



No. 09-068629- -00004-0000

Fecha: 2010-11-17 15:51:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 38

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICION A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Numero del expediente: 09-68629

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELSCHAFT

Apoderado: J. IAN RAISBECK

Título de la nueva creación o denominación del signo: "PREPARACION FARMACEUTICA

QUE CONTIENE GESTOGENOS CON ACTIVIDAD ANTIADROGENICA PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOMETROSIS

Gaceta: 519

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

SOLICITANTE

Nombre: GYNOPHARM S.A.S.

Dirección: Carrera 14 N° 94-44 Piso 7 Torre b

Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA
Lugar de Constitución: BARRANQUILLA

Teléfono: 2 36 84 95 Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☒

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Numero 802.006.279-4

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ELIANA ISAURA MORENO
BOHORQUEZ

Dirección: CARRERA 13 No. 119-95

Teléfono: (571)213 12 13 Fax: (571)612 19 79
E-mail: negocios@optimum-co.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Numero 51'975.664 TP 83823

④ **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:**

Causal:

Art. 14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN
No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

27

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

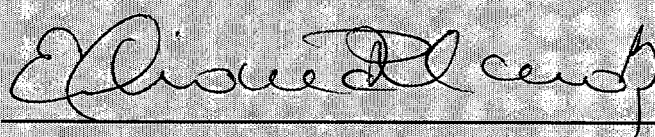
⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA:



C.C. 51'975.664

TP. 83823



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 09 68629
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"PREPARACION FARMECEUTICA QUE CONTIENE
GESTOGENOS CON ACTIVIDAD ANTIADROGENICA
PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOMETROSIS"
Solicitante : BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.
Opositora : GYNOPHARM S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 619 del 19 de agosto de 2010

Yo, *ELLANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. *83823* del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad *GYNOPHARM S.A.S.* Conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "PREPARACION FARMECEUTICA QUE CONTIENE GESTOGENOS CON ACTIVIDAD ANTIADROGENICA PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOMETROSIS", cuyos titulares son BAYER SCHERING PHARMA

AKTIENGESELLSCHAFT, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular DIENOGEST. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 03 de julio de 2009 reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20070004202 del 2007-03-01; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 619 del 19 de agosto de 2010, cuya publicación internacional corresponde a la WO2008104342 del 2008-09-04.

2.2. La solicitud colombiana 09 68629 objeto de la presente oposición se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de endometriosis sin reducir la

densidad ósea que contiene un gestágeno con eficacia antiandrogénica, con preferencia 17a-cianometil-17-B-hidroxiestra- 4,9-dien-3-ona (dienogest), acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona en una dosis diaria que es como máximo el doble de la dosis inhibidora de la ovulación, junto con uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica según la solicitud objeto de la presente oposición produce tanto la reducción de la endometriosis como también la ausencia de influencia negativa sobre el metabolismo óseo y de la densidad ósea y al mismo tiempo puede mantener en una medida tolerable los efectos colaterales conocidos de los medicamentos convencionales (por ejemplo, sofocaciones, acné, influencia negativa del perfillipídico). Composición farmacéutica que según la solicitud, es por ello apropiada para la aplicación a largo plazo.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que en el capítulo reivindicatorio de la solicitud objeto de la presente oposición, se hace referencia a los usos de la composición en la medicina, no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso no sería patentable.

2.4. Con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN que consagra: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean*

susceptibles de aplicación industrial”, tenemos que las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: ES2172592 publicada el 01 de octubre de 2002.
- D2: US6569845 publicada el 27 de mayo de 2003.

2.5. Ahora bien, el documento D1, el documento D1, se refiere a la utilización de un producto de combinación a base de unidades de dosificación individuales de un agente antagonista competitivo de progesterona, y a unidades de dosificación individuales, previstas secuencialmente con respecto a aquéllas, de un compuesto con efecto gestágeno, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la endometriosis o del liomioma uterino. Dicho documento D1 revela preparaciones combinadas para el tratamiento de la endometriosis que contienen entre 2 y 20 Mg de Acetato de Ciproterona o CMA (acetato de clormadinona).

2.6. El documento D2, por su parte, se refiere un agente de la supresión de la angiogénesis que contiene dienogest o un solvato del mismo como el ingrediente principal, y / o un agente terapéutico de las enfermedades angiogénicas, utilizando una acción novedosa de dienogest. Adicionalmente, el mismo documento D2 revela el tratamiento de enfermedades angiogénicas con dienogest en una dosis diaria de 0,5 a 10 mg. Las composiciones farmacéuticas correspondientes documentadas como ejemplos, que se podrían emplear ampliamente también para el tratamiento de endometriosis según dicho documento D2, poseen un contenido

de dienogest de 400 mg a 2 g. la solicitud objeto de la presente oposición no es novedosa pues lo reclamado ya era parte de arte anterior.

2.7. Tomando los documentos D1 y D2 como el estado del arte cercano a la solicitud objeto de la presente oposición, no es posible reconocer altura inventiva, ya que sería obvio para un experto en la materia a partir de dicho documento D1 por sí solo, o en combinación con D2, concebir una composición farmacéutica para el tratamiento de endometriosis sin reducir la densidad ósea que contiene un gestágeno con eficacia antiandrogénica, con preferencia 17a-cianometil-17-B-hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (dienogest), acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona en una dosis diaria que es como máximo el doble de la dosis inhibidora de la ovulación, junto con uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables. Así entonces las reivindicaciones de la solicitud objeto de la presente oposición, carecen de altura inventiva.

2.8. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 68629 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con ninguno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.9. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.9.1. CARENCIA DE NOVEDAD: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 01 de

marzo de 2007 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en los documentos D1 y D2, una composición farmacéutica para el tratamiento de endometriosis que contiene un gestágeno con eficacia antiandrogénica, con preferencia 17a-cianometil-17-B-hidroxiestra- 4,9-dien-3-ona (dienogest), acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona en una dosis variadas, junto con uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables.; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.9.2. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”. A la fecha de prioridad, 01 de marzo de 2007, a partir del documento D1 por sí solo, o en combinación con D2, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a una composición farmacéutica para el tratamiento de endometriosis sin reducir la densidad ósea que contiene un gestágeno con eficacia antiandrogénica, con preferencia 17a-cianometil-17-B-hidroxiestra- 4,9-dien-3-ona (dienogest), acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona en una dosis diaria que es como máximo el doble de la dosis inhibidora de la ovulación, junto con uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.9.3. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de



aplicación industrial". La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, en el capítulo reivindicatorio se reclaman usos y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos, no cumple con el requisito de la aplicación industrial.

2.10. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."* La solicitud pretendida no cumple con ninguno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.11. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada "PREPARACION FARMECEUTICA QUE CONTIENE GESTOGENOS CON ACTIVIDAD ANTIADROGENICA PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOMETROSIS", cuyos titulares son BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 619 del 19 de agosto de 2010.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: ES2172592 publicada el 01 de octubre de 2002.
- D2: US6569845 publicada el 27 de mayo de 2003.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de GYNOPHARM S.A.S.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: ES2172592 publicada el 01 de octubre de 2002.
 - D2: US6569845 publicada el 27 de mayo de 2003.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-068629- -00004-0000

Fecha: 2010-11-17 15:51:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 38

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 97,378
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAP. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	392197421	17/11/2010	2,360,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
	TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

14

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **09 068.629**, titulada **"PREPARACIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE GESTOGENOS CON ACTIVIDAD ANTIANDROGENICA PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOMETRIOSIS"**, cuyo titular es **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESSELLSCHAFT**, publicada en la gaceta No. 619 del 20 de agosto de 2010.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los ____ días del mes de ____ de 2010.

GYNOPHARM S.A.S.

Cédula de Extranjería: No. 319788.

NIT: 802.006.279-4

Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



REPUBLICA DE COLOMBIA

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

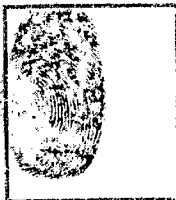
Compareció ante el Notario 18 del Circulo de Bogotá.

JOSE AUBERTO PALACIOS ARAGON
E 319788
Expedida en y
declaró que la firma y huella que
aparecen en el presente documento
son suyas y que el contenido del mismo
es cierto.

10 NOV 2010
BOGOTA, D.C.

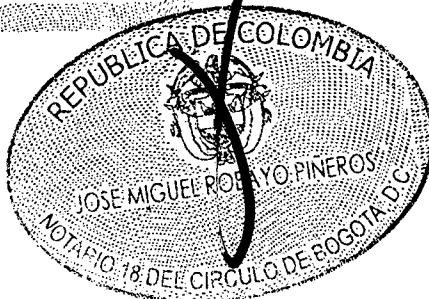
FIRMA

EL NOTARIO



HUELLA DEL INDICE DERECHO

18 NOTARIA DIECIOCHO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. 18
LA HUELLA SE AUTENTICA POR SOLICITUD DEL INTERESADO



2010-11-10



01



* 9 8 8 4 7 2 3 8 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/11/11

HORA: 10:17:20

OPERACION: 031VV1111052

PAGINA: 1

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
anonima denominada GYNOPHARM S.A. -----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 22 del 29 de Abril de 2010 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 24 de Junio de 2010 bajo el No. 160,098 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
se transformo en por acciones simplificada bajo la denominación de GYNOPHARM S.A.S.-----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
532	1999/03/25	Notaria 3a. de Barranquilla	80,373	1999/04/13
22	2010/04/29	Asamblea de Accionistas en Ba	160,098	2010/06/24
25	2010/08/18	Asamblea de Accionistas en Ba	161,872	2010/08/30

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A.S.-----

SIGLA: .

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245,470.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/11/11

HORA: 10:17:20

OPERACION: 031VV1111052

PAGINA: 2

CR 49 C No 80 - 125 OF 512.

De la ciudad de Barranquilla.

