

OS

27



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-68629

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PREPARACION FARMACEUTICA PARA REDUCIR LA
ENDOMETRIOSIS

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 03 Julio de 2009

P2009/000118



No. 09-068629-00000-0000

Fecha: 2009-07-03 09:19:38 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000118

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BAYER SCHERING PHARMA**
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/001451

Fecha Febrero 23, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/104342

Fecha Septiembre 4, 2008

6

Título (54) **PREPARACION FARMACEUTICA PARA REDUCIR LA ENDOMETRIOSIS**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/57, A61P 15/00, A61K 31/573.

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Marzo 1, 2007

(31) Número de Solicitud

07004202.3

9

Comprobante de pago No. 09-46,439

Fecha Junio 24 de 2009



ANEXOS

2



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



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



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No. 07-076.578



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



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



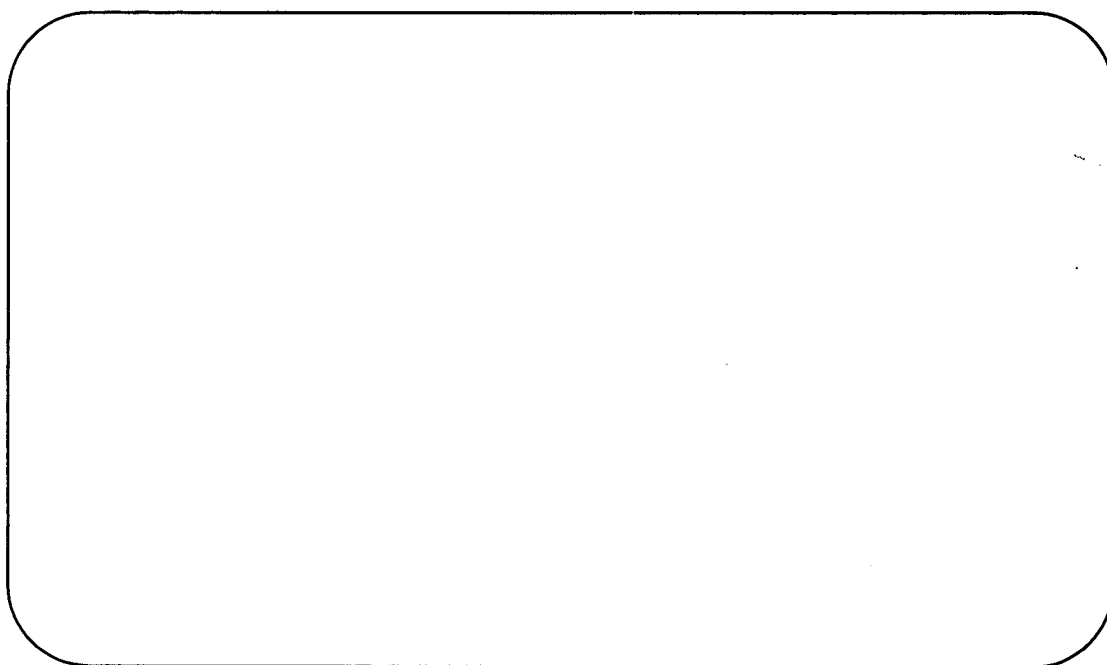
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2008/001451

3

Christian SEITZ,
Lange Strasse 5
15738 Zeuthen
Alemania
Nacionalidad: Alemana

 **Annemarie WASSERFALL,**
Sperberstrasse 5
13505 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Holger ZIMMERMANN,
Lessingstrasse 3^a
14612 Falkensee
Alemania
Nacionalidad: Alemana



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 46,439
FECHA : JUNIO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-068629- -00000-0000

Fecha: 2009-07-03 09:19:38 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800273	24/06/2009	10,131,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



N 007422051

CECBA - LEY404 GCBA

LEGALIZACION

070312117346



13:51:46

\$20.00

12/03/2007

CECBA - LEY404 GCBA

APOSICION

070312054713



13:51:54

\$39.00

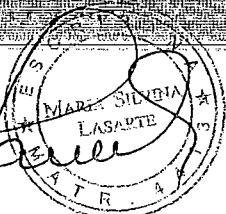
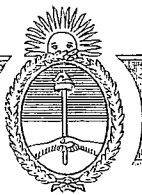
12/03/2007

1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mí María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1783.
7 COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.963,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIE-
12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista. doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia, DI-
22 CE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-



N 007422051

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



N 007422052

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

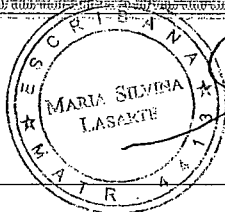


N 007422052

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



ACTUACION NOTARIAL



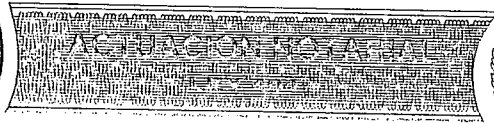
N 007422053

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



N 007422053

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



8

N 007422054

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

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

[Handwritten signature]



N 007422054

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

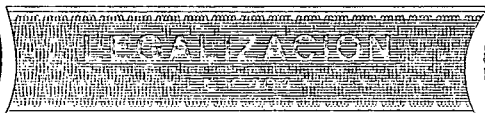
46

47

48

49

50



L 007495419

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

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

y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

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

el N° 070312117346/0

La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



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

CONSEJERO

APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

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

AIRES

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

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

10. Firma

9. Sello / Timbre

BA 3031
CIUDAD de
OS AIRES



[Handwritten signature]

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

Continuación de Campo N° VIII(ii): DECLARACIÓN: DERECHO A SOLICITAR Y OBTENER UNA PATENTE

L a declaración se debe corresponder con el texto prescripto en el ítem 2/2: ver observaciones a los campos VIII, VIII(i) a (v) (en general) y, en particular, las observaciones al campo VIII(ii). Si este campo no se utiliza, esta hoja no se debe agregar a la solicitud.

Declaración con respecto al derecho del solicitante a solicitar y obtener una patente en el momento de la fecha de presentación internacional (reglas 4.17 cifra II y 51bis.1 párrafo a cifra ii) en caso de que una declaración no sea pertinente según la regla 4.17 cifra iv.

Con respecto a esta solicitud internacional,

BAYER Schering Pharma Aktiengesellschaft está facultada para solicitar y obtener una patente en virtud de lo siguiente:

como consecuencia de la cesión de

SEITZ, Christian, a BAYER Schering Pharma Aktiengesellschaft con fecha del 08 de mayo de 2007 (08.05.2007)

Feld Nr. VIII (ii) ERKLÄRUNG: BERECHTIGUNG, EIN PATENT ZU BEANTRAGEN UND ZU ERHALTEN

Die Erklärung muß dem in Abschnitt 212 vorgeschriebenen Wortlaut entsprechen; siehe Anmerkungen zu den Feldern VIII, VIII (i) bis (v) (allgemein) und insbesondere die Anmerkungen zum Feld Nr. VIII (ii). Wird dieses Feld nicht benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer ii und 51 bis.1 Absatz a Ziffer ii), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer iv nicht einschlägig ist:

in bezug auf diese internationale Anmeldung,

BAYER Schering Pharma Aktiengesellschaft ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:

auf Grund einer Abtretung von

SEITZ, Christian, auf BAYER Schering Pharma Aktiengesellschaft, vom 08. Mai 2007 (08.05.2007).

