y 150 a 300 µg de LNG.

[0044] La formulación farmacéutica puede estar presente en estado sólido o líquido, por ejemplo, como comprimido, comprimido recubierto, oblea, cápsula, píldora o preparaciones pulverulentas. Las preparaciones liofilizadas en polvo para ampollas – que permite la preparación in situ de composiciones líquidas– también pertenecen allí. Las composiciones líquidas pueden ser, por ejemplo, soluciones para inyección o infu-

sión.

[0045] La preparación de la formulación farmacéutica es corriente para un experto. La preparación de una formulación como comprimido se describe en el Ejemplo 4.

[0046] La eficacia de la composición según la invención se comprobó por medio de estudios inhibidores de la ovulación en ratas hembras adultas de ciclo normal. Así se calculó primero con 5 grupos de dosis más placebo (0,003 mg, 0,01 mg, 0,03 mg, 0,1 mg y 0,3 mg) la dosis límite de levonorgestrel (LNG), pero en la que no aparece aún un efecto inhibidor de la ovulación. Se mostró que una dosis de 0,01 mg/animal (subcutáneo, a continuación abreviado con s.c.) de levonorgestrel justamente no tiene una acción inhibidora de la ovulación.

[0047] Con la dosis así calculada de LNG (0,01 mg), se realizó luego un ensayo comparativo en el que se comparó el efecto inhibidor de la ovulación con LNG, placebo, meloxicam, piroxicam, así como la combinación de LNG y meloxicam respecto de la composición según la invención de LNG más piroxicam.

[0048] Se trataron al inicio del metaestro 5 animales en cuatro días sucesivos con (a) placebo, (b) 0,01 mg de LNG, (c) 2 mg de piroxicam, (d) 0,01 mg de LNG y 2 mg de piroxicam, (e) 2 mg de meloxicam y (f) 0,1 mg de LNG y 3 mg de meloxicam. LNG se aplicó en este caso s. c. y el inhibidor de COX por vía oral (p.o.).

[0049] Mientras que en los grupos en el grupo de control ovularon (a) 42 ovocitos o bien 35 ovocitos en el grupo de tratamiento (b) con 0,1 mg de levonorgestrel, la tasa de ovulación con una combinación de 2 mg p.o. de piroxicam administrado más 0,1 mg de levonorgestrel (grupo de tratamiento d) era sólo de 3 ovocitos (sólo un animal de cinco mostró una ovulación). Con 2 mg de piroxicam solo (grupo de tratamiento c) ovalan, por el contrario, 9 ovocitos.

[0050] Con una dosis aún más baja de sólo 1 mg de piroxicam seleccionada, la tasa de ovulación con la combinación con 0,1 mg de levonorgestrel era de 16 ovoci-

tos, mientras que 1 mg de piroxicam permitió la ovulación de 28 ovocitos.

[0051] La comparación de LNG/meloxicam con LNG/piroxicam contra LNG muestra que el meloxicam más LNG en esta comparación directa es menos efectiva que el piroxicam más LNG. De esta manera, una combinación de 2 mg de meloxicam más 0,01 mg de levonorgestrel siguió mostrando una tasa de ovulación de 18 ovocitos en 5 animales.