Correo electrónico:

mvenegas@gynopharm.com.co

Pagina Web:

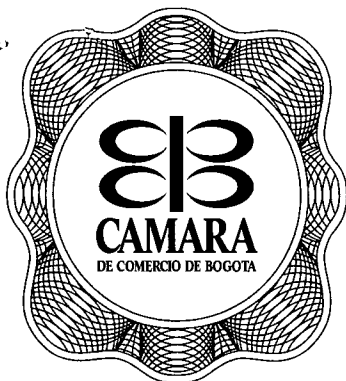
C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 16 de Dic/bre de 2087.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto de la sociedad es el ejercicio de todas las actividades comerciales para: 1)La importacion, exportacion, fabricacion, comercializacion, distribucion y venta de productos farmaceuticos, higienicos, veterinarios e implementos medicos. 2)Cualquier otra actividad licita de comercio relacionada con su objeto social principal y todo lo que se relaciona con la importacion de los bienes y equipos necesarios para el desarrollo de su objeto social. 3)Tener la representacion en Colombia de empresas o sociedades establecidas fuera del territorio colombiano, cuyo objeto sea similar o complementario. En desarrollo de su objeto social principal, la sociedad podra adelantar y celebrar los siguientes actos y contratos: A)Exportar e importar, agenciar, distribuir, comercializar, comprar o vender a comision o consignacion o de cualquier otra forma o modalidad, toda clase de equipos, aparatos, bienes al por mayor o al detal, y servicios relacionados con su actividad. B)Gravar en cualquier forma los bienes de su propiedad muebles o inmuebles, dar en prenda los primeros o hipotecar los segundos para garantizar obligaciones de la sociedad. C)Constituir apoderados que le representen, asociarse con otras compañías de la misma o parecida naturaleza y en general realizar toda clase de operaciones comerciales o civiles y ejecutar o celebrar toda clase de contratos o actos del mismo orden, ya sean industriales, comerciales o financieros encaminados a alcanzar los fines que se proponen. D)Adquirir, enajenar, administrar, recibir o dar en arrendatario o a cualquier titulo, toda clase de bienes muebles e inmuebles. E)Intervenir ante terceros o ante los accionistas mismos como acreedora o como deudora en toda clase de

*** CONTINUA ***



01



* 9 8 8 4 7 2 3 9 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/11/11

HORA: 10:17:20

OPERACION: 031VV1111052

PAGINA: 3

operaciones de credito, dando o recibiendo las garantias del caso, cuando haya lugar a ellas; F)Efectuar cualquier clase de operaciones de credito activo o pasivo, tales como constituir depositos, efectuar prestamos. Otorgar o recibir documentos negociables, girar, aceptar, endosar, asegurar y negociar en general titulos valores recibirlos en pago; G)Celebrar y ejecutar en general todos los actos y contratos preparatorios, complementarios o accesorios de todos los anteriores, los que se relacionen con la existencia y funcionamiento de la sociedad, y los que sean conducentes al buen logro de los fines sociales.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acci3n
Autorizado		
\$*****4,000,000,000	*****4,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000
Pagado		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La sociedad tendr3 los siguientes 3rganos de direcci3n y administraci3n: Asamblea General de Accionistas y Gerencia la cual ser3 asumida por un Gerente y un subgerente quienes tendr3n representaci3n legal de la sociedad. Son funciones de la Asamblea General de Accionistas las siguientes entre otras:
Nombrar al Gerente y a su suplente y fijar los honorarios a que tenga derecho; Autorizar al Gerente para suscribir actos y contratos en nombre de la sociedad, cuando(i) sean para adquirir, enajenar, recibir o dar en arrendamiento o a cualquier otro t3tulo, toda clase de bienes inmuebles de la sociedad o bienes muebles diferentes a los productos comercializados ordinariamente por la sociedad. e (ii) independiente de su objeto, supere en cuant3a el equivalente a 300 SMLMV (TRESCIENTOS SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES). Las dem3s que le correspondan conforme a la ley o a estos estatutos. El Gerente de la sociedad tiene a su cargo la administraci3n inmediata de la sociedad, as3 como la representaci3n

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/11/11

HORA: 10:17:20

OPERACION: 031VV1111052

PAGINA: 4

legal de la misma y en tal virtud le están asignadas las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Llevar la representación de la entidad, tanto judicial como extrajudicialmente. Constituir, para casos especiales, apoderados judiciales o extrajudiciales.

Celebrar los actos, operaciones y contratos conducentes al buen logro del objeto de la sociedad. Cuidar de la recaudación e inversión de los fondos de la sociedad. Las demás que le correspondan conforme a la ley y a estos estatutos. El Gerente de la Sociedad deberá contar con autorización previa de la Asamblea General de Accionistas, cuando pretenda suscribir en nombre de la Sociedad (i) actos o contratos para adquirir, enajenar, recibir o dar en arrendamiento o a cualquier otro título, toda clase de bienes inmuebles de la sociedad o bienes muebles diferentes a los productos comercializados ordinariamente por la sociedad, así como (ii) actos o contratos, independiente de su objeto, que supere en cuantía el equivalente a 300 SMLMV (TRESCIENTOS SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES).-----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A.S. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
--------------	----------------

Gerente General.

Palacios Aragon Luis Alberto

CE.*****319,788

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 49 del 03 de Marzo de 2008 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A.S. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 138,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

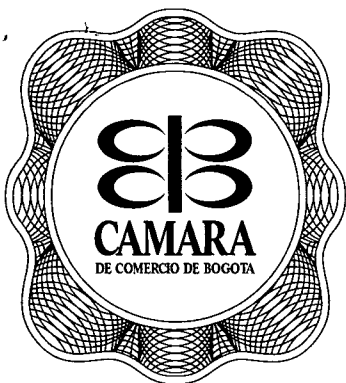
Cargo/Nombre	Identificación
--------------	----------------

Suplente del Gerente.

Mollajoli Centurion Andres Fernando

CE.*****351,283

*** CONTINUA ***



01



* 9 8 8 4 7 2 4 0 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/11/11

HORA: 10:17:20

OPERACION: 031VV1111052

PAGINA: 5

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 23 del 25 de Junio de 2010 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A.S. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 14 de Julio de 2010 bajo el No. 160,520 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal. DELOITTE & TOUCHE LTDA	Ni.*****860,005,813

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 25 de Junio de 2010, otorgado en Bogota, por DELOITTE & TOUCHE LTDA. inscrito en esta Cámara de Comercio, el 14 de Julio de 2010 bajo el Nro 160,524 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Designado: Revisor Fiscal Principal Aguillon Rojas Sandra Milena	CC.*****47,436,442
Designado: Revisor Fiscal Suplente Prada Sanchez Nubia Marcela	CC.***1,032,358,923

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo el No. 1.872 del libro repectivo, consta que el senor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el senor JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Am-

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/11/11

HORA: 10:17:20

OPERACION: 031VV1111052

PAGINA: 6

plio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadanía No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOFARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOFARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,404 del 28 de Mayo de 2009, otorgada en la Notaria la. de Bogota cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 02 de Julio de 2009 bajo el No. 3,948 del libro respectivo,-----
consta que el señor LUIS ALBERTO PALACIOS ARAGON con CE No.319788, en su calidad de Representante Legal de GYNOPHARM S.A., manifesto que confiere poder general, amplio y suficiente a la Doctora ----- CAROLINA MARIA ROMERO CERON, identificada con cedula de ciudadanía numero 52.352.190, para que en nombre de la sociedad GYNOPHARM ----- S.A., promueva y defienda los intereses de la sociedad judicial y extrajudicialmente, en toda especie de gestiones y actuaciones ante las autooridades administrativas o jurisdiccionales en especial ---- para: a) Recibir notificaciones de cualesquiera tipo de actos ----- emanados de las autoridades administrativas o judiciales. b) ----- Presentar recursos por la via administrativa o judicial, renunciar a terminos, desistir, conciliar, transigir y modificar. c) Elevar peticiones y solicitar informacion a las autoridades ----- administrativas y jurisdiccionales. d) Presentar demandas ante las autoridades administrativas y judiciales.-----

C E R T I F I C A

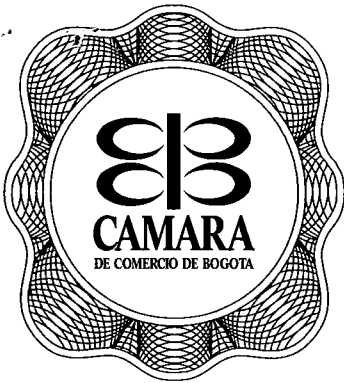
Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 31 de Marzo de 2010.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en

*** CONTINUA ***



01



* 9 8 8 4 7 2 4 1 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/11/11

HORA: 10:17:20

OPERACION: 031VV1111052

PAGINA: 7

Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles después de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.



ANEXO I



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 172 592**

⑤① Int. Cl.⁷: A61K 31/565, A61K 31/57

//(A61K 31/565, A61K 31:565

A61K 31:70, A61K 31:56)

(A61K 31/57, A61K 31:565

A61K 31:70, A61K 31:56)

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **95929024.8**

⑧⑥ Fecha de presentación: **27.07.1995**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 772 441**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.1997**

⑤④ Título: **Agente antagonista de progesterona y agente gestágeno para el tratamiento de la endometriosis y del liomioma uterino.**

③⑦ Prioridad: **27.07.1994 DE 44 26 601**

⑦③ Titular/es:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Mullerstrasse 170/178
13353 Berlin, DE

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI: **01.10.2002**

⑦② Inventor/es: **Stöckemann, Klaus y**
Chwalisz, Kristof

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente: **01.10.2002**

⑦④ Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 172 592 T3

DESCRIPCION

Agente antagonista de progesterona y agente gestágeno para el tratamiento de la endometriosis y del liomioma uterino.

El presente invento se refiere a la utilización de un producto de combinación a base de unidades de dosificación individuales de un agente antagonista competitivo de progesterona, y a unidades de dosificación individuales, previstas secuencialmente con respecto a aquéllas, de un compuesto con efecto gestágeno, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la endometriosis o del liomioma uterino.

Es sabido que los agentes antagonistas competitivos de progesterona (anti-gestágenos = AG's), tales como p. ej. el RU 486 (mifepristona; 11β -[4-N,N-dimetil-amino]-fenil]- 17β -hidroxi- 17α -propinil-4,9(10)-estradien-3-ona), están en situación de inhibir la ovulación en diferentes especies de animales y en mujeres [1] Uilenbroek J.T.H.J (1991): Hormone concentrations and ovulatory response in rats treated with antiprogestagens (Concentraciones de hormonas y respuesta ovulatoria en ratas tratadas con anti-progestágenos). *Journal of Endocrinology*, 129, 423-429; 2) Danforth R. y colaboradores (1989): Contraceptive Potential of RU 486 by ovulation inhibition: III. Preliminary Observations on once weekly administration (Potencial contraceptivo del RU 486 por inhibición de la ovulación: III. observaciones preliminares en el caso de una administración a razón de una vez por semana), *Contraception*, 40/2, 195-200; 3) Kekkonen R. y colaboradores (1990): Interference with ovulation by sequential treatment with the antiprogesterin RU 486 and synthetic progestin (Interferencia con la ovulación por tratamiento secuencial con la anti-progestina RU 486 y con progestina sintética). *Fertility and Sterility* 53/4, 747-750; 4) Ledger WL. y colaboradores (1992): Inhibition of ovulation by low dose mifepristone (Inhibición de la ovulación por mifepristona en baja dosis) (RU 486). *Human Reproduction*, 7/7, 945-950; 5) Nieman LK. y colaboradores (1987): The progesterone antagonist RU 486: A new potential new contraceptive agent (El agente antagonista de progesterona RU 486: Un nuevo agente anticonceptivo con nuevo potencial). *The New England Journal of Medicine*, 316/4, 187-199].

Asimismo, mediante los AG's se puede impedir la implantación de un huevo fecundado (inhibición de una implantación); [6]; Glassier A. y colaboradores (1992): Mifepristone (RU 486) compared with high dose estrogen and progesterone for emergency postcoital contraception (Mifepristona (RU 486) comparada con un estrógeno y progesterona en alta dosis para una contracepción de emergencia posterior al coito): *New England Journal of Medicine*, 8/15; 1041; 7) Puri CP. y colaboradores (1990): Effects of a progesterone antagonist, lioipristone, on induction of menstruation, inhibition of nidation, and termination of pregnancy in bonnet monkeys (Efectos sobre un agente antagonista de progesterona, lioipristona, sobre la inducción de la menstruación, la inhibición de la nidación y la terminación de un embarazo en monos con sombrero). *Biology of Reproduction*, 43, 437-443; 8) Ishwad PC y colaboradores (1993): Treatment with a progesterone antagonist ZK 98 299 delays endometrial development without blocking ovulation in bonnet monkeys (El tratamiento con un agente antagonista de progesterona ZK 98 299 retrasa el desarrollo del endometrio sin bloquear la ovulación en monos con sombrero). *Contraception*, 48, 57-70; 9) Batista MC. y colaboradores (1992). Delayed endometrial maturation induced by daily administration of the antiprogesterin RU 486: A potential new contraceptive strategy (Maduración retrasada del endometrio, inducida por la administración diaria de la antiprogesterina RU 486; una nueva estrategia contraceptiva potencial). *AM. J. Obstet. Gynecol.*, 167/1, 60-65].