☐ Diese Erklärung wird auf dem folgenden Blatt fortgeführt, "Fortsetzungsblatt für Feld Nr. VIII (ii)".

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. September 2008 (04.09.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/104342 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/57 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/001451

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Februar 2008 (23.02.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
07004202.3 1. März 2007 (01.03.2007) EP

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SEITZ, Chris-
tian [DE/DE]; Lange Strasse 5, 15738 Zeuthen (DE).
WASSERFALL, Annemarie [DE/DE]; Sperberstrasse 5,
13506 Berlin (DE). ZIMMERMANN, Holger [DE/DE];
Lessingstrasse 3a, 14612 Falkensee (DE).

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

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

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

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— mit geänderten Ansprüchen

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR THE ALLEVIATION OF ENDOMETRIOSIS

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ZUR VERMINDERUNG DER ENDOMETRIOSE

(57) Abstract: A pharmaceutical composition for the treatment of endometriosis without loss of bone density comprises a gestagenic having an antiandrogenic effect, preferably 17 α -cyanomethyl-17 β -hydroxy-estra-4,9-diene-3-one (Dienogest), cyproteronacetate or chlormadinonacetate at a daily dosage which is no more than two times the dosage required to suppress ovulation, together with one or a plurality of pharmaceutically acceptable adjuvants/carriers. The pharmaceutical composition according to the invention provides both the alleviation of endometriosis and the lack of a negative affect on bone metabolism and bone density, and is simultaneously able to keep the side effects known from conventional pharmaceuticals (such as hot flashes, acne, negative effects on the lipid profile) within tolerable limits. The pharmaceutical composition is thus suitable for long-term application.

(57) Zusammenfassung: Eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung der Endometriose ohne Verringerung der Kno-
chendichte enthält ein Gestagen mit antiandrogener Wirksamkeit, vorzugsweise 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3-on
(Dienogest), Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat in einer täglichen Dosis, die maximal das zweifache der Ovulationshemm-
dosis beträgt, gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/Trägern. Die erfindungsgemäße phar-
mazeutische Zusammensetzung realisiert sowohl die Verminderung der Endometriose als auch das Fehlen einer negativen Beein-
flussung des Knochenstoffwechsels und der Knochendichte und vermag gleichzeitig die von den konventionellen Arzneimitteln
bekannten Nebenwirkungen (z. B. Hitzewallungen, Akne, negative Beeinflussung des Lipidprofils) im erträglichen Maße zu halten.
Die pharmazeutische Zusammensetzung ist daher für die Langzeitanwendung geeignet.

WO 2008/104342 A1

13

PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ZUR VERMINDERUNG DER ENDOMETRIOSE

5 **Technisches Gebiet**

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verminderung der Endometriose ohne Verringerung der Knochendichte, welche ein Gestagen mit antiandrogener Wirksamkeit in einer täglichen Dosis, die maximal das zweifache der Ovulationshemmdosis beträgt, gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/Trägern enthält. Die Erfindung realisiert auch ein monophasisches Präparat, welches keine negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels bewirkt. Dieses Präparat ist daher für eine Langzeitanwendung geeignet. Gleichwohl ermöglicht die Verwendung von Gestagenen mit antiandrogener Wirksamkeit in obiger Dosis zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Prophylaxe und/oder Therapie der Endometriose ohne negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit Verringerung der Knochendichte, die aus konventionellen pharmazeutischen Zusammensetzungen bekannten Nebenwirkungen, wie beispielsweise Hitzewallungen, Akne, Änderung des Lipidprofils im erträglichen Maße zu halten.

Stand der Technik

Die Endometriose ist eine chronische, gynäkologische Erkrankung, die primär bei 5-20% der Frauen im gebärfähigen Alter vorkommt. In der Fachliteratur wird die Endometriose definiert als das Vorkommen von Endometrium oder endometriumähnlichem Gewebe außerhalb des Cavum uteri. Typische Beschwerdebilder der Endometrioseerkrankung sind die Dysmenorrhoe, Dyspareunie und Schmerzen beim Stuhlgang. Endometriose-Patientinnen klagen häufig über Schmerzen im Beckenbereich. Unterleibsschmerzen, die in der 2. Zyklushälfte auftreten, gefolgt von einer schmerzhaften Regelblutung und anschließender Beschwerdefreiheit bis Mitte des folgenden Zyklus lassen häufig an eine Endometrioseerkrankung denken, aber auch dauerhafte Schmerzen sind nicht selten. Allerdings haben ca 30- 40 % der Endometriose Erkrankten keine Beschwerden. Die Erkrankung wird dann nur zufällig im Zusammenhang mit anderen diagnostischen Maßnahmen festgestellt. In ca. 50- 60% wird die Diagnose „Erkrankung an Endometriose“ als zufällige Diagnose bei der Abklärung einer Sterilität gestellt.



Aus der Fach- und Patentliteratur ist bekannt, Endometriose medikamentös mit Danazol, einem Derivat von 17 α -Ethinyltestosteron, GnRH-Agonisten, Gestagen/Estrogen-Kombinationen oder Gestagen-Monopräparaten zu behandeln.

US 6,569,845 offenbart die Behandlung von angiogenen Erkrankungen mit Dienogest in einer täglichen Dosis von 0,5 bis 10 mg. Entsprechende, als Beispiele ausgewiesene pharmazeutische Zusammensetzungen, die man weitläufig auch zur Behandlung von Endometriose einsetzen könnte, besitzen einen Dienogest-Gehalt von 400 mg bis 2 g.

Moore, C. *et al.*, The treatment of endometriosis, Drugs of Today 1999, 35 (Suppl C): 41-52 untersuchten in klinischen Studien die Wirksamkeit von Dienogest bei der Behandlung von Endometriose vergleichsweise zum Behandlungsregime mit Danazol oder GnRH-Agonisten. Den Endometriose Betroffenen wurden 24 Wochen 2 mg Dienogest pro Tag verabreicht. Das Ergebnis der Behandlung ist vergleichbar mit dem Ergebnis einer Behandlung mit Danazol oder GnRH-Agonisten. Bis zu 90 % der Betroffenen berichteten über irreguläre Blutungen, jedoch keine berichtete über unerträgliche Blutungen. Die Wirksamkeit der Standardbehandlung mit Danazol wird durch signifikante androgene Effekte geschmälert, während GnRH-Agonisten mit „menopausalen Symptomen“ in Zusammenhang stehen.