[0052] En otro ensayo (Ejemplo 2) con ratas intactas con ciclo (n = 10 animales), se pudo mostrar sorprendentemente que el piroxicam solo tiene un efecto significativo en función de la dosis sobre una concentración sérica de progesterona por la noche (19.00 horas) del proestro, es decir, al momento del pico de LH. Esto se puede considerar un indicador de la eficacia del pico de LH para el cambio de un ovario que produce preferentemente estrógeno (antes del pico de LH) a un ovario que produce preferentemente progesterona (condicionado por el pico de LH). Este hallazgo sorprendente muestra que el piroxicam solo tiene un efecto sobre la situación hormonal que puede producir un efecto anticonceptivo o un incremento del efecto anticonceptivo por medio de un gestágeno. Por el contrario, en la literatura se describe que otros inhibidores de Cox no tienen una influencia sobre el nivel hormonal [Pall et al.; Human Reproduction Vol 16, N.º 7, pp 1323–1328 (2001); Bata et al., J Clin Pharmacol (2006) 46:925–932]. También en este ensayo se mostró que una combinación de levonorgestrel en bajas dosis (0,01 mg s.c.) con piroxicam (0,5; 1 y 2 mg p.o.) inhibe claramente mejor la ovulación que cada sustancia por sí sola: en el grupo de vehículo, ovularon 100 ovocitos, con LNG solo 68, con 0,5 mg de piroxicam 85, con 1 mg de piroxicam 56 y con 2 mg de piroxicam 30. Las tasas de ovulación en la combinación con 0,01 mg de levonorgestrel y 0,5 mg de piroxicam (31 ovocitos), con 1 mg de piroxicam (19 ovocitos y con 2 mg de piroxicam (0 ovocitos) eran aquí claramente inferiores, o bien condujeron en la máxima dosis incluso a una completa anovulación (10 animales por grupo).

[0053] La invención se explica por medio de los siguientes ejemplos no limita-

tivos.

Ejemplo 1 (ensayo de inhibición ovulatoria en la rata):

Para la detección de sustancias inhibidoras de la ovulación, la rata es un modelo animal particularmente apropiado, ya que ovula espontáneamente y el ciclo se puede observar fácilmente por medio de frotis vaginales.

En el siguiente ensayo, se usaron ratas hembras con un peso de 200–220 g. Los animales se mantuvieron en jaulas de Makrolon en ambientes con iluminación controlada (12 horas de oscuridad: 12 horas de luz), se alimentaron con una dieta estándar y se les dio agua ad libitum.

El levonorgestrel se disolvió en benzoato de bencilo/aceite de ricino (1 + 4 v/v) y se aplicó la dosis diaria en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal s.c.

Los inhibidores de COX se suspendieron en un líquido portador (85 mg de MyrjR53 (octadecanoato de 2–hidroxietilo; CAS N.º 9004–99–3) en 100 ml de solución al 0,9% p/v de NaCl) y se administró la dosis diaria correspondiente al grupo de tratamiento en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal por vía oral.

Se observaron dos ciclos por medio de frotis vaginales antes del inicio del ensayo. Sólo se usaron para el ensayo animales con un ciclo regular de 4 días. La asignación en los grupos de tratamiento se realizó aleatoriamente. Comenzando en el metestro, se aplica la sustancia de ensayo durante 4 días (día 1–4) y también se controla el ciclo. El día 3 del tratamiento (proestro) se realiza a las 9.00 horas y a partir de las 18.30 horas una extracción de sangre retrobulbar para la determinación de la hormona luteinizante (LH). El día 4 (después de la aplicación) se ovariectomizan los animales que tienen un estro o metraestro en el frotis vaginal, lateralmente bajo narcosis. De las trompas se obtienen preparados aplastados y se ensayan en el microscopio respecto de la presencia de ovocitos. El día 5 se sacrifican todos los animales (intactos y parcialmente ovariectomizados), las trompas de los animales éstricos y metaéstricos se preparan y se ensayan de igual manera.

Los ensayos realizados muestran que una dosis baja de levonorgestrel, que incluso no actúa inhibiendo la ovulación, en combinación con inhibidores de Cox produce una potenciada supresión de la ovulación, en donde en el caso del piroxicam se puede lograr una supresión de la ovulación prácticamente completa. Por el contrario, los inhibidores de Cox producen solos únicamente una supresión parcial de la ovulación.