Los AG's se deberían poder emplear como agentes anticonceptivos por causa de su efecto inhibidor de la ovulación [3), 4), 5)] o de la implantación [6), 7), 8), 9)]. La utilización de agentes antagonistas competitivos de progesterona en una dosis que no inhibe a la ovulación así como tampoco provoca abortos para la preparación de agentes anticonceptivos orales, se describe en la solicitud de patente internacional WO-A 93/23020.

Además, unos primeros estudios clínicos acerca de aplicaciones ginecológicas han mostrado que los AG's se pueden administrar para el tratamiento de la endometriosis y del liomioma uterino (mioma) [10] Kettel LM. y colaboradores (1991): Endocrine responses to long-term administration of the antiprogesterone RU 486 in patients with pelvic endometriosis (Respuestas endocrinas a la administración a largo plazo de la anti-progesterona RU 486 en pacientes con endometriosis pélvica). *Fertility and Sterility*, 56/3 402-407; 11) Kettel LM y colaboradores (1993): Long-term, low-dose RU 486 in the treatment of endometriosis (RU 486 en baja dosis a largo plazo en el tratamiento de la endometriosis). Congreso de la Sociedad de Investigación Ginecológica 1993, Resumen S-136; 12) Murphy AA y colaboradores (1993): Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterin RU 486 (Regresión del liomioma uterino como respuesta a la anti-progestina RU 486), *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76/2, 513-517].

ES 2 172 592 T3

Los hallazgos obtenidos a partir de estos estudios apuntan sin embargo también a que en el caso de un tratamiento crónico con AG's por todo el ciclo de menstruación, pero también en el caso del tratamiento con AG's durante determinadas fases del ciclo, debido a la supresión del efecto de la progesterona durante la fase luteal del ciclo, se puede llegar a un desplazamiento o una prolongación del ciclo con una falta de presentación de la hemorragia mensual (amenorrea) o con una menstruación debilitada [8], 9), 10)].

La hemorragia mensual significa sin embargo una protección natural para el endometrio. En el ciclo normal de menstruación se llega, en la fase folicular (fase de proliferación) bajo el efecto de estrógenos, a una proliferación del endometrio. A continuación de esto tiene lugar en la fase luteal (fase de secreción) una inhibición del crecimiento del endometrio, provocada por progesterona, con una transformación en un endometrio activo con secreción. Al final de esta fase se llega a la hemorragia mensual del endometrio, en la que se expulsan partes de este tejido.

No obstante, si durante un tratamiento con un agente antagonista competitivo de progesterona se bloquea totalmente el efecto de la progesterona sobre el endometrio en la fase luteal, entonces domina la influencia proliferativa de los estrógenos sobre el endometrio. Entonces, junto con la falta de presentación de la transformación en un endometrio secretor y de la hemorragia subsiguiente que está ausente con ello [10]) (inducción de una amenorrea) o de una hemorragia debilitada [8]) a causa del denominado "*unopposed estrogen effect*" (= efecto estrógeno no obstaculizado) se puede llegar a una estimulación permanente del endometrio [13a) Murphy AA y colaboradores (1993): Endometrial effect of a long-term, low-dose administration of RU 486 in cycling women (Efecto sobre el endometrio de una administración de RU 486 en baja dosis y a largo plazo en mujeres con el ciclo). Meeting of the Society of Gynecological Investigation (Congreso de la Sociedad de Investigación Ginecológica) 1993, resumen S-138; 13b) Murphy A.S., Kettel L.M., Morales A.J., Roberts V., Parmely T., Yen S.S.C. (1995) Endometrial effects of long-term, low-dose administration of RU 486 (Efectos sobre el endometrio de una administración en baja dosis a largo plazo de RU 486), Fertility Sterility. 63: 761-766].

Esto puede aumentar el riesgo de una hiperplasia del endometrio o la génesis de un carcinoma del endometrio [14) Galle PC y McRae MA (1992): Amenorrhea and chronic anovulation. Finding and addressing the underlying cause (Amenorrea y anovulación crónica. Descubrimiento y afrontamiento de la causa subyacente). Postrad. Med. 92/2, 255-260, 15) Johansson ED y colaboradores (1981): Unopposed endogenous estrogens and the incidence of cancer in female reproductive organs (Estrógenos endógenos no obstaculizados y la incidencia del cáncer en órganos reproductores femeninos). Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 101. 17-20].

A pesar del efecto inhibidor del crecimiento que presentan los agentes antagonistas de progesterona sobre el mioma [12]) y la endometriosis [11]) se puede llegar a una indeseada estimulación del epitelio en el endometrio [13]), causada posiblemente por el denominado "efecto estrógeno no obstaculizado". Esto podría constituir en ciertas circunstancias un riesgo para un tratamiento a largo plazo con agentes antagonistas de progesterona a solas (estimulación crónica → riesgo o génesis de un carcinoma del endometrio) o podría impedir un desarrollo de los preparados.

El invento se basa en la misión de poner a disposición un medicamento para las indicaciones señaladas, que no presente, o solamente presente en pequeño grado, los efectos colaterales indeseados que aparecen al someterse a un tratamiento continuo de estas enfermedades con agentes antagonistas competitivos de progesterona, tales como p.ej. amenorrea persistente, hiperplasia del endometrio, para que se garantice un tratamiento más eficiente y seguro así como un mejor control del ciclo, al igual que, en el caso de un tratamiento a largo plazo, se ejerza una función protectora sobre el endometrio.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante la utilización conforme al invento de un producto, que contiene, en combinación, en una unidad de envase, unidades de dosificación individuales de un agente antagonista competitivo de progesterona y unidades de dosificación individuales de un agente gestágeno, para la administración secuencial por vía oral de éstas, en que cada unidad de dosificación individual con un contenido en el agente antagonista competitivo de progesterona, contiene a éste en una cantidad no provocadora de abortos, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la endometriosis o del mioma uterino.

La dosificación del agente antagonista competitivo de progesterona puede estar situada en tal caso tanto en el intervalo inhibidor de la ovulación como también en el intervalo no inhibidor de la ovulación de este agente antagonista.

Mediante la administración secuencial de un agente gestágeno durante la pausa de tratamiento con

ES 2 172 592 T3

el agente antagonista competitivo de progesterona, el endometrio es transformado y convertido en un endometrio activo con secreción.

Si en el producto combinado el agente antagonista competitivo de progesterona se presenta en una
 5 dosis no inhibidora de la ovulación, este agente no interfiere con la ovulación. En el caso de utilizarse una dosificación no inhibidora de la ovulación, se evita por lo tanto un perjuicio para el ciclo ovarial. A continuación de la administración de un AG, mediante el agente gestágeno - correspondientemente al ciclo normal en la fase luteal - se prepara al endometrio para una hemorragia inducida por el agente antagonista de progesterona que pasa a administrarse de nuevo después de la administración de un agente
 10 gestágeno (véase el Esquema 1).

El agente antagonista de progesterona actúa de acuerdo con el presente invento inhibiendo el crecimiento, o bien por causa de la inhibición de la ovulación o - en el caso de su utilización en una dosificación no inhibidora de la ovulación - por efectos directos en el tejido diana (foco de endometriosis/mioma).
 15 Puesto que al someterse a un tratamiento con un agente antagonista competitivo de progesterona no se llega a una supresión total de los estrógenos, [los niveles son comparables con los que se presentan en la fase folicular central [10]], a continuación del tratamiento con el AG el endometrio es transformado mediante un agente gestágeno (correspondientemente al ciclo normal) y se prepara para una hemorragia correspondiente a la hemorragia natural de la regla, que es inducida por el tratamiento reiterado con el
 20 AG.

Se describe [en 5)] el hecho de que una hemorragia puede ser inducida por agentes antagonistas competitivos de progesterona. Asimismo, esto es posible en presencia de progesterona [16) Croxatto HB, Spitz IM, Salvatierra AM y Bardin CW (1985)]. The demonstration of the antiprogesterin effects of RU
 25 486 when administered to the human during hCG induced pseudopregnancy (La demostración de los efectos anti-progestínicos del RU 486 cuando se administra a un ser humano durante un pseudo-embarazo inducido por hCG [= gonadotropina coriónica humana]). En Baulieu EE. y Segal SJ (coordinadores de edición). The Antiprogesterin Steroid RU 486 and Human Fertility Control (El Esteroide Antiprogesterina RU 486 y Control de la Fertilidad Humana). Plenum Press, Nueva York, páginas 263-269]. Mediante el
 30 tratamiento secuencial con el agente gestágeno se garantiza un adecuado control del ciclo.

Con la composición propuesta se pueden evitar los indeseados efectos de una posible monoterapia con un agente antagonista competitivo de progesterona (amenorrea crónica y estimulación del endometrio). Mediante una pausa en el tratamiento con el agente antagonista competitivo de progesterona por 2 a
 35 12, preferiblemente 5-10 días, en la que se administra un agente gestágeno en una dosis eficaz durante 2 a 12, preferiblemente 5 a 10 días, el endometrio es preparado para una hemorragia (transformación en un tejido secretor). El tratamiento continuado subsiguiente con un agente antagonista competitivo de progesterona simula la disminución natural de la progesterona (bloqueo de la progesterona) y provoca una menstruación, en la que se expulsan partes del endometrio. Mediante la administración diaria regular
 40 de un agente gestágeno durante un determinado período de tiempo en una dosis eficaz, p.ej. cada 28 días (que es la duración de un ciclo sin tratamiento) o p.ej. a intervalos, que corresponden a 3 o también hasta 6 ciclos normales sin tratar, el endometrio es preparado para la inducción de una hemorragia por un agente antagonista competitivo de progesterona. Con ello se impide la manifestación de una amenorrea persistente o de una hiperplasia del endometrio causada por la ausente transformación del endometrio en
 45 la fase luteal, que puede generarse bajo un tratamiento crónico con un AG a solas, y con ello se garantiza un mejor control del ciclo. El endometrio es protegido mediante una inducción regular de la hemorragia (simulación de una hemorragia natural) con respecto de los efectos antes descritos.

En los Esquemas 1, 2 y 3 se representan a modo de ejemplos diferentes posibilidades de estructuración de la composición. El agente gestágeno, que pasa a administrarse secuencialmente con relación al agente antagonista competitivo de progesterona, está previsto en el producto que se ha de utilizar conforme al
 50 invento preferiblemente para su administración como muy pronto a partir del 15º día, y en particular a partir del 18º día, después de la primera administración del agente antagonista competitivo de progesterona. El número de las unidades de dosificación, que se han de administrar, del agente antagonista competitivo de progesterona, así como el número de las unidades de dosificación que contienen un agente
 55 gestágeno, que se han de administrar diariamente a continuación, se pueden escoger de tal manera que la hemorragia de menstruación provocada por la administración del agente gestágeno corresponda en el tiempo a la hemorragia de menstruación en un ciclo sin tratar (Esquema 1)).

El producto combinado que se ha de utilizar conforme al invento puede contener las unidades de dosificación del agente gestágeno, que se han de administrar secuencialmente con respecto al agente antagonista competitivo de progesterona, también dispuestas de tal manera que éstas sean previstas como

ES 2 172 592 T3

muy tarde después de una administración del agente antagonista de progesterona en 6 veces durante 28 días (que corresponde a la duración de 6 ciclos normales, sin tratar) (Esquema 3)).