Schweppe, K.-W, Stellenwert der Gestagene, Zentralbl Gynakol 2003, 125: 276-280 erklärt, dass bei kontinuierlicher oraler Gestagenbehandlung (beispielsweise mit Medroxyprogesteronacetat, Dienogest, Dydrogesteron, Lynestrenol in einer täglichen Dosierung von 5 mg bis 20 mg, als niedrig dosiert bezeichnet und eingestuft als wirksames Behandlungsprinzip bei Endometriose bedingten Symptomen) niedrige Estrogenspiegel zu verzeichnen sind. Es resultieren häufig Schmier- und Zwischenblutungen. Dies zwingt zur Dosiserhöhung und/oder Estrogenzugabe. Rezidivraten liegen langfristig über 50 %.

Eine Sicherheitsinformation von 2005 zu einem Medroxyprogesteronacetat-Produkt zeigt auf, dass Gestagen-Monopräparate besonders bei Langzeitbehandlung negative Wirkung auf die Knochendichte ausüben können. In Kombination mit Estrogenen dagegen üben einige Gestagene einen positiven Einfluss auf den Knochenstoffwechsel aus.

16

Eine weitere Sicherheitsinformation, NDA 21-584, FDA 22.03.2005, zu depo-subQ provera 104TM (Medroxyprogesteronacetat i.m. – 104 mg/0.65 ml), verweist darauf, dass Frauen, welche dieses Präparat verwenden, einen Knochenmineraldichteverlust erleiden, der sich mit der Dauer der Verwendung des Präparates vergrößert und nicht mehr komplett reversibel ist.

Knauthe, R und Habenicht U.F., Levonorgestrel has beneficial effects, Exp Clin Endocrinol diabetes 106 (1998) Suppl 1: 37 zeigen bereits 1998 auf, dass dabei die partielle androgene Wirkung eines Gestagens (Levonorgestrel) und nicht die gestagene Aktivität ausschlaggebend ist für diesen positiven Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. Auch Kuhl, H., Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution, 3. Aufl., Bremen. UNI-MED, 2006, 117 betont, dass bestimmte Gestagene über ihre androgene Partialwirkung wirksam werden. Ferner erklärt Kuhl, dass Androgene die positive Wirkung der Estrogene auf die Knochendichte erheblich verstärken.

Darstellung der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung mit möglichst niedrigem steroidalen Gehalt zur Verminderung der Endometriose, wobei die Zusammensetzung gleichzeitig keine negativen Einfluss auf die Knochendichte/den Knochenstoffwechsel ausüben sollte.

Es wurde nun gefunden, dass die Minderung der Endometriose ohne Verringerung der Knochendichte durch eine pharmazeutische Zusammensetzung mit niedriger hormoneller Dosierung, nämlich ein Gestagen mit anti-androgener Wirksamkeit, dessen tägliche Dosis maximal das zweifache der Ovulationshemmdosis beträgt, und einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe/Träger erreicht werden kann.

Gleichzeitig realisiert die pharmazeutische Zusammensetzung bzw. deren Verwendung oder das entsprechende monophasische Präparat, dass neben der Minderung der Endometriose überraschenderweise keine negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsel, so dass keine Abnahme/Verringerung der Knochendichte zu verzeichnen ist.

Gleichwohl gelingt es der pharmazeutischen Zusammensetzung bzw. deren Verwendung oder das entsprechende monophasische Präparat überraschenderweise, die von den konventionellen Arzneimitteln zur Behandlung der Endometriose bekannten Nebenwirkungen, z.B. Hitzewallungen, Änderung des Lipidprofils im erträglichen Maße zu halten.

Erfindungsgemäß sind die verwendeten Gestagene mit antiandrogener Wirksamkeit Dienogest, Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat.

Die tägliche Dosis an Dienogest als maximal das zweifache der Ovulationshemmdosis beträgt maximal 2 mg. Auch Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat werden erfindungsgemäß in einer täglichen Dosierung von maximal dem zweifachen der Ovulationshemmdosis eingesetzt. Die Ovulationshemmdosis von Dienogest und von Cyproteronacetat beträgt 1 mg, die von Chlormadinonacetat 1.7 mg.

Die tägliche Dosis an den Gestagenen kann 1 mal das maximal zweifache der Ovulationshemmdosis oder 2 mal gleiche Dosis an maximal der Hälfte der Ovulationshemmdosis betragen.

Auch wird die Aufgabe erfindungsgemäß durch eine pharmazeutische Zusammensetzung gelöst, enthaltend getrennt verpackte und einzeln entnehmbare Tagesdosiseinheiten, welche für die Dauer von 28 oder 30 aufeinander folgenden Tagen in einer Verpackungseinheit eingebracht sind, wobei die Tagesdosiseinheiten maximal 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/Trägern enthalten.

Vorzugsweise sind die Verpackungseinheiten 2 Blister zu je 14 oder 15 Tagesdosiseinheiten.

Es wurde gefunden, dass die pharmazeutische Zusammensetzung, welche zur Prophylaxe und/oder Therapie der Endometriose geeignet ist, überraschenderweise keinen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte sowie das Lipidprofil ausübt. Die pharmazeutische Zusammensetzung ist daher überraschenderweise für die Langzeitapplikation geeignet ist, besonders mit einer kontinuierlichen Verabreichung der Dosierungsform für die Dauer von mindestens 169 Tagen oder 25 Wochen bis mehreren Jahren, vorzugsweise mehr als 2 Jahren.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe auch durch ein Kit gelöst, welches mindestens 28, bevorzugt 30 tägliche Dosiseinheiten von der maximalen zweifachen Ovulationshemmdosis eines Gestagens mit partieller antiandrogener Wirkung, bevorzugt Dienogest, Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/Trägern enthält.

18

Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Gestagenen mit antiandrogener Wirksamkeit in einer täglichen Dosis, die maximal das zweifache der Ovulationshemmdosis beträgt, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Prophylaxe und/oder Therapie der Endometriose, wobei gefunden wurde, dass überraschenderweise keine negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels, so dass keine Abnahme der Knochendichte zu verzeichnen ist. Gleichzeitig werden die von den konventionellen Arzneimitteln zur Behandlung der Endometriose bekannten Nebenwirkungen, z.B. Hitzewallungen, Änderung des Lipidprofils im erträglichen Maße gehalten.

Weitere erfindungsgemäße Ausführungsformen ergeben sich aus den Merkmalen der Unteransprüche 9, 10, 11 oder 12.