Los resultados del estudio, es decir, la acción combinada de levonorgestrel más inhibidores de Cox sobre la ovulación, se resumen en la tabla 4:

Grupo de tratamiento	Cifras de ovulación absolutas	Índice de ovulación valor medio
Vehículo	42	$8,4 \pm 0,5$
LNG 0,01 mg s.c.	35	$7,0 \pm 2,0$
Meloxicam 2 mg p.o.	28	$5,6 \pm 2,5$
Piroxicam 2 mg p.o.	9	$1,8 \pm 0,4$
LNG (0,01 mg)+ pirox (2 mg)	3	$0,6 \pm 1,3$ (sólo 1 animal ovuló 3 ovocitos)
LNG (0,01mg) + Melox (2 mg)	18	$3,6 \pm 3,3$

Tabla 4

Ejemplo 2

La estructura del ensayo corresponde a la descrita en el Ejemplo 1.

Los resultados respecto de las concentraciones de progesterona en el proestro a las 19.00 horas se resumen en la tabla 5:

Grupo de tratamiento	Progesteronas en el proestro a las 19.00 valor medio $\pm$ SD (n = 10)
Vehículo	254 ± 88
Piroxicam 0,5 mg p.o.	237 ± 49
Piroxicam 1 mg p.o.	183 ± 67
Piroxicam 2 mg p.o.	122 ± 94

Tabla 5

Ejemplo 3

Las sustancias pueden influir sobre la fertilidad al reducir la capacidad de fertilización de ovocitos o complejos de ovocitos y cúmulos. A fin de ensayar estos efectos, se pueden administrar sustancias in vivo y, después de realizada la ovulación de complejos de ovocitos y cúmulos, someterlos a una fertilización in vitro. La tasa de fertilización in vitro, en donde no se añade más sustancia de ensayo, permite sacar conclusiones de los efectos in vivo de las sustancias de ensayo.

Se mantuvieron ratones hembras inmaduros (cepa: B6D2F1, Charles River, Suelzfeld, edad: 19–25 días) en jaulas de Makrolon en ambientes de iluminación controlada (12 horas de oscuridad: 12 horas de luz), se alimentaron con una dieta estándar y se les dio agua ad libitum.

Los ratones se cebaron con PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin) (10 UI/animal i.p.). Después de 48 horas, se generó en los animales mediante una administración de 10 UI/animal i.p. un estímulo desencadenante de la ovulación. Los inhibidores de COX se suspendieron en un líquido soporte (85 mg de MyrjR53 (octadecanoato de 2–hidroxietilo; CAS N.º 9004–99–3) en 100 ml de solución al 0,9% p/v de NaCl) y se aplicó la dosis diaria correspondiente al grupo de tratamiento (n = 5 animales por grupo) en un volumen de 0,2 ml p. o. 8 horas antes y junto con hCG. 14 horas después de la administración de hCG, se sacrificaron los animales. Se obtuvieron ovocitos ovulados y complejos de ovocitos y cúmulos de la bursa ovarii y/o del oviducto y se sometieron a una fertilización in vitro, en donde se usaron para una fertilización un cantidad de esperma de 40000 esperma/0,5 ml durante 1 hora. 24 horas después de la incubación con el esperma, se comprueba la cantidad de los ovocitos fertilizados y se determina la tasa de fertilización porcentual.

Los resultados muestran que el piroxicam tiene una influencia sobre la capacidad de fertilización de complejos de ovocitos y cúmulos ovulados.

Los resultados del ensayo de la influencia del piroxicam sobre la tasa de fertilización de complejos de ovocitos y cúmulos ovulados se resumen en la tabla 6:

Grupo de tratamiento	Tasa de fertilización (% $\pm$ SD)
Vehículo	55 $\pm$ 16
Piroxicam (2 x 0,5 mg/animal p.o.)	12 $\pm$ 7
Piroxicam (2 x 0,3 mg/animal p.o.)	14 $\pm$ 18
Piroxicam (2 x 0,15 mg/animal p.o.)	19 $\pm$ 8