Entre estos dos límites (agente antagonista competitivo de progesterona durante un período de tiempo de 15 días o de 6 veces durante 28 días) son posibles todos los casos imaginables, es decir p.ej. administración por 2 veces durante 28 días del agente antagonista competitivo de progesterona, y después administración del agente gestágeno. Como agentes antagonistas competitivos de progesterona de acuerdo con el presente invento, entran en consideración todos los compuestos que por sí mismos o como sus productos metabólicos bloquean el efecto de la progesterona en su receptor. Como representantes típicos se mencionarán aquí a título representativo:

- 11 β -((4-N,N-dimetil-amino)-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -propinil-4,9(10)-estradien-3-ona (RU-38486),
 11 β -((4-N,N-dimetil-amino)-fenil)-17 β -hidroxi-18-metil-17 α -propinil-4,9(10)-estradien-3-ona,
 11 β -((4-N,N-dimetil-amino)-fenil)-17 $\alpha\beta$ -hidroxi-17 α -propinil-D-homo-4,9(10),16-estratrien-3-ona.
 11 β -p-metoxifenil-17 β -hidroxi-17 α -etnil-4,9(10)-estradien-3-ona (Steroids 37 (1981), 361-382),
 11 β -(4-acetil-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-inil)-4,9(10)-estradien-3-ona (documento de solicitud de patente europea EP-A-0.190.759),
 los esteroides puenteados en 19,11 β tomados del documento EP-A-0.283.428,
 los 10 β -H-esteroides tomados del documento EP-A-0.404.283,
 11 β -[(4-dimetil-amino)-fenil]-17 α -hidroxi-17 β -(3-hidroxi-propil)-13 α -metil-4,9(10)-gonadien-3-ona (onapristón; documento EP-A-0.129.499);
 11 β ,19-(4-acetil-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-estradien-3-ona (documento EP-A-0.190.759);
 11 β ,19-(4-(ciano-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4-androsten-3-ona,
 11 β ,19-(4-(3-piridinil)-o-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4-androsten-3-ona
 (ambos tomados del documento de solicitud de patente internacional WO-A 93/23020),
 6 α ,11 β ,17 β -11-(4-dimetil-amino-fenil)-6-metil-4',5'-dihidro-espiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-ona;
 (11 β ,17 α)-11-(4-acetil-fenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-cola-4,9,20-trien-3-ona;
 7 β ,11 β ,17 β -11-(4-dimetil-amino-fenil)-7-metil-4',5'-dihidro-espiro[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furan]-3-ona
 (todos ellos tomados del documento de patente de los EE.UU. US-A 4.386.085).

Esta enumeración no es definitiva; también son apropiados otros agentes antagonistas competitivos de progesterona descritos en las publicaciones mencionadas así como los tomados de publicaciones que aquí no se mencionan. Para las finalidades del presente invento, los agentes antagonistas competitivos de progesterona se pueden aplicar por las vías local, tópica, enteral, transdérmica o parenteral.

Para la aplicación por vía oral preferida entran en consideración particularmente tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, suspensiones o soluciones, que se pueden preparar de modo usual con los aditivos y las sustancias de vehículo que son habituales en la galénica.

Para la administración por vía local o tópica entran en consideración por ejemplo supositorios vaginales, geles vaginales, implantados, anillos vaginales o sistemas transdérmicos, tales como emplastos cutáneos.

Una unidad de dosificación contiene aproximadamente de 0,01 a 100 mg de 11 β -[(4-dimetil-amino)fenil]-17 α -hidroxi-17 β -(3-hidroxi-propil)-13 α -metil-4,9(10)-gonadien-3-ona (onapristón), 0,01-100 mg de 11 β -((4-N,N-dimetil-amino)-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -propinil-4,9(10)-estradien-3-ona (RU 486) o

una cantidad biológicamente equivalente de otro agente antagonista competitivo de progesterona.

Si la aplicación de los agentes antagonistas competitivos de progesterona que se han de utilizar conforme al invento se efectúa mediante un implantado, un anillo vaginal o un sistema transdérmico, estos sistemas de aplicación deben estar estructurados de tal manera que la dosis del agente antagonista competitivo de progesterona, que se pone en libertad diariamente por ellos, esté situada en este intervalo de 0,01 a 100 mg de 11β -[(4-dimetil-amino)fenil]- 17α -hidroxi- 17β -(3-hidroxi-propil)- 13α -metil-4,9(10)-gonadien-3-ona o una dosis equivalente en cuanto al efecto de otro agente antagonista de progesterona.

Una administración en una sola vez debe significar también que en el caso de utilizarse un sistema de aplicación que pone en libertad en régimen continuo el agente antagonista competitivo de progesterona, se liberan 0,01 - 100 mg en cada caso por día.

El producto combinado que se ha de utilizar conforme al invento para la preparación del medicamento destinado al tratamiento de la endometriosis o del leiomioma uterino, prevé preferiblemente la aplicación de las unidades de dosificación individuales del agente antagonista competitivo de progesterona de modo diario, pero también puede estar prevista una aplicación cada dos días o cada tres días.

El producto combinado puede estar también constituido de tal manera que la aplicación de las unidades de dosificación individuales del agente antagonista competitivo de progesterona tenga que efectuarse desde cada 4 hasta cada 10 días.

Los intervalos de tiempo entre las administraciones de las unidades de dosificación individuales deben ser en tal caso preferiblemente constantes cada vez.

Por lo demás, el producto combinado puede prever una aplicación de las respectivas unidades de dosificación del agente antagonista competitivo de progesterona una vez por semana, cada vez el mismo día de la semana.

Mediante el ritmo de aplicación semanal, cada vez en el mismo día de la semana, se garantiza una elevada seguridad de ingestión.

Las cantidades de dosis equivalentes en cuanto al efecto de diferentes agentes antagonistas competitivos de progesterona se determinan en el ensayo en cuanto a un efecto gestágeno en conejos (supresión de la transformación del endometrio).

Como agentes gestágenos entran en consideración de acuerdo con el presente invento, todos los compuestos que por causa de su actividad gestágena son apropiados para su utilización en agentes anticonceptivos orales. Una exposición de tales compuestos se encuentra p.ej. en la cita de B. Runnebaum y colaboradores, "Female Contraception: Up-date and Trends" (Contracepción en mujeres: Puesta al día y tendencias), editorial Springer, Berlín, 1988, páginas 64 90, 109 121, 122 128 y 129 - 140.

Agentes gestágenos preferidos en el marco del presente invento son gestoden, progesterona, levonorgestrel, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, drospirenona (dihidroespironona), noretisterona, acetato de noretisterona, norgestimato, desogestrel o 3-ceto-desogestrel.

El agente gestágeno se presenta en el producto conforme al presente invento en una forma de dosificación apropiada para la aplicación por vía oral, concretamente en forma de una tableta, gragea, cápsula o píldora.

La formulación del agente gestágeno se efectúa en tal caso de un modo análogo a la preparación de agentes gestágenos para la contracepción hormonal mediando utilización de las sustancias coadyuvantes que son usuales para ello.

Una unidad de dosificación diaria del agente gestágeno contiene este compuesto en una dosis de 0,06 - 0,6 mg de levonorgestrel, 0,2 - 20 g de acetato de ciproterona, 0,03 - 3,0 mg de gestoden o 0,02 - 2,0 mg de desogestrel o una cantidad de otro agente gestágeno equivalente en su efecto a estas dosificaciones.

Para la determinación de las cantidades de dosis equivalentes en cuanto al efecto de diferentes agentes gestágenos se procede de acuerdo con métodos conocidos; particularidades más detalladas se encuentran por ejemplo en los dos artículos "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone" (Problemas del hallazgo de la dosis: hormonas sexuales): F. Neumann y colaboradores en "Arzneimittelforschung" (Drug Re-

ES 2 172 592 T3

search) 27, 2a, 296 - 318 (1977) así como "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption" (Desarrollos actuales en la contracepción hormonal); H. Kuhl en "Gynäkologe" 25: 231-240 (1992).

Ejemplos

5

Una vez por ciclo de 28 días por varios días del agente gestágeno

1)

10 /— 1° ciclo —/— 2° ciclo —/— 3° ciclo —/ etc.
 día: día: día:
 1-AG-21/22-P-28/1-AG-21/22-P-28/1-AG-21/22-P-28
 → hemorragia → hemorragia

15 2)

día: día: día:
 1-AG-23/24-P-28/1-AG-23/24-P-28/1-AG-23/24-P-28
 → hemorragia → hemorragia

20

Una vez después de tres ciclos (1 ciclo = 28 días) del agente gestágeno durante varios días

3)

25 /— 1° ciclo —/— 2° ciclo —/— 3° ciclo —/
 1-AG— 28/1— AG— 28/1— AG— 28/1—P—
 10/11—AG—28 etc.
 → hemorragia

30 AG representa "agente antagonista competitivo de progesterona" y P representa "gestágeno".

35

40

45

50

55

60

ES 2 172 592 T3

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un producto que contiene en combinación unidades de dosificación individuales de un agente antagonista competitivo de progesterona y unidades de dosificación individuales de un agente gestágeno para su administración secuencial por vía oral, en que cada unidad de dosificación individual con un contenido en el agente antagonista competitivo de progesterona, contiene a éste en una cantidad que no provoca abortos, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la endometriosis o del leiomioma uterino.
2. Utilización de un producto según la reivindicación 1, en el que cada unidad de dosificación individual con un contenido en el agente antagonista competitivo de progesterona está prevista para la aplicación desde una vez por día hasta una vez por semana.
3. Utilización de un producto según la reivindicación 2, en el que las unidades de dosificación del agente antagonista competitivo de progesterona están previstas para la aplicación una vez por día.
4. Utilización de un producto según la reivindicación 2, en el que las unidades de dosificación del agente antagonista competitivo de progesterona están previstas para la aplicación una vez por semana.
5. Utilización de un producto según la reivindicación 1, en el que las unidades de dosificación del agente gestágeno están previstas para la aplicación diaria en días consecutivos.
6. Utilización de un producto según la reivindicación 5, en el que están contenidas de 2 a 12 unidades de dosificación del agente gestágeno.
7. Utilización de un producto según la reivindicación 6, en el que las unidades de dosificación del agente gestágeno están contenidas secuencialmente a partir del día 15° o un día más tarde después de la primera unidad de dosificación prevista del agente antagonista competitivo de progesterona.
8. Utilización de un producto según la reivindicación 6, en el que las unidades de dosificación del agente gestágeno están contenidas secuencialmente a partir del día 18° o un día más tarde después de la primera unidad de dosificación prevista del agente antagonista competitivo de progesterona.
9. Utilización de un producto según la reivindicación 6, en el que las unidades de dosificación del agente gestágeno están contenidas a partir del día 21° ó 22°.
10. Utilización de acuerdo con una de las procedentes reivindicaciones, en el que las unidades de dosificación con un contenido en el agente antagonista competitivo de progesterona, contienen por lo menos un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende
 - 11 β -((4-N,N-dimetil-amino)-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -propinil-4,9(10)-estradien-3-ona (RU-38486),
 - 11 β -((4-N,N-dimetil-amino)-fenil)-17 β -hidroxi-18-metil-17 α -propinil-4,9(10)-estradien-3-ona,
 - 11 β -((4-N,N-dimetil-amino)-fenil)-17 $\alpha\beta$ -hidroxi-17 α -propinil-D-homo-4,9(10),16-estratrien-3-ona.
 - 11 β -p-metoxifenil-17 β -hidroxi-17 α -etnil-4,9(10)-estradien-3-ona,
 - 11 β -(4-acetil-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(prop-1-enil)-4,9(10)-estradien-3-ona,
 - 11 β -[(4-dimetil-amino)fenil]-17 α -hidroxi-17 β -(3-hidroxi-propil)-13 α -metil-4,9(10)-gonadien-3-ona,
 - 11 β ,19-(4-acetil-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4,9(10)-estradien-3-ona,
 - 11 β ,19-(4-(ciano-fenil)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4-androsten-3-ona,
 - 11 β ,19-(4-(3-piridinil)-o-fenilen)-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prop-1(Z)-enil)-4-androsten-3-ona,
 - 6 α ,11 β ,17 β)-11-(4-dimetil-amino-fenil)-6-metil-4',5'-dihidro-espiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-ona;
 - (11 β ,17 α)-11-(4-acetil-fenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-cola-4,9,20-trien-3-ona;

7 β ,11 β ,17 β)-11-(4-dimetil-amino-fenil)-7-metil-4',5'-dihidro-espiro[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furan]-3-ona.