Das pharmazeutische Präparat kann in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, Wafer, Transdermalen-Therapie-Systemen, Ampullen, Suppositorien, Gelen, Salben, Implantaten, Vaginalringen oder Nasenspray vorliegen. Dabei ist die von den nichtoralen Formen des pharmazeutischen Präparates, wie Transdermales-Therapie-System, Ampulle, Suppositorie, Gel, Salbe, Implantat, Vaginalring oder Nasenspray abgegebene tägliche Gestagendosis äquivalent zur maximal das zweifache der Ovulationshemmdosis betragende täglichen Dosiseinheit bei den oralen Formen.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein monohasisches Präparat zur Minderung der Endometriose, welches mindestens 28 Dosierungseinheiten bevorzugt 30 Dosierungseinheiten, gegebenenfalls in je 2 Blistern zu 14 oder 15 Dosierungseinheiten, jeweils enthaltend ein Gestagen mit antiandrogener Wirksamkeit mit der maximal zweifachen Ovulationshemmdosis, ausgewählt aus Dienogest, Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat umfasst.

Auch betrifft die Erfindung ein monohasisches Präparat zur Minderung der Endometriose und ohne negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit Verringerung der Knochendichte, welches obige Dosierungseinheiten, jeweils enthaltend ein Gestagen mit antiandrogener Wirksamkeit mit der maximal zweifachen Ovulationshemmdosis, ausgewählt aus Dienogest, Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat, wobei die Dosierungseinheiten kontinuierlich mindestens 169 bis mehr als 730 Tagen verabreicht werden, umfasst.

Das monohasische Präparat ist zur Prophylaxe und/oder Therapie der Endometriose geeignet, bzw. vermindert die Endometriose, beeinflusst nicht

- negativ den Knochenstoffwechsel/ die Knochendichte und hält sowohl die bekannten Endometriosetherapiebedingten Nebenwirkungen (verminderte Knochendichte, Hitzewallungen, verändertes Lipidprofil) im erträglichen Maße. Es ist deshalb zur Langzeittherapie geeignet.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Es werden Tabletten mit folgender Zusammensetzung hergestellt:

	Dienogest, micronisiert	2.000 mg
10	min, 99% $\leq 20 \mu\text{m}$, 100 % $< 30 \mu\text{m}$	
	Lactose-Monohydrat	62.800 mg
	Microkristalline Cellulose	18.000 mg
	Kartoffelstärke	36.000 mg
	Povidon K 25	8.100 mg
15	Magnesiumstearat	1.350 mg
	Talkum	4.050 mg
	Crospovidon	2.700 mg

- Dienogest wird micronisiert mit einer mittleren Teilchengröße von $20 \mu\text{m}$ eingesetzt und mit Lactose-Monohydrat, Microkristalliner Cellulose und Kartoffelstärke vermischt. Das Povidon K 25 wird während der Granulierung eingesprüht. Nach Trocknen und Zumischen von Talkum, Crospovidon und Magnesiumstearat wird die Mischung aus den Substanzen zu Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm und einer Masse von 135 mg gepresst.

Beispiel 2

- In einer klinischen Studie wurden 252 Frauen mit laparoskopisch diagnostizierter Endometriose über einen Zeitraum von 6 Monaten entweder mit dem GnRH-Agonisten Leuprorelin Acetat (LA) 3,75 mg s.c. alle 4 Wochen oder mit 2mg/d oral des Gestagens Dienogest (DNG) behandelt. 128 Patientinnen wurden in die LH-Gruppe und 124 Patientinnen in die DNG-Gruppe randomisiert. Die Wirksamkeit der jeweiligen Therapie wurde u.a. mittels einer von der Patientin auszufüllenden Schmerzskale (Visual Analogue Scale; VAS) untersucht. Am Ende der Behandlung zeigte sich in beiden Vergleichsgruppen eine ähnliche Reduktion der Schmerzen im Vergleich zum Studienbeginn (-47,5 mm für DNG; -46,0 mm für LA). Die statistische Analyse zeigte die Nicht-Unterlegenheit von DNG gegenüber LA.

Weiterhin wurden häufige Nebenwirkungen hormoneller Therapieverfahren bei Endometriose erfasst:

90

In beiden Behandlungsgruppen traten Veränderungen der Menstruationsblutung – häufig als ausbleibende Regelblutung oder in Form leichter Zwischenblutungen – auf, die aber nur bei wenigen Patientinnen zum Abbruch der Therapie führten.

Hitzewallungen, ein typisches Symptom bei Östrogenmangel, traten in der DNG-Gruppe wesentlich seltener auf (0,89 Tage mit Hitzewallungen / Woche) als in der LH-Gruppe (4,23 Tage / Woche). Zusätzlich verringerte sich die Symptomatik in der DNG-Gruppe im Verlauf der 6-monatigen Therapie, während sie unter LA zunahm.

In einer Untergruppe von Patientinnen wurde der Einfluss beider Therapien auf den Knochenstoffwechsel untersucht. Am Ende der 6-monatigen Therapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von DNG: Unter DNG war die Knochendichte im Vergleich zum Studienbeginn nahezu unverändert (+0,25%), während in der Vergleichsgruppe ein deutlicher Abfall (-4,0 %) aufgetreten war. Diese Ergebnisse wurden durch Laborparameter zur Bestimmung des Knochenstoffwechsels bestätigt, die auf eine erhöhte Knochenresorption unter Therapie mit LA hinweisen.

Die Östrogenwerte blieben unter Therapie mit DNG weitgehend unverändert (Mittelwert vor Therapie: 256,3 pmol/L; Studienende: 249,9 pmol/L), während unter LA ein deutlicher Abfall auftrat (vor Therapie: 299,0 pmol/L; Studienende: 68,5 pmol/L). Die weiteren untersuchten Laborwerte zur Sicherheit ergaben in keiner der beiden Behandlungsgruppen signifikante Veränderungen.

Insgesamt waren beide Behandlungen in Bezug auf die Wirksamkeit gleichwertig, während sich in Bezug auf Östrogenmangel-bedingte Nebenwirkungen wie Hitzewallungen und verringerte Knochendichte deutliche Vorteile für DNG abzeichnen.

30

35

21

Ansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Verminderung der Endometriose und ohne negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit
- 5 Verringerung der Knochendichte, enthaltend ein Gestagen mit antiandrogener Wirksamkeit in einer täglichen Dosis, die maximal das zweifache der Ovulationshemmdosis beträgt, gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/Trägern.
- 10 2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Gestagenkomponente 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest), Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat ist.
- 15 3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Dosis 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat beträgt.
- 20 4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, enthaltend getrennt verpackte und einzeln entnehmbare Tagesdosiseinheiten, welche für die Dauer von mindestens 28 , vorzugsweise 30 aufeinander folgenden Tagen in einer Verpackungseinheit eingebracht sind, wobei die Tagesdosiseinheiten 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch
- 25 annehmbaren Hilfsstoffen/Trägern enthalten.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4 mit einer kontinuierlichen Verabreichung der Dosierungsform für die Dauer von mindestens 169 Tagen oder 25 Wochen bis mehreren Jahren, vorzugsweise mehr als 2
- 30 Jahren, zur Prophylaxe und/oder Therapie der Endometriose ohne negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit Verringerung der Knochendichte.
6. Kit, enthaltend mindestens 28 tägliche Dosiseinheiten einer pharmazeu-
- 35 tischen Zusammensetzung nach Anspruch 1,2 oder 3.