Tabelle 6

Ejemplo 4 (Procedimiento para la preparación de un comprimido para la anticoncepción de emergencia)

Se prepararon comprimidos con una masa total de 200 mg por comprimido y la composición indicada en la tabla 7

Levonorgestrel, micronizado	0,25 mg
Piroxicam, micronizado	20,00 mg
Lactosa monohidrato	107,75 mg
Almidón de maíz	36,00 mg
Almidón modificado	24,00 mg
Polivinilpirrolidona 25,000	10,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg

Tabla 7

Llenando un granulador de lecho fluido con 31,68 kg de almidón de maíz, 21,12 kg de almidón modificado, 0,22 kg de levonorgestrel micronizado, 17,6 kg de piroxicam micronizado y 94,82 kg de lactosa monohidrato y activando el lecho fluido. Se roció una solución acuosa de 8,8 kg de polivinilpirrolidona 25,000 en 50 kg de agua purificada de manera continua en un lecho fluido, con secado simultáneo de la mezcla por calentamiento de la corriente de aire del lecho fluido. Al final del proceso, se incorporaron 1,76 kg de estearato de magnesio en el granulador de lecho fluido y se mezclaron

con los gránulos generados con lecho fluido en marcha. El granulado así formado se comprimió en una prensa continua en forma de comprimidos de 8 mm de diámetro.

Bibliografía

1. Swahn ML. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;**75**:738–44.
2. Ling WY, Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril* 1979;**32**:297–302.
3. Rowlands S,. A possible mechanism of action of danazol and an ethinylestradiol/norgestrel combination used as postcoital contraceptive agents. *Contraception* 1986;**33**:539–45.
4. Croxatto HB,. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. *Contraception* 2002;**65**:121–8.
5. Kubba AA,. The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ethinylestradiol combination or danazol. *Fertil Steril* 1986;**45**:512–6.
6. Ling WY. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. II. Effect of postovulatory administration on ovarian function and endometrium. *Fertil Steril* 1983;**39**:292–7.
7. Yuzpe AA,. Post coital contraception—a pilot study. *J Reprod Med* 1974; **13**:53–8.
8. Taskin O. High doses of oral contraceptives do not alter endometrial $\alpha 1$ and $\alpha \nu \beta 3$ integrins in the late implantation window. *Fertil Steril* 1994;**61**:850–5.
9. Raymond EG. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 2000;**15**:2351–5.
10. Ling WY. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. III. Effect of preovulatory administration following the luteinizing hormone surge on ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 1983;**40**:631–6.
11. Croxatto HB. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency

- contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001;**63**:111–21.
12. Croxatto HB. Mechanisms of action of emergency contraception. *Steroids* 2003;**68**:1095–8. 5
 13. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997; **337**:1058–64.
 14. Trussell J, Raymond EG. Statistical evidence concerning the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Obstet Gynecol* 1999;**93**:872–6.
 15. Hapangama D. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001;**63**:123–9.
 16. Durand M. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001;**64**:227–34.
 17. Marions L. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002;**100**:65–71.
 18. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004;**69**:373–7.
 19. Croxatto HB. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004;**70**:442–50.
 20. Okewole IA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2007;**75**:372–7.
 21. Durand M. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeilin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005;**71**:451–7.
 22. Nascimento JA. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodeilin-A in human endometrium after levonorgestrel emergency contraceptive pill administration. *Hum Reprod* 2007;**22**:2190–5.
 23. Kesserü E. The hormonal and peripheral effects of dnorgestrel in postcoital contra-