11. Utilización de un producto según una de las reivindicaciones precedentes, en el que en cada unidad de dosificación individual que contiene el agente antagonista competitivo de progesterona, éste está contenido en una cantidad de 0,01 a 100 mg de 11 β -[(4-dimetil-amino)-fenil]-17 α -hidroxi-17 β -(3-hidroxi-propil)-13 α -metil -4,9(10)-gonadien-3-ona (onapristón), 0,01 - 100 mg de 11 β -((4-N,N-dimetil-amino)fenil)-17 β -hidroxi-17 α -propinil -4,9(10)-estradien-3-ona (RU 486) o una cantidad biológicamente equivalente de otro agente antagonista competitivo de progesterona.

12. Utilización de un producto según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las unidades de dosificación con un contenido del agente gestágeno contienen por lo menos un compuesto seleccionado entre el compuesto que comprende gestoden, progesterona, levonorgestrel, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, drospirenona (dihidroespironona), noretisterona, acetato de noretisterona, norgestimato, desogestrel, 3-ceto-desogestrel u otro agente gestágeno artificial o natural.

13. Utilización de un producto según una de las precedentes reivindicaciones, en el que en cada unidad de dosificación individual, que contiene el agente gestágeno, éste está contenido en una cantidad de 0,06-6,0 mg de levonorgestrel, 0,2 - 20 mg de acetato de ciproterona, 0,03 - 3,0 mg de gestoden o 0,02 - 2,0 mg de desogestrel, o una cantidad equivalente en cuanto al efecto de otro agente gestágeno.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

ANEXO II



US006569845B1

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

(10) **Patent No.:** **US 6,569,845 B1**
(45) **Date of Patent:** **May 27, 2003**

(54) **NEOVASCULARIZATION INHIBITOR
CONTAINING DIENOGEST AS THE ACTIVE
INGREDIENT**

(75) Inventors: **Yoshihiro Futamura**, Kanagawa (JP);
Masaki Nakamura, Tokyo (JP)

(73) Assignee: **Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.**,
Tokyo (JP)

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

(21) Appl. No.: **09/582,428**

(22) PCT Filed: **Dec. 25, 1998**

(86) PCT No.: **PCT/JP98/05944**

§ 371 (c)(1),

(2), (4) Date: **Jun. 26, 2000**

(87) PCT Pub. No.: **WO99/33856**

PCT Pub. Date: **Jul. 8, 1999**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Dec. 26, 1997 (JP) 9-369540

(51) **Int. Cl.⁷** **A61K 31/56**

(52) **U.S. Cl.** **514/178; 514/179**

(58) **Field of Search** **514/179, 181**

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,652,231 A * 7/1997 Shibutani et al.
5,693,629 A 12/1997 Hibino et al.
6,242,481 B1 * 6/2001 Udagawa et al. 514/468

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

DE 43 21 957 * 12/1995
EP 0 654 267 A1 5/1995
WO 9526974 10/1995

OTHER PUBLICATIONS

Shubert et al., *Natural Products Chemistry*, 1984, Elsevier
Science Publishers eds., 1985, pp. 143–158.
English Language Abstract of JP07188026A.
Katsuki et al., *Cancer*, 79, pp. 169–176 (1997).
Folkman et al., *Science*, 235, pp. 442–447 (1987).
Sugino et al., *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 45(2), pp.
421–423 (1997).
Yamamoto et al., *International Journal of Cancer*, 56, pp.
393–399 (1994).
Jikihara et al., *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,
167(1), pp. 207–211 (1992).
Crum et al., *Science*, 230, pp. 1375–1378 (1985).
Hori et al., *British Journal of Pharmacology*, 118, pp.
1584–1591 (1996).
Hoffman et al., *Exp. Clin. Endocrinol.* (1983), 81(2),
146–157.*
Nakamura et al., *European J. of Pharm.*, vol. 386, pp. 33–40,
1999.*

* cited by examiner

Primary Examiner—Barbara P. Badio

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Birch, Stewart, Kolasch &
Birch, LLP

(57) **ABSTRACT**

A suppressing agent of angiogenesis that contains dienogest
or a solvate thereof as the effective ingredient, and a
prophylactic and/or therapeutic agent of angiogenic
diseases, utilizing a novel action of dienogest.

5 Claims, 2 Drawing Sheets

$p < 0.001^a$

$p < 0.001^b$

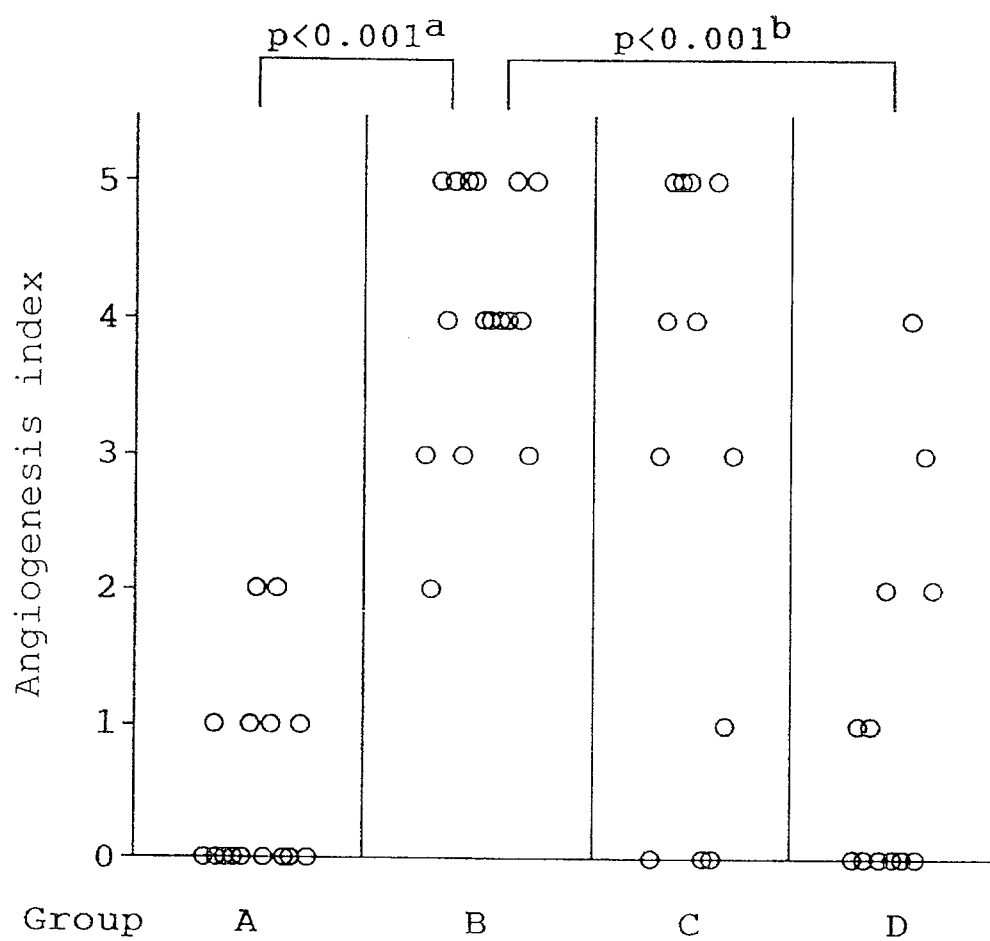
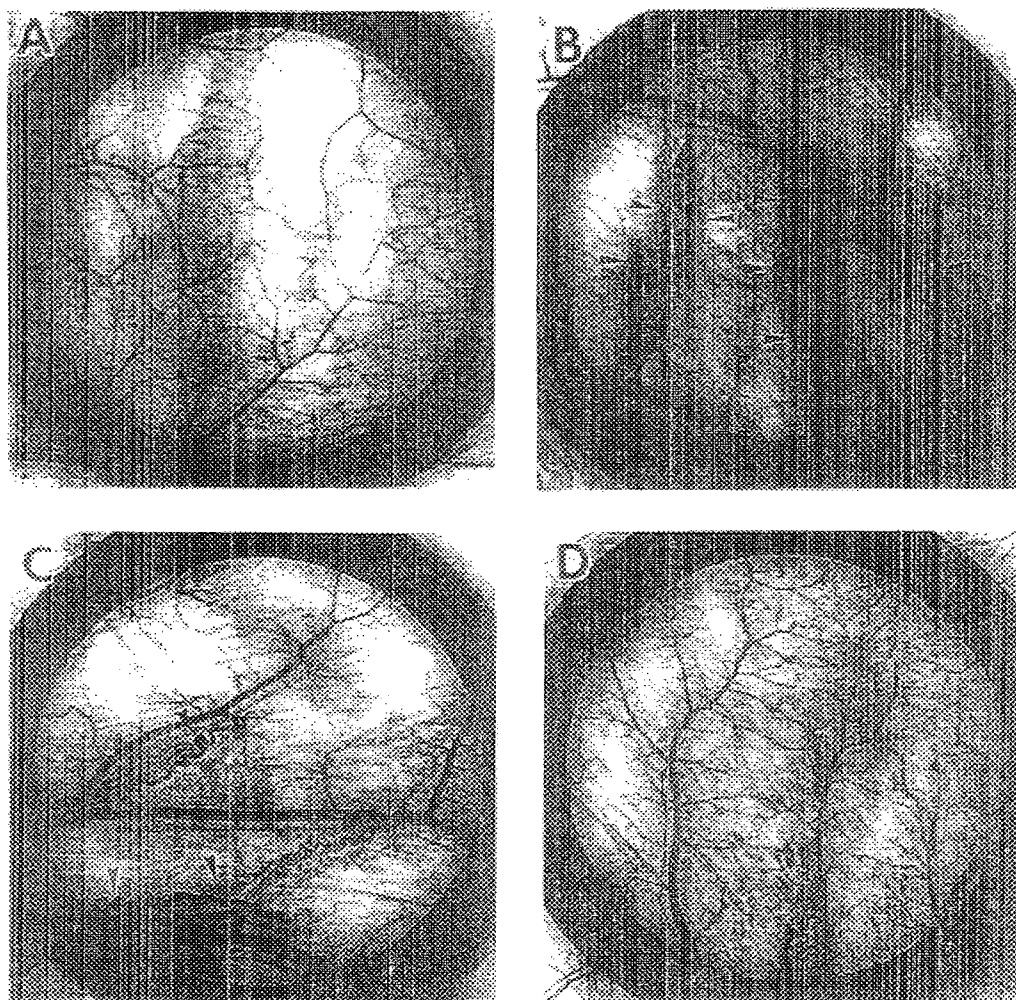


FIG. 2



US 6,569,845 B1

1

NEOVASCULARIZATION INHIBITOR CONTAINING DIENOGEST AS THE ACTIVE INGREDIENT

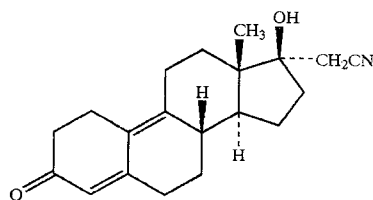
This application is the national phase under 35 U.S.C. §371 of PCT International Application No. PCT/JP98/05944 which has an International filing date of Dec. 25, 1998, which designated the United States of America.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to a suppressing agent of angiogenesis, wherein the agent contains dienogest as the effective ingredient.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Dienogest is the International Nonproprietary Name (INN) of a known compound with the following structure (17 α -cyanomethyl-17 β -hydroxy-estra-4, 9(10)-dien-3-one) represented by the following formula (1).