7. Kit nach Anspruch 6, enthaltend 30 tägliche Dosiseinheiten einer pharmazeutischen Zusammensetzung.
- 5 8. Verwendung von Gestagenen mit antiandrogener Wirksamkeit, ausgewählt aus der Gruppe 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3-on (Dienogest), Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat in einer täglichen Dosis, die maximal das zweifache der Ovulationshemmdosis beträgt, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Prophylaxe und/oder Therapie der
- 10 Endometriose ohne negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit Verringerung der Knochendichte.
9. Verwendung von Gestagenen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Dosis 2 mg Dienogest oder eine
- 15 äquivalente Menge an Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat beträgt.
10. Verwendung von Gestagenen nach Anspruch 8 oder 9, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates mit kontinuierlicher Verabreichung für die Dauer von mindestens 169 Tagen oder 25 Wochen bis mehreren Jahren, vor-
- 20 zugsweise mehr als 2 Jahren, zur Prophylaxe und/oder Therapie der Endometriose ohne negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit Verringerung der Knochendichte.
11. Verwendung nach Anspruch 8, 9 oder 10 enthaltend getrennt verpackte
- 25 und einzeln entnehmbare Tagesdosiseinheiten, welche für die Dauer von mindestens 28, vorzugsweise 30 aufeinander folgenden Tagen in einer Verpackungseinheit eingebracht sind, wobei die Tagesdosiseinheiten 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren
- 30 Hilfsstoffen/Trägern enthalten.
12. Verwendung von Gestagenen nach Anspruch 8, 9, 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, Wafer, Transdermalen-Therapie-Systemen,
- 35 Ampullen, Suppositorien, Gelen, Salben, Implantaten, Vaginalringen oder Nasenspray vorliegt.

B

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE**beim Internationalen Büro eingegangen am 11. Juli 2008 (11.07.2008)**

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein Gestagen mit anti-androgener Wirksamkeit in einer täglichen Dosis, die maximal das zweifache
5 der Ovulationshemmdosis beträgt, gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/Trägern, dadurch gekennzeichnet, dass keine negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit Verringerung der Knochendichte während der Therapie der Endometriose erfolgt.
- 10 2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Gestagenkomponente 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest), Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat ist.
- 15 3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Dosis 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat beträgt.
- 20 4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, enthaltend getrennt verpackte und einzeln entnehmbare Tagesdosiseinheiten, welche für die Dauer von mindestens 28 , vorzugsweise 30 aufeinander folgenden Tagen in einer Verpackungseinheit eingebracht sind, wobei die Tagesdosiseinheiten 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Cyproteronacetat o-
25 der Chlormadinonacetat gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/Trägern enthalten.
- 30 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4 mit einer kontinuierlichen Verabreichung der Dosierungsform für die Dauer von mindestens 169 Tagen oder 25 Wochen bis mehreren Jahren, vorzugsweise mehr als 2 Jahren, dadurch gekennzeichnet, dass keine negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit Verringerung der Knochendichte während der Pro-
35 phylaxe und/oder Therapie der Endometriose erfolgt.
6. Kit, enthaltend mindestens 28 tägliche Dosiseinheiten einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 1,2 oder 3.

24

7. Kit nach Anspruch 6, enthaltend 30 tägliche Dosiseinheiten einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

5

8. Verwendung von Gestagenen mit antiandrogener Wirksamkeit, ausgewählt aus der Gruppe 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest), Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat in einer täglichen Dosis, die maximal das zweifache der Ovulationshemmdosis beträgt, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Vermeidung der negativen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit Verringerung der Knochendichte während der Prophylaxe und/oder Therapie der Endometriose.

10

9. Verwendung von Gestagenen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Dosis 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat beträgt.

15

10. Verwendung von Gestagenen nach Anspruch 8 oder 9, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates mit kontinuierlicher Verabreichung für die Dauer von mindestens 169 Tagen oder 25 Wochen bis mehreren Jahren, vorzugsweise mehr als 2 Jahren, zur Vermeidung der negativen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit Verringerung der Knochendichte während der Prophylaxe und/oder Therapie der Endometriose.

20

11. Verwendung nach Anspruch 8, 9 oder 10 enthaltend getrennt verpackte und einzeln entnehmbare Tagesdosiseinheiten, welche für die Dauer von mindestens 28, vorzugsweise 30 aufeinander folgenden Tagen in einer Verpackungseinheit eingebracht sind, wobei die Tagesdosiseinheiten 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/Trägern enthalten.

25

30

12. Verwendung von Gestagenen nach Anspruch 8, 9, 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, Wafer, Transdermalen-Therapie-Systemen, Ampullen, Suppositorien, Gelen, Salben, Implantaten, Vaginalringen oder Nasenspray vorliegt.

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/001451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/57 A61K31/573 A61P15/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOEHLER G ET AL: "LIPID METABOLISM DURING TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS WITH THE PROGESTIN DIENOGEST" ACTA OBSTETRICIA AND GYNECOLOGICA SCANDINAVICA, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. 68, no. 7, 1989, pages 633-635, XP001037508 ISSN: 0001-6349 abstract the whole document ----- -/--	1-12

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

18 April 2008

Date of mailing of the international search report

13/05/2008

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Economou, Dimitrios

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/001451

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOEHLER G ET AL: "ENDOMETRIOSE THERAPIE MIT DIENOGEST / dienogest in the treatment of endometriosis" ZENTRALBLATT FUER GYNAEKOLOGIE, JOHANN AMBROSIOUS BARTH, LEIPZIG, DE, vol. 109, no. 12, 1987, pages 795-801, XP001037560 ISSN: 0044-4197 abstract the whole document	1-12
X	ANONYM: "GELBE LISTE PHARMINDEX: "Chlormadinon 2 mg JENAPHARM Tbl." 2006, MMI GMBH., GERMANY, XP002435839 Chlormadinon 2 mg JENAPHARM Tbl	1-12
X	BPI, VFA, BAH, DEUTSCHER GENERIKA VERBAND: "ROTE LISTE" 2002, ROTE LISTE SERVICE GMBH, FRANKFURT/MAIN, GERMANY, XP002435840 siehe 76019, 76020, 76021, 76022, 76025, 76085, 76086 76160	1-12
X	DE 44 26 601 A1 (SCHERING AG [DE]) 1 February 1996 (1996-02-01) page 3, line 2 - line 8 page 4, line 15 - line 19 page 4, line 23 - line 29 page 4, line 43 - line 55 claims 1,12	1-12
X	WO 2005/105103 A (SCHERING AG [DE]; SACHSE ANDREAS [DE]) 10 November 2005 (2005-11-10) page 5, paragraph 4 page 8, line 21 - page 9, line 5 page 9, line 21 claims 1,6,7,15,16,52-69	1-12
X	EP 1 655 031 A (SCHERING AG [DE]) 10 May 2006 (2006-05-10) paragraphs [0001], [0024]; claims 5,11 the whole document	1-12
X	EP 1 535 618 A (SCHERING AG [DE]) 1 June 2005 (2005-06-01) paragraphs [0016], [0028], [0038], [0040] - [0042]; example 4 claims 1,2,11-13,18,19,21-25	1-12