- ception. *Contraception* 1974;**10**:411–24.
24. Trussell J. Plan B and the politics of doubt. *J Am Med Assoc* 2006;**296**:1775–8.
 25. Müller AL,. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003;**67**:415–19.
 26. Ortiz ME. Postcoital administration of levonorgestrel does not interfere with postfertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod* 2004;**19**:1352–6.
 27. Hatcher RA, Trussell J,. *Emergency Contraception: The Nation's Best Kept Secret*. Decatur GA: Bridging the Gap Communications, 1995.
 28. Teichmann gibt in „Empfängnishaftung: eine vergleichende Übersicht aller Methoden, Risiken und Indikationen“, erschienen im Georg Thieme Verlag (1996)
 29. Moore, C, Carol, W, Gräser, T, et al. in Clin Drug Invest 18, 271–8 (1999) Influence of dienogest on ovulation in young fertile women
 30. R. Druckmann; contraception 79 (2009) 272 – 281: Profile of progesterone derivative chlormadinone acetate – Pharmacodynamic properties and therapeutic applications
 31. Fertility control Stephen L. Corson, Richard J. Derman, Louise B. Tyrer Edition: 2, illustrated Veröffentlicht von Taylor & Francis, 1994 ISBN 096979780X, 9780969797807 514 Seiten
 32. Bazin B, Thevenot R, Bursaux C and Paris J (1987) Effect of nomegestrol acetate, a new 19 nor–progesterone derivative, on pituitary–ovarian function in women. Br J Obstet Gynaecol 94,1199–1204
 33. Schindler A.E. et al (2003) Classification and pharmacology of progestins Maturitas 46 S1, 7–16

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA LA ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIARESUMEN

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la anticoncepción de emergencia, al uso de levonorgestrel en combinación con inhibidores de Cox para la preparación de composiciones farmacéuticas para la finalidad mencionada, así como a un procedimiento para la preparación de estas composiciones farmacéuticas.

CAPITULO REIVINDICATORIO
(Solicitud Divisional A)

1. Una composición farmacéutica como dosis de administración única, caracterizada porque contiene

(a) 50–900 µg de levonorgestrel, 1–30 mg de dienogest, 60–900 µg de desogestrel, 30–750 µg de gestodeno, 1,5–75 mg de CMA, 180–3700 µg de NGM, 1–15 mg de acetato de ciproterona (CPA), 2–30 mg de drospirenona (DRSP), 30–450 mg de didrogesterona, 2–30 mg de etinodiol, 2–30 mg de linestrenol, 10–150 mg de medrogestona, 10–150 mg de acetato de medroxiprogesterona (MPA), 0,5–8 mg de noretisterona, 0,5–8 mg de acetato de noretisterona (NETA), 300–4500 mg de progesterona, 0,5–8 mg de promegestona, 0,5–8 mg de trimegestona o 2,5–37 mg de NOMAc y

(b) como inhibidor de COX, 300-3800 mg de naproxeno, 100-1200 mg de celecoxib, 50-600 mg de indometacina, 40-450 mg de diclofenac, 50-600 mg de nimesulida, 4-48 mg de lornoxicam o 10-120 mg de tenoxicam como principios activos y los excipientes conocidos utilizados en la práctica farmacéutica.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque como gestágeno contiene 100 – 360 µg de levonorgestrel, 2 – 12 mg de dienogest, 120 – 360 µg de desogestrel, 60 – 300 µg de gestodeno, 3 – 30 mg de CMA, 360 – 1500 µg de NGM o 5 – 15 mg de NOMAc.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, caracterizada porque como gestágeno contiene 50 – 900 µg de levonorgestrel.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1 - 3, caracterizada porque contiene levonorgestrel en una dosis de 150–300 µg.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque como inhibidor de COX contiene 50 – 600 mg de indometacina.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque como inhibidor de COX contiene 40 – 450 mg de diclofenac.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque como inhibidor de COX contiene 300 – 3800 mg de naproxeno.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, caracterizada porque como inhibidor de COX contiene 600 – 3600 mg de ibuprofeno.

9. El uso de la composición farmacéutica de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la anticoncepción de emergencia.

10. El uso de acuerdo con la Reivindicación 9, caracterizado porque la composición farmacéutica se administra en una dosis única dentro de las 72 horas después del coito.