The properties of the compound and a method for synthesizing the compound are generally described by Shubert, et al., *Natural Products Chemistry* 1984, Elsevier Science Publishers eds., 1985, pp. 143-158.

Dienogest has been known to have progestational activity. In Germany, a combined drug of dienogest with ethinylestradiol has been introduced as an oral contraceptive into market. Additionally, the clinical development of dienogest as a therapeutic agent of endometriosis is ongoing (Kohler et al., *Archives of Gynecology and Obstetrics*, Vol. 254, pp. 594-595, 1993), and experimental reports have been issued to demonstrate the carcinostatic action of dienogest on uterine cancer and breast cancer (Katsuki et al., *Japanese Patent Laid-open No. Hei 7-188026*; Katsuki, et al., *Cancer*, Vol. 79, pp. 169-176, 1997). However, no report has been published yet to tell that dienogest has an action to suppress angiogenesis.

Angiogenesis is involved in normal physiological phases in humans and animals, such as embryo development and ovulation or placenta formation due to the female sex cycle and is also responsible for wound healing and the repair process of inflammation. Furthermore, it has been known that angiogenesis is also involved in many of pathologic conditions caused by rapid growth and proliferation of capillary vessel, leading to severe damage on tissues. The diseases caused by such pathologic increase of capillary vessel is called as so-called angiogenic diseases (Folkman et al., *Science*, Vol. 235, pp. 442-447, 1987). As the angiogenic diseases, the following diseases have been known; intraocular angiogenic diseases (intraocular angiogenic disease) (Ishibashi, T. "What is intraocular angiogenesis?" ed. Ishibashi, T. *Intraocular Angiogenic Diseases*, p. 2, Medical View Co., Tokyo, 1994) including diabetic retinopathy, occlusion of retinal vein, premature retinopathy, age-related macular degeneration, neovascular glaucoma, Eales's disease or terior lens fibroplasia, angiogenesis following cornea

2

transplantation, glaucoma and trachoma and the like in the field of ophthalmology; psoriasis and pyogenic granuloma and the like in the field of dermatology; angioma and fibrous angioma and the like in the field of pediatrics; hypertrophic scar and proud flesh and the like in the field of surgery; rheumatic arthritis and edema sclerosis and the like in the field of internal medicine; and arteriosclerosis and myocardial infarction and the like in the field of cardiac diseases. It has additionally been known well that angiogenesis is involved in the onset and progress of tumor which generally is not called as angiogenic disease. The diseases accompanied by such abnormal angiogenic escalation have been treated in various manners, but all the diseases are refractory diseases. Therefore, a useful compound as a prophylactic or therapeutic agent thereof has been demanded.

As the substance with an activity to suppress angiogenesis, the following substances have been known; sulfated polysaccharides, platelet factor-4 (PF-4), pentosan polysulfate, TNP-470 (fumagillin derivative), irsogladine, minocycline and the like. However, their actions on the suppression of angiogenesis are not sufficient. Suppressing agents of angiogenesis are reasonable therapeutic agents of diseases accompanied by abnormality in angiogenesis. Hence, the development of a better suppressing agent of angiogenesis has been desired.

It has already been known that medroxyprogesterone acetate (abbreviated as "MPA" hereinafter) has an action to suppress angiogenesis. However, the angiogenesis suppressing action of MPA is not satisfactory. It is doubtful whether or not routine clinical dose thereof can exert the effect. At a high dose, MPA induces serious side effects due to the hormone actions as well as thrombosis. It has also been reported that FMPA (9-fluoromedroxyprogesterone acetate) has an action of inhibiting angiogenesis (Sugino et al., *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 45, No.2, pp. 421-423, 1997; Hibino et al., *WO95/26974*). It is found that the compound free of any hormone action is a stronger suppressing agent of angiogenesis than MPA. Nevertheless, the compound has not yet reached the stage of clinical development.

The angiogenesis suppressing action of MPA is believed not to be derived from progestin action (Yamamoto et al., *International Journal of Cancer*, Vol. 56, pp. 393-399, 1994; JIKIHARA et al., *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol. 167, No.1, pp. 207-211, 1992).

It has been reported that the FMPA described above is free of any hormone action and that progesterone does not have any activity on angiogenic suppression in a rabbit cornea assay system (Yamamoto, supra.). From structural standpoint, MPA and FMPA have a pregnane skeleton, so they are different from dienogest with an estrane skeleton.

Those capable of exerting angiogenic suppressing actions in the presence of heparin and with no activity of glucocorticoid or mineral corticoid are known as so-called angiostatic steroids (Crum et al., *Science*, Vol. 230, pp. 1375-1378, 1985). However, progesterone does not exert any action on angiogenic suppression although the steroid does not have any activity of glucocorticoid or mineral corticoid. On contrast, hydrocortisone as one of glucocorticoids exerts an angiogenesis suppressing action in the absence of heparin (HORI et al., *British Journal of Pharmacology*, Vol. 118, pp. 1584-1591, 1996). In addition to what has been described insofar, the structural specificity of such angiostatic steroids has not yet been elucidated. Accordingly, the concept thereof is not evident.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

In such circumstances, the development of a highly effective prophylactic or therapeutic agent of diseases accompa-

3

nied by abnormal angiogenic escalation has been demanded, which agent can be administered with less side effects for a prolonged term.

In intraocular angiogenic diseases, diabetic retinopathy, and particularly proliferative retinopathy rapidly cause the elimination of vision, characterized in that the diseases initially start in angiogenic symptoms on retina, and then, fibrous tissues are formed therearound and the grown fibrous tissues shrink with cicatrix, which causes retinal detachment and vitreous bleeding due to the transection of retinal vessel. Age-related macular degeneration is the disease of which the incidence is the highest in the diseases that cause choroidal angiogenesis, and the therapy by photocoagulation is only established at present. However, there is a possibility that the therapy itself impairs vision. Therefore, an ideal therapeutic method has been desired. If left to stand, malignant tumor proliferates in a host as long as the host is viable, and the proliferation makes an invasive proliferation pattern, with almost no exception. Without any treatment, the tumor then turns metastatic and finally kills the host to death. Rheumatic arthritis causes inflammation of synovial membrane at an early stage, but at its advanced stage, the disease damages cartilage and bone, while the disease deforms and dislocates joints, leading to the loss of flexibility because of the osseous rigidity. Arteriosclerosis is divided as the following three conditions; atherosclerosis, minimal arteriosclerosis and Moncheberg's type arteriosclerosis. Essentially, the disease encompasses clinically pathologic conditions with the etiology in arterial stenosis, occlusion or dilation and puncture, which are caused by arteriosclerosis. Atherosclerosis with the highest clinical incidence is observed in elastic-type arteries of broad type and muscular-type arteries of medium type, with the principal lesion lying in the intima, and the lesion then progresses into fatty stripe, fibrous erythema and complex lesions. At the most advanced stage of the complex lesion, ulcer formation, calcium deposition, bleeding and thrombus formation are observed. The present invention can overcome at least one of the symptoms described above.

The present inventors have made investigations to solve the problems. The inventors have found that dienogest unexpectedly has a strong action to suppress angiogenesis. The action is so strong that the agent might be applicable to the therapeutic treatment of diseases with abnormal angiogenic escalation as well as solid carcinoma. Additionally, the inventors have found that dienogest can exert the strong activity even if used singly, with no use of any agent in combination with the drug. Thus, the present invention has been achieved.

A first aspect of the present invention is a suppressing agent of angiogenesis, wherein the agent contains dienogest or a solvate thereof as the effective ingredient.

A second aspect of the present invention is a prophylactic and/or therapeutic agent of angiogenic diseases, wherein the agent contains dienogest or a solvate thereof as the effective ingredient.

A third aspect of the present invention is a prophylactic and/or therapeutic agent of angiogenic diseases, wherein the agent contains dienogest or a solvate thereof as the effective ingredient, particularly a prophylactic and/or therapeutic agent of intraocular angiogenic diseases, rheumatic arthritis, and arteriosclerosis.

A fourth aspect of the present invention is a prophylactic and/or therapeutic agent of sex hormone-non-dependent tumor, wherein the agent contains dienogest or a solvate thereof as the effective ingredient.

4

A fifth aspect of the present invention is a prophylactic and/or therapeutic agent of diseases accompanied by abnormal angiogenic escalation, wherein the agent contains dienogest or a solvate thereof as the effective ingredient, particularly a prophylactic and/or therapeutic agent of intraocular angiogenic diseases, rheumatic arthritis, and arteriosclerosis.

A sixth aspect of the present invention is a prophylactic and/or therapeutic agent of diseases accompanied by abnormal angiogenic escalation, wherein the agent contains dienogest or a solvate thereof as the effective ingredient, particularly a prophylactic and/or therapeutic agent of sex hormone-non-dependent tumor.

A seventh aspect of the present invention is a prophylactic and/or therapeutic agent of intraocular angiogenic diseases, rheumatic arthritis, and arteriosclerosis, wherein the agent contains dienogest or a solvate thereof as the effective ingredient.

An eighth aspect of the present invention is a suppressing agent of angiogenesis, wherein the agent contains dienogest or a solvate thereof as the effective ingredient and the agent is useful as a chemical reagent.

A ninth aspect of the present invention is the suppressing agent of angiogenesis to be used in combination with other compounds.

Each of the first to ninth aspects of the present invention mentioned above also includes a prophylactic and/or therapeutic method of each disease by a pharmaceutical composition that contains dienogest or a solvate thereof as the effective ingredient, as well as a use of dienogest or a solvate thereof in the production of an prophylactic and/or therapeutic agent of each disease.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

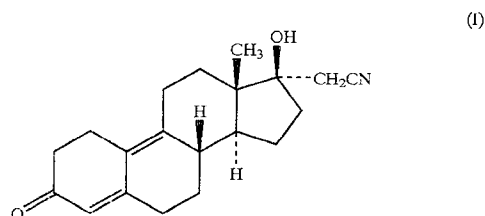
FIG. 1 is a graphs depicting the results of the Experimental Example 2 with indices.

FIG. 2 is a schematic view depicting the images of the chambers under a stereoscopic microscope. A, B, C and D express the results of groups A, B, C and D, in this order.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

The present invention will now be described in detail below.

The dienogest as the effective ingredient of the suppressing agent of angiogenesis of the present invention is a compound with the structure represented by the formula (I), and can form a solvate with pharmaceutically acceptable various solvents such as water, ethanol, glycerol and acetic acid.