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/001451

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/115350 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; SCHRAMM GEORG [DE]; HENSKE RAINER [DE]) 8 December 2005 (2005-12-08) page 2, paragraph 2 page 3, line 4 page 4, line 15 page 4, paragraph 2 page 5, paragraphs 3,4 examples 1-3 claims 1-7	1-12
A	MORÁN C ET AL: "TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS WITH CYPROTERONE ACETATE. PRELIMINARY REPORT" ARCHIVES OF MEDICAL RESEARCH, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, MEXICO, MX, vol. 27, no. 4, January 2006 (2006-01), pages 535-538, XP009084063 ISSN: 0188-4409 the whole document abstract	1-12
A	LEMBKE J ET AL: "DIE EFFEKTIVITÄT DER THERAPIE DER ENDOMETRIOSE MIT DANAZOL UND CHLORMADINONAZETAT SOWIE DEREN EINFLUSS AUF PARAKLINISCHE PARAMETER" ZENTRALBLATT FÜR GYNAEKOLOGIE, JOHANN AMBROSIVS BARTH, LEIPZIG, DE, vol. 108, no. 6, 1986, pages 341-346, XP009084059 ISSN: 0044-4197 the whole document abstract	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/001451

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4426601	A1	01-02-1996	AT 213417 T 15-03-2002
		AU 705618 B2 27-05-1999	
		AU 3254395 A 22-02-1996	
		CA 2195425 A1 08-02-1996	
		CN 1154067 A 09-07-1997	
		CZ 9700207 A3 14-05-1997	
		DK 772441 T3 27-05-2002	
		WO 9603130 A1 08-02-1996	
		EP 0772441 A1 14-05-1997	
		ES 2172592 T3 01-10-2002	
		FI 970260 A 22-01-1997	
		HU 77092 A2 02-03-1998	
		IS 4407 A 02-01-1997	
		JP 10502092 T 24-02-1998	
		NO 970309 A 24-01-1997	
		NZ 291417 A 23-12-1998	
		PL 318264 A1 26-05-1997	
		PT 772441 T 30-08-2002	
		SK 10497 A3 06-08-1997	
		US 6043234 A 28-03-2000	
WO 2005105103	A	10-11-2005	AR 048722 A1 17-05-2006
		AU 2005237255 A1 10-11-2005	
		BR PI0510493 A 13-11-2007	
		CA 2562296 A1 10-11-2005	
		EP 1747001 A2 31-01-2007	
		JP 2007535519 T 06-12-2007	
		KR 20070004919 A 09-01-2007	
		UY 28875 A1 30-11-2005	
EP 1655031	A	10-05-2006	NONE
EP 1535618	A	01-06-2005	AU 2004292778 A1 09-06-2005
		BR PI0416924 A 16-01-2007	
		CA 2547051 A1 09-06-2005	
		CN 1905885 A 31-01-2007	
		WO 2005051400 A1 09-06-2005	
		JP 2007512291 T 17-05-2007	
		KR 20060126671 A 08-12-2006	
		UY 28631 A1 30-06-2005	
WO 2005115350	A	08-12-2005	AR 049196 A1 05-07-2006
		DE 102004026679 A1 15-12-2005	
		EP 1758560 A1 07-03-2007	
		US 2005267082 A1 01-12-2005	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/001451

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K31/57 A61K31/573 A61P15/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KOEHLER G ET AL: "LIPID METABOLISM DURING TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS WITH THE PROGESTIN DIENOGEST" ACTA OBSTETRICIA AND GYNECOLOGICA SCANDINAVICA, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, Bd. 68, Nr. 7, 1989, Seiten 633-635, XP001037508 ISSN: 0001-6349 Zusammenfassung das ganze Dokument ----- -/-	1-12
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 18. April 2008		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 13/05/2008
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Economou, Dimitrios

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/001451

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	KOEHLER G ET AL: "ENDOMETRIOSE THERAPIE MIT DIENOGEST / dienogest in the treatment of endometriosis" ZENTRALBLATT FÜR GYNAEKOLOGIE, JOHANN AMBROSIOUS BARTH, LEIPZIG, DE, Bd. 109, Nr. 12, 1987, Seiten 795-801, XP001037560 ISSN: 0044-4197 Zusammenfassung das ganze Dokument	1-12
X	ANONYM: "GELBE LISTE PHARMINDEX: "Chlormadinon 2 mg JENAPHARM Tbl." 2006, MMI GMBH., GERMANY, XP002435839 Chlormadinon 2 mg JENAPHARM Tbl	1-12
X	BPI, VFA, BAH, DEUTSCHER GENERIKA VERBAND: "ROTE LISTE" 2002, ROTE LISTE SERVICE GMBH, FRANKFURT/MAIN, GERMANY, XP002435840 siehe 76019, 76020, 76021, 76022, 76025, 76085, 76086 76160	1-12
X	DE 44 26 601 A1 (SCHERING AG [DE]) 1. Februar 1996 (1996-02-01) Seite 3, Zeile 2 - Zeile 8 Seite 4, Zeile 15 - Zeile 19 Seite 4, Zeile 23 - Zeile 29 Seite 4, Zeile 43 - Zeile 55 Ansprüche 1,12	1-12
X	WO 2005/105103 A (SCHERING AG [DE]; SACHSE ANDREAS [DE]) 10. November 2005 (2005-11-10) Seite 5, Absatz 4 Seite 8, Zeile 21 - Seite 9, Zeile 5 Seite 9, Zeile 21 Ansprüche 1,6,7,15,16,52-69	1-12
X	EP 1 655 031 A (SCHERING AG [DE]) 10. Mai 2006 (2006-05-10) Absätze [0001], [0024]; Ansprüche 5,11 das ganze Dokument	1-12
X	EP 1 535 618 A (SCHERING AG [DE]) 1. Juni 2005 (2005-06-01) Absätze [0016], [0028], [0038], [0040] - [0042]; Beispiel 4 Ansprüche 1,2,11-13,18,19,21-25	1-12