Dienogest has an angiogenesis suppressing action. Thus, the agent of the present invention is a prophylactic and/or therapeutic agent of diseases accompanied by abnormal angiogenic escalation, wherein the agent contains dienogest

or a solvate thereof as the effective ingredient. The diseases with abnormal angiogenic escalation herein mean so-called angiogenic diseases and tumor, as mentioned insofar.

Specific examples of pathologic conditions of angiogenic diseases for which the agent is used as a prophylactic or therapeutic agent include intraocular angiogenic diseases, psoriasis, pyogenic granuloma, angioma, fibrous angioma, hypertrophic scar, proud flesh, rheumatic arthritis, edema sclerosis, arteriosclerosis and myocardial infarction, preferably including diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, rheumatic arthritis, and arteriosclerosis. Alternatively, the agent can be used as a prophylactic or therapeutic agent of various types of tumor.

Diabetic retinopathy, particularly proliferation-type retinopathy, is illustrated. The disease rapidly causes the elimination of vision, characterized in that the disease initially starts in angiogenic symptoms on retina, and then, fibrous tissues are formed therearound and the grown fibrous tissues shrink with cicatrix, which causes retinal detachment and vitreous bleeding due to the transection of retinal vessel. The agent of the present invention can prevent or therapeutically treat these various symptoms; more specifically, the agent can ameliorate the symptoms or can prevent the exacerbation of the symptoms.

Age-related macular degeneration is the disease characterized by choroidal angiogenesis caused by environmental change of pigment epitheliocyte-Bruch membrane-choroid that accompanies macular change with age, and proliferative change thereof. Age-related macular degeneration causes bleeding and exudative change under retina and pigment epithelium, which are accompanied by detachment of pigment epithelium and serous retinal detachment, and is a disease in which the visual prognosis is undesirable. The agent of the present invention is effective for preventing or therapeutically treating, or more specifically ameliorating or preventing the exacerbation of these various symptoms.

Tumor is broadly grouped as benign tumor and malignant tumor. Malignant tumor is generally grouped in two types; epidermal malignant tumor and non-epidermal malignant tumor. The former is defined as cancer (or carcinoma); and the latter is defined as sarcoma. If left to stand, malignant tumor proliferates in a host as long as the host is viable, and the proliferation makes an invasive proliferation pattern, with almost no exception. Without any treatment, most of the tumor then turns metastatic. The suppressing agent of angiogenesis of the present invention can prevent the invasion of nutrient vessel or can suppress vascular metastasis, so that the tumor is degenerated or the metastasis is prevented. Thus, the agent can work as an anti-tumor agent or an agent to suppress the metastasis of tumor. On the basis of the sensitivity to sex steroids (estrogen and progesterone), malignant tumor is also divided as sex hormone-dependent tumor and sex hormone-non-dependent tumor. Sex hormone-dependent tumor means a type of tumor with sensitivity to sex hormone, among tumors generated in gynecological genital organs, such as uterine cancer, breast cancer, ovarian cancer and endometrial cancer, and prostate cancer and thyroid cancer. Sex hormone-non-dependent tumor means a type of tumor never belonging to the sex hormone-dependent tumor, specifically including cancers except genital cancer, such as stomach cancer, lung cancer, esophageal cancer, brain cancer, pancreatic cancer and cancers in the field of ophthalmology, and uterine cancer, breast cancer, ovarian cancer and endometrial cancer, these cancers having no sensitive properties to sex hormone, among cancers in the field of gynecology. Examples of sex hormone-non-dependent tumor include Kaposi's sarcoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, lymphangiosarcoma and the like.

On contrast, benign tumor stops its growth when the tumor reaches a given size, and most of tumor does not exert invasive proliferation or does not cause metastasis. Benign tumor includes osteoma, fibroma, angioma, and myoma. Benign tumor is also divided, depending on whether or not the tumor contains any sex hormone receptor, more specifically, depending on the sex hormone sensitivity. Sex hormone-dependent tumor includes for example endometriosis, uterine leiomyoma, adenomyosis uteri, endometrial hyperplasia, and endometrial polyp; sex hormone-non-dependent tumor includes endometrial polyp and endometrial hyperplasia with no sex hormone receptor observed therein; and hyperplastic polyp observed in stomach, intestine and lung etc. The agent of the present invention is effective for a prophylactic or therapeutic treatment of these various symptoms, more specifically for ameliorating the symptoms or preventing the exacerbation of the symptoms.

The etiology of the onset of rheumatic arthritis is not evident, but attention has been drawn toward multiple-factor genetic predisposition, particularly toward the relation with HLA-D4, and viral infection. The disease causes inflammation of synovial membrane at an early stage, but at its advanced stage, the disease damages cartilage and bone, while the disease deforms and dislocates joints, leading to the loss of flexibility because of the osseous rigidity. Systemic symptoms include various symptoms such as anemia, slight fever, morning stiffness, systemic malaise, ready fatigue, body weight decrease, lymphatic nodule enlargement, and hypodermic nodule. Pathophysiologically, angiogenesis into synovial membrane is observed. The agent of the present invention can effectively prevent or treat these various symptoms. More specifically, the agent can effectively ameliorate the symptoms or prevent the exacerbation of the symptoms.

Arteriosclerosis is divided as the following three conditions; atherosclerosis, minimal arteriosclerosis and Monchberg's type arteriosclerosis. Essentially, the disease includes clinical pathologic conditions with the etiology in arterial stenosis, occlusion or dilation and puncture, which are caused by arteriosclerosis. Atherosclerosis at the highest clinical incidence is observed in elastic arteries of broad type and muscular type arteries of medium type, with the principal lesion lying in the intima, and the lesion then progressively has fatty stripe, fibrous erythema and complex lesions. Generally, the lesion starts in twenties in abdominal aorta and progresses into chest aorta and common iliac artery, and then further progresses into coronal artery, kidney artery and mesenteric artery. At the most advanced stage of the complex lesion, ulcer formation, calcium deposition, bleeding and thrombus formation are observed. Pultaceous sclerosis of aorta forms aortic aneurysm and aortic dissecting aneurysm; pultaceous sclerosis of coronary artery mainly causes the stenosis or occlusion of the inner lumen, eventually triggering the onset of ischemic cardiac diseases. Pultaceous tumor causes stenosis at a higher level or thrombotic occlusion in cerebral artery, so that cerebral stenosis occurs clinically. Subjective symptoms of cerebral arteriosclerosis include headache, dizziness, numbness, talking disorders and the like; those of coronary arteriosclerosis include anterior chest pain and stroke, anterior chest pressure, tachypnea, and the like; those of kidney arteriosclerosis include waist pain and symptoms from hypertension, but those occur rarely; those of aorta arteriosclerosis include pain, abdominal enlargement, pulsation and the like. The agent of the present invention can effectively prevent or therapeutically treat these various symptoms.

toms; more specifically, the agent can effectively ameliorate the symptoms or prevent the exacerbation thereof. For the agent of the present invention, preferably, indications for which the efficacy of dienogest is known should be omitted. Some of the known indications of dienogest may be derived from the combination of action mechanism and angiogenesis. The present invention is not subjected to them, but the present invention is a novel therapeutic agent of diseases to which dienogest has never been indicated and for which angiogenic suppression is believed to be effective.

In addition to the use of the present agent as a therapeutic agent after the onset, the agent may be administered to an individual with enhanced activities of risk factors of individual diseases, in a prophylactic manner, prior to the onset of the diseases. For diabetic retinopathy, more specifically, the agent may satisfactorily be administered in a prophylactic manner to a patient with a diabetic history and a patient diagnosed as simple retinopathy or pre-proliferation-type retinopathy. For cancer, the agent may be administered to prevent cancer metastasis and recurrent cancer. For age-related macular degeneration, the agent may be administered in a prophylactic manner to a patient in which an inflammatory change similar to the initial pathology of arteriosclerosis such as macrophage infiltration could be confirmed. For rheumatic arthritis, the agent can be administered in a prophylactic manner to a patient who is observed to have the onset of symptoms such as morning stiffness, swelling of joints of hands and fingers, swelling of symmetric joints, and hypodermic nodules. For arteriosclerosis, the agent may be administered in a prophylactic fashion to a patient with hyperlipemia, hypertension, and diabetes mellitus, or individuals with risk factors such as smoking and drinking as daily life habits.

As a reagent, the agent may be used at tests and laboratory tests. More specifically, the agent of the present invention is useful as a method for determining whether or not a specific disease is present or a certain substance is present in body fluids, tissues or excretes, by detecting the action of the reagent on angiogenic suppression in a subjective system.

The effects of the suppressing agent of angiogenesis of the present invention are now specifically described in the following examples.

EXPERIMENTAL EXAMPLE 1

Suppressing Action of Angiogenesis According to CAM (Chick Embryo Chorioallantoic Membrane) Assay

According to the method by Hayashi, et al. (Mechanism of Angiogenesis and Diseases, Medical Journal, pp. 255-266, 1996), the suppressing action of angiogenesis was tested by the CAM assay using chorioallantoic membrane of chick fertilized egg. More specifically, a hole was opened through a chick fertilized egg incubated in an incubator at 37° C. for 4 or 5 days, and then, a silicone ring of an outer diameter of 5 mm and an inner diameter of 3 mm was gently placed on the center of the chorioallantoic membrane, followed by placement of an EV (ethylene-vinyl acetate copolymer) pellet containing dienogest or MPA inside the ring. A chorioallantoic membrane on which an EV pellet with no sample was placed was used as a control group. After incubation at 37° C. for 2 days, a fat emulsion preparation was injected into each chorioallantoic membrane, so as to get a clear view of the vascular network on the chorioallantoic membrane, for subsequent observation. Formation of a non-vascular region of a diameter of 3

mm or more on the chorioallantoic membrane was defined as positive suppressing action on angiogenesis. The results are shown in Table 1.

TABLE 1

Dose ($\mu\text{g}/\text{egg}$)	Number of chorioallantoic membranes	Number ^a of chorioallantoic membrane with non-vascular region	P value ^b
0 <Dienogest>	55	0(0)	
0.01	15	2(13.3)	<0.05
0.1	17	4(23.5)	<0.005
1	27	13(48.1)	<0.001
10	24	13(54.2)	<0.001
100	24	20(83.3)	<0.001
1000	24	22(91.7)	<0.001
<MPA>			
100	8	4(50.0)	<0.001

a: frequency in % of the occurrence of non-vascular region, in parenthesis.

b: Data of suppressing action on angiogenesis is statistically tested by the Fisher's accurate probability test.

The results in Table 1 demonstrate that compared with the control group, dienogest at a dose of 0.01 $\mu\text{g}/\text{egg}$ or more significantly increased the number of chorioallantoic membranes with non-vascular region, in a dose-dependent manner, as examined by the CAM method. In the control group, non-vascular region was not observed on the vascular network on the chorioallantoic membrane; but in the dienogest group at 1 $\mu\text{g}/\text{egg}$, non-vascular region was observed. The number of chorioallantoic membranes with non-vascular region was significantly increased at 100 $\mu\text{g}/\text{egg}$ MPA treatment, compared with the number of the control group. The results indicate that dienogest has an efficacy of 10- to 100-fold that of MPA in terms of the suppressing action on angiogenesis.