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/001451

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2005/115350 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; SCHRAMM GEORG [DE]; HENSKE RAINER [DE]) 8. Dezember 2005 (2005-12-08) Seite 2, Absatz 2 Seite 3, Zeile 4 Seite 4, Zeile 15 Seite 4, Absatz 2 Seite 5, Absätze 3,4 Beispiele 1-3 Ansprüche 1-7	1-12
A	MORÁN C ET AL: "TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS WITH CYPROTERONE ACETATE. PRELIMINARY REPORT" ARCHIVES OF MEDICAL RESEARCH, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, MEXICO, MX, Bd. 27, Nr. 4, Januar 2006 (2006-01), Seiten 535-538, XP009084063 ISSN: 0188-4409 das ganze Dokument Zusammenfassung	1-12
A	LEMBKE J ET AL: "DIE EFFEKTIVITÄT DER THERAPIE DER ENDOMETRIOSE MIT DANAZOL UND CHLORMADINONAZETAT SOWIE DEREN EINFLUSS AUF PARAKLINISCHE PARAMETER" ZENTRALBLATT FUER GYNAEKOLOGIE, JOHANN AMBROSIUS BARTH, LEIPZIG, DE, Bd. 108, Nr. 6, 1986, Seiten 341-346, XP009084059 ISSN: 0044-4197 das ganze Dokument Zusammenfassung	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/001451

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4426601	A1	01-02-1996	AT 213417 T 15-03-2002
		AU 705618 B2 27-05-1999	
		AU 3254395 A 22-02-1996	
		CA 2195425 A1 08-02-1996	
		CN 1154067 A 09-07-1997	
		CZ 9700207 A3 14-05-1997	
		DK 772441 T3 27-05-2002	
		WO 9603130 A1 08-02-1996	
		EP 0772441 A1 14-05-1997	
		ES 2172592 T3 01-10-2002	
		FI 970260 A 22-01-1997	
		HU 77092 A2 02-03-1998	
		IS 4407 A 02-01-1997	
		JP 10502092 T 24-02-1998	
		NO 970309 A 24-01-1997	
		NZ 291417 A 23-12-1998	
		PL 318264 A1 26-05-1997	
		PT 772441 T 30-08-2002	
		SK 10497 A3 06-08-1997	
		US 6043234 A 28-03-2000	
WO 2005105103	A	10-11-2005	AR 048722 A1 17-05-2006
		AU 2005237255 A1 10-11-2005	
		BR PI0510493 A 13-11-2007	
		CA 2562296 A1 10-11-2005	
		EP 1747001 A2 31-01-2007	
		JP 2007535519 T 06-12-2007	
		KR 20070004919 A 09-01-2007	
		UY 28875 A1 30-11-2005	
EP 1655031	A	10-05-2006	KEINE
EP 1535618	A	01-06-2005	AU 2004292778 A1 09-06-2005
		BR PI0416924 A 16-01-2007	
		CA 2547051 A1 09-06-2005	
		CN 1905885 A 31-01-2007	
		WO 2005051400 A1 09-06-2005	
		JP 2007512291 T 17-05-2007	
		KR 20060126671 A 08-12-2006	
		UY 28631 A1 30-06-2005	
WO 2005115350	A	08-12-2005	AR 049196 A1 05-07-2006
		DE 102004026679 A1 15-12-2005	
		EP 1758560 A1 07-03-2007	
		US 2005267082 A1 01-12-2005	

1

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 - (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 - (43) **Fecha de publicación internacional : 04 de septiembre de 2008**
(04.09.2008)
 - (10) **Número de publicación internacional: WO 2008/104342 A1**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
A61K 31/57 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
- (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2008/001451**
- (22) **Fecha de presentación internacional: 23 de febrero de 2008**
(23.02.2008)
- (25) **Idioma de la presentación: alemán**
- (26) **Idioma de la publicación: alemán**
- (30) **Fecha de prioridad:**
07004202.3 del 01 de marzo de 2007 (01.03.2007) EP
- (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de**
US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
Müllerstrasse 170-178, 13353 Berlin (DE).
- (72) **Inventores; y**
- (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): SEITZ, Christian [DE/DE];**
Lange Strasse 5, 15738 Zeuthen (DE). WASSERFALL, Annemarie
[DE/DE]; Sperberstrasse 5, 13506 Berlin (DE). ZIMMERMANN, Holger
[DE/DE]; Lessingstrasse 3a, 14612 Falkensee (DE).
- (74) **Agente: CRAMER, Eva-Maria; Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-**
Strasse 15, 07745 Jena (DE).
- (81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario,
para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.
- (84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario,
para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente
euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2 34

Declaración según regla 4.17:

- en referencia al derecho de la solicitante para solicitar una patente y obtenerla (regla 4.17 cifra ii)

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional
- con reivindicaciones enmendadas

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

(54) Título: PREPARACIÓN FARMACÉUTICA PARA REDUCIR LA ENDOMETRIOSIS

(57) Resumen:

Una composición farmacéutica para el tratamiento de endometriosis sin reducir la densidad ósea contiene un gestágeno con eficacia antiandrogénica, con preferencia 17α -cianometil-17- β -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 invención 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 perfil lipídico). La composición farmacéutica es por ello apropiada para la aplicación a largo plazo.



PREPARACIÓN FARMACÉUTICA PARA REDUCIR LA ENDOMETRIOSIS

5 Campo técnico

La invención se refiere a una composición farmacéutica para reducir la endometriosis sin disminución de la densidad ósea, que contiene un gestágeno con eficacia antiandrogénica en una dosis diaria, que es como máximo el doble de la dosis

10 inhibidora de la ovulación, junto con uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables. La invención realiza también un preparado monofásico, que no ejerce una influencia negativa sobre el metabolismo óseo. Por ello, este preparado es apropiado para una utilización a

15 largo plazo. De la misma manera, el uso de gestágenos con eficacia antiandrogénica en la dosis anterior para la obtención de un preparado farmacéutico para la prevención y/o la terapia de la endometriosis sin influencia negativa sobre el metabolismo óseo y, con ello, disminución de la

20 densidad ósea, permite mantener los efectos colaterales conocidos de composiciones farmacéuticas convencionales tales como, por ejemplo, sofocaciones, acné, modificación del perfil lipídico en una medida tolerable.

25 Estado de la técnica

4
26

La endometriosis es una enfermedad ginecológica crónica que aparece primariamente en el 5-20% de las mujeres en edad fértil. En la literatura especializada, la endometriosis se define como presencia de endometrio o tejido simil
5 endometriósico fuera de la cavidad uterina. La sintomatología típica de la enfermedad endometriósica es dismenorrea, dispareunia y dolores en la defecación. Las pacientes con endometriosis se quejan con frecuencia de dolores en la zona pélvica. Dolores en el bajo vientre que
10 aparecen en la segunda mitad del ciclo, seguido de una menstruación dolorosa y posterior liberación del dolor hasta mediados del siguiente ciclo hacen pensar a menudo en una enfermedad endometriósica, pero los dolores duraderos tampoco son tan raros. Sin embargo, aproximadamente 30-40%
15 de las enfermas de endometriosis no tienen dolores. La enfermedad se comprueba sólo de casualidad en relación con otras acciones diagnósticas. En aproximadamente el 50-60% de establece el diagnóstico "enfermedad endometriósica" como diagnóstico casual al clarificar una esterilidad.