EXPERIMENTAL EXAMPLE 2

Suppressing Action of Angiogenesis by Murine Dorsal Air Sac Assay

According to the method by Iwabana et al. (Cancer Invasion & Metastatic Research Manual, Kinpodo, pp. 172-176, 1995), suppressing action of angiogenesis was tested by the murine dorsal skin method. S-180 tumor cell (murine derived sarcoma) suspended in phosphate buffered saline (PBS) was injected into a Millipore chamber, and the injection opening was closed with a nylon stopper. With an injection syringe, air (10 ml) was injected into the dorsal skin of a mouse anesthetized with Nembutal, to prepare an airsak, into which the Millipore chamber was transplanted. Animals were preliminarily divided into 4 groups; a Millipore chamber injected with PBS instead of S-180 tumor cells was transplanted into animals of a non-treatment control group (group A), which were then orally given 0.5% CMC carboxymethyl cellulose sodium (0.5% CMC, Wako Pure Chemical Industries, Co.) for 5 days. For evaluation of the pharmaceutical effects, a solvent control group (group B) was orally given 0.5% CMC for 5 days; group C and group D were orally given a dienogest suspension in 0.5% CMC, at a dose of 0.1 mg/kg/day and a dose of 1 mg/kg/day, respectively, for 5 days continuously, starting from the transplantation date. The suspension was prepared by means of ultrasonication. On day following the final dosing day, the skin at the site where these chambers were transplanted was

resected, to recover the chambers. After placing a black ring of the same diameter as the diameter of these chambers at the position of the chambers in place, the number of newly formed vessels of a length of 3 mm or more inside the ring was counted under a stereoscopic microscope. The number was then used as angiogenesis index and was grouped into 6 ranks from 0 to 5. Particularly because the vessels newly generated due to tumor have properties to elongate in a serpiginous manner, these vessels were discriminated from the preexisting vessels before the transplantation of the chambers. Comparison between two groups was done and analyzed by the Wilcoxon's rank sum test; while comparison between multiple groups was done and analyzed by the Dunnett's multiple comparison. The results are shown in FIG. 1.

The results in FIG. 1 show that the solvent control group (group B) transplanted with the Millipore chamber containing S-180 tumor cell significantly induced angiogenesis, compared with the non-treatment control group (group A) ($p < 0.001$). Herein, "a" means comparison by the Wilcoxon's test; and "b" means comparison by the Dunnett's test. The group C administered with 0.1 mg/kg dienogest for 5 days demonstrated weak suppression of angiogenesis induced by the S-180 tumor cells; the group D administered with 1 mg/kg dienogest for 5 days significantly suppressed angiogenesis, compared with the solvent control group (group B) ($p < 0.001$). Typical examples of stereoscopic microscope views of the chambers of the individual groups are shown in FIG. 2. In the groups B and C (B and C, respectively, in FIG. 2), vessels running in a serpiginous manner were observed, and such vessels are specific to angiogenesis due to tumor. In the groups A and D (A and D, respectively, in FIG. 2), however, almost no such vessel running in a serpiginous fashion could be observed.

As to the toxicity (safety) of the agent of the present invention, the effective dose of dienogest on angiogenic suppression as demonstrated in the present Experimental Example is a dose almost equal to the clinical dose (2 mg/day) of the drug which has been already used as an oral contraceptive in Germany and the safety has been verified at clinical tests of the agent (1-4 mg/day) used singly as a therapeutic agent of endometriosis. It is thus believed that no problem occurs.

The results mentioned insofar demonstrate that dienogest has a prominent action of angiogenic suppression as determined by the CMA method or in terms of cancerous angiogenesis through S-180 tumor cells. The action of dienogest on angiogenic suppression is demonstrated to be higher by 10-to 100-fold the action of the known angiogenic suppressing substance, MPA.

The dosage form of the agent of the present invention will now be described below. The suppressing agent of angiogenesis of the present invention may be satisfactory, only if the agent contains an effective amount of at least dienogest as the effective ingredient, and the agent is generally formulated together with a pharmaceutically acceptable carrier. More specifically, the agent of the present invention is a medical or veterinary composition, containing at least dienogest and a pharmaceutically acceptable carrier. The agent may satisfactorily contain appropriate additives (formulating raw materials), for example, excipients such as lactose and calcium hydrogen phosphate; binders such as powdery cellulose, dextrin, polyvinyl alcohol and polyvinylpyrrolidone; disintegrators such as carboxymethyl cellulose and carboxymethyl starch; lubricants such as sucrose fatty acid ester and magnesium stearate; colorants such as pigment; flavor such as vegetable flavor; stabilizers and the

like. Specific examples of the dosage form include for example, tablets, capsules, granules, fine granules, powders, liquid solutions or suspensions, emulsions, fatty emulsions, ointments and suppositories, and additionally include sustained release formulations such as patches, tapes, and intradermal implants. The administration method includes oral administration or parenteral administrations such as intra-rectal administration, intra-vaginal administration, transdermal absorption, trans-mucosal absorption, intravenous injection, intra-cavum articulate administration, intramuscular administration or subcutaneous administration. Additionally, administration by way of injections or eye drops is also included.

The dose is about 0.5 to 10 mg/day/adult, preferably 1 to 5 mg/day/adult in one single dose to in 5 dividend doses. Depending on the age, body weight and health conditions of a patient and the dosage route, the dose and dosing number may be adjusted. Eye drops may be dropped into eyes, once to four times per day, depending on the conditions of a patient. Additionally, the use as an ophthalmic ointment can be included.

The agent of the present invention may contain other effective ingredients, other than dienogest, as the effective ingredients thereof. Such other effective ingredients are divided into compounds with an action to suppress angiogenesis and compounds with pharmacological actions except the above action.

The compound with an action to suppress angiogenesis includes agents to inhibit the binding of the receptors of basic fibroblast growth factor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) or to inhibit the generation of these receptors, agents to suppress the growth of vascular endothelial cells, agents to inhibit metalloprotease and the like. Preferably, the compound includes suramin compounds, dextran sulfate, β -1,3-glucan sulfate, fumagillin derivatives, minocycline, pentosan polysulfate, irsogladine, platelet factor-4 and the like.

Other compounds include agents having been used from the standpoint that the agents have an action mechanism, except angiogenic suppression, on diseases accompanied by the abnormal angiogenic escalation, preferably including anti-diabetic agents, agents for treating diabetic retinopathy, agents for treating arteriosclerosis, anti-inflammatory agents, anti-tumor agents, and anti-rheumatic arthritis agents. More specifically, anti-diabetic agents include sulfonyl urea such as glibenclamide and gliclazide; biguanides; α -glucosidase inhibiting agents such as acarbose and voglibose; agents for treating diabetic retinopathy include aldose reductase inhibiting agents such as epalrestat; agents for treating arteriosclerosis include HMG-CoA reductase inhibiting agents such as pravastatin and simvastatin, anion exchange resins such as colestyramine, fibrates based agents such as bezafibrate, antioxidants such as probucol, platelet aggregation inhibiting agents such as EPA and the like. Anti-inflammatory agents include adrenocortical steroids and non-steroidal agents such as aryl acetic acids, propionic acids and oxicam. Anti-tumor agents include alkylating agents such as cyclophosphamide, metabolic antagonists such as amethopterin, antibiotics such as mitomycin, vegetable alkaloids and the like. Anti-rheumatic arthritis agents include oral gold formulations such as auranofin and penicillamine.

The dosage form may satisfactorily be a formulation containing dienogest and other compounds; otherwise, these may satisfactorily be administered separately. Furthermore, dienogest and the compounds may be concurrently admin-

11

istered to a patient; additionally, the agent may be used during the term in which conventional therapeutic agents must be reduced or terminated or must be discontinued for a while.

Examples of the present invention will be described below. The present invention is absolutely not limited to these examples.

EXAMPLE 1

Dienogest	2.0 g
Lactose	87.0 g
Corn starch	6.0 g
Magnesium stearate	5.0 g

The ingredients are mixed together, and each 100 mg of the resulting mixture is sealed in capsule No.3 according to Japanese Pharmacopoeia, to prepare capsules.

EXAMPLE 2

Dienogest	0.4 g
Lactose	91.6 g
Corn starch	50.0 g
Talc	3.0 g
Magnesium stearate	5.0 g

The ingredients are appropriately mixed together, to prepare tablets by wet granule compaction process. Each tablet (150 mg) contains 0.40 mg of dienogest.

EXAMPLE 3

Dienogest	1.0 g
Polysorbate 80	1.0 g
Witepzol (S-55)	98.0 g

The ingredients are kneaded together under heating, and the resulting mixture is sealed in a plastic package, to prepare suppositories each of a weight of 1.0 g.

INDUSTRIAL APPLICABILITY

The suppressing agent of angiogenesis of the present invention has a high activity to suppress angiogenesis, and can exert therapeutic effects on angiogenic diseases such as sex hormone-non-dependent tumor and diabetic retinopathy,

12

rheumatism, arteriosclerosis. The agent can be used as a therapeutic agent of these diseases after the onset, and furthermore, the agent can be used for an individual with enhanced risk factors of the individual diseases. Hence, the agent may possibly exert some prophylactic effect. The suppressing agent of angiogenesis of the present invention can exert its effects as a prophylactic and/or therapeutic agent of diseases accompanied by abnormal angiogenic escalation. The agent of the present invention can be used singly and additionally, the agent may be used in combination with known agents with other action mechanisms, other agents to suppress angiogenesis and other prophylactic and/or therapeutic agents of angiogenic diseases. Also, the agent of the present invention is useful as a reagent. The agent of the present invention furthermore has less side effects and can therefore be administered for a prolonged term.

What is claimed is:

1. A method of treating a patient suffering from an angiogenic disease comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a pharmaceutical composition that contains dienogest or a solvate thereof as the active ingredient, wherein the angiogenic disease is selected from the group consisting of intraocular angiogenic diseases, rheumatic arthritis, angioma, hypertrophic scar, proud flesh, edema sclerosis, myocardial infarction, angiogenesis following cornea transportation, glaucoma and trachoma.

2. A method of treating a patient suffering from a disease or disorder comprising administering to said patient an effective amount of a pharmaceutical composition containing dienogest or a solvate thereof as the active ingredient, wherein said disease or disorder is selected from the group consisting of stomach cancer, lung cancer, esophageal cancer, pancreatic cancer, brain cancer, cancers in the field of ophthalmology, Kaposi's sarcoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, lymphangiosarcoma and hyperplastic polyps observed in stomach, intestine and lung.

3. The according to claim 1 or 2, wherein the composition is administered in a dosage form of about 0.5 to 10 mg/day/adult in a single to 5 divided doses.

4. The method according to claim 1 or 2, wherein the composition is administered to said patient in a dosage form of oral preparation, intra-rectal preparation, intra-vaginal preparation or transdermal absorption preparation.

5. The method according to claim 1, wherein said angiogenic disease is an intraocular angiogenic disease and the composition is administered to said patient in a dosage form of eye drops or ophthalmic ointment.

* * * * *

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 09-68629

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **619** DE

FECHA **20 DE AGOSTO DE 2010** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **17 DE NOVIEMBRE DE 2010**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
J. Ian Raisbeck
Apoderado

Oficio N°: 0 27 03

ASUNTO:

Radicación PCT N°	09--68629
Trámite	011
Evento	378
Actuación	440
Folios	008

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor Tito Noé Parra Murillo, en su calidad de apoderado de Lafrancol S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001.


JOSÉ LUÍS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C).

18 FEB. 2011

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202088

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
J. Ian Raisbeck
Apoderado

Oficio N°: 002704

ASUNTO:

Radicación PCT N°	09--68629
Trámite	011
Evento	378
Actuación	440
Folios	011

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohorquez, en su calidad de apoderada de Gynopharm S.A.S., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSÉ LUÍS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C).

08 FEB. 2011

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202088