20 De la literatura especializada y de patentes se sabe cómo tratar la endometriosis medicamentosamente con danazol, un derivado de 17α -etiniltestosterona, agonistas de GnRH, combinaciones de gestágeno/estrógeno o monopreparados gestagénicos.

25 El documento US 6.569.845 revela el tratamiento de

25

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, poseen un contenido de dienogest de 400 mg a 2 g.

Moore, C. et al., The treatment of endometriosis, Drugs of Today 1999, 35 (Suppl C): 41-52, investigaron en estudios clínicos la eficacia de dienogest en el tratamiento de endometriosis comparativamente al régimen de tratamiento con danazol o agonistas de GnRH. A las afectadas por endometriosis se suministraron durante 24 semanas 2 mg de dienogest por día. El resultado del tratamiento es comparable con el resultado de un tratamiento con danazol o agonistas de GnRH. Hasta el 90% de las afectadas informaron sobre sangrados irregulares, pero ninguna informó sobre sangrados intolerables. La eficacia del tratamiento estándar con danazol se debilita por significativos efectos androgénicos, mientras que los agonistas de GnRH están relacionados con "síntomas menopáusicos".

Schweppe, K.-W, Stellenwert der Gestagene, Zentralbl Gynakol 2003, 125: 276-280 explica que, con un tratamiento oral continuo con gestágenos (por ejemplo, con acetato de medroxiprogesterona, dienogest, didrogesterona, linestrenol en una dosificación diaria de 5 mg a 20 mg, designado como

6

de baja dosificación y clasificado como principio de tratamiento eficaz en síntomas originados por endometriosis), se han de caracterizar bajo niveles de estrógenos. Resultan a menudo hemorragias leves e intermenstruales. Esto obliga a aumentar la dosis y/o a añadir estrógenos. Las tasas de recidivas son a largo plazo superiores al 50%.

Una información de seguridad del 2005 respecto de un producto de acetato de medroxiprogesterona muestra que los monopreparados gestagénicos pueden ejercer un efecto negativo con un tratamiento a largo plazo sobre la densidad ósea. Por el contrario, en combinación con estrógenos, algunos gestágenos ejercen una influencia positiva sobre el metabolismo óseo.

Otra información de seguridad, NDA 21-584, FDA 22.03.2005, respecto de depo-subQ provera 104TM (acetato de medroxiprogesterona i.m. - 104 mg/0,65 ml), hace referencia a que las mujeres que usan este preparado padecen de una pérdida de densidad mineral ósea que se magnifica con el uso prolongado del preparado y deja de ser completamente reversible.

Knauth, R y Habenicht U. F., Levonorgestrel has beneficial effects, Exp Clin Endocrinol diabetes 106 (1998) Suppl 1: 37, mostraron ya en 1998 que, en este caso, el efecto androgénico parcial de un gestágeno (levonorgestrel)

7 29

y no la actividad gestagénica es decisiva para esta influencia positiva sobre el metabolismo óseo. También Kuhl, H., Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution, 3. Aufl., Bremen. UNI-MED, 2006, 117, destaca que determinados gestágenos se vuelven activos a través de un efecto androgénico parcial. Además, Jul explica que los andrógenos refuerzan el efecto positivo de los estrógenos sobre la densidad ósea de manera considerable.

10 Descripción de la invención

Es objeto de la invención una composición farmacéutica con un contenido de esteroides lo más bajo posible para reducir la endometriosis, en donde la composición no debería ejercer al mismo tiempo ninguna influencia negativa sobre la densidad ósea/el metabolismo óseo.

Ahora se halló que la disminución de la endometriosis sin reducción de la densidad ósea se puede lograr por medio de una composición farmacéutica con menor dosificación hormonal, a saber, un gestágeno con eficacia anti-androgénica, cuya dosis diaria máxima es el doble de la dosis inhibidora de la ovulación, y uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables.

Al mismo tiempo, la composición farmacéutica o su uso o el correspondiente preparado monofásico logra que, además de la reducción de la endometriosis, sorprendentemente no se ha

8

de caracterizar una influencia negativa sobre el metabolismo óseo, es decir, ninguna reducción/disminución de la densidad ósea.

Asimismo, le resulta a la composición farmacéutica o su uso o el correspondiente preparado monofásico, sorprendentemente, mantener los efectos colaterales conocidos de los medicamentos convencionales para el tratamiento de la endometriosis, por ejemplo, sofocaciones, modificación del perfil lipídico, en una medida tolerable.

Conforme a la invención, los gestágenos utilizados con eficacia antiandrogénica son dienogest, acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona.

La dosis diaria de dienogest como máximo el doble de la dosis inhibidora de la ovulación es máximo de 2 mg. También el acetato de ciproterona o el acetato de cloromadinona se emplean según la invención en una dosificación diaria de máximo el doble de la dosis inhibidora de la ovulación. La dosis inhibidora de la ovulación de dienogest y de acetato de ciproterona es de 1 mg, la de acetato de cloromadinona, de 1,7 mg.

La dosis diaria de gestágenos puede ser una vez el doble como máximo de la dosis inhibidora de la ovulación o dos veces la misma dosis de como máximo la mitad de la dosis inhibidora de la ovulación.

También se soluciona el objeto según la invención por

9

medio de una composición farmacéutica, que contiene unidades de dosis diarias envasadas por separado y que se pueden extraer individualmente, que están colocadas para los siguientes 28 ó 30 días en una unidad de empaque, en donde
5 las unidades de dosis diarias contienen máximo 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona junto con uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables.

Con preferencia, las unidades de empaque son 2 blísters
10 de 14 ó 15 unidades de dosis diarias cada uno.

Se halló que la composición farmacéutica que es apropiada para la prevención y/o la terapia de la endometriosis no ejerce sorprendentemente ninguna influencia negativa sobre el metabolismo óseo y la densidad ósea, así
15 como el perfil lipídico. Por ello, la composición farmacéutica es apropiada sorprendentemente para la aplicación a largo plazo, en especial con la administración continua de la forma de dosificación para una duración de al menos 169 días o 25 semanas a varios años, con preferencia
20 más de 2 años.

Según la invención, el objeto también se soluciona por medio de un kit, que contiene al menos 28, con preferencia 30 unidades de dosis diarias de la dosis inhibidora de la ovulación doble máxima de un gestágeno con acción
25 antiandrogénica parcial, con preferencia dienogest, acetato

de ciproterona o acetato de cloromadinona junto con uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención se refiere al uso de gestágenos con eficacia antiandrogénica en una dosis diaria, 5 que es como máximo el doble de la dosis inhibidora de la ovulación, para obtener un preparado farmacéutico para la prevención y/o la terapia de la endometriosis, en donde se halló que sorprendentemente no se ha de caracterizar ninguna influencia negativa del metabolismo óseo, ni ninguna 10 reducción de la densidad ósea. Al mismo tiempo, se mantienen los efectos colaterales conocidos de los medicamentos convencionales para el tratamiento de la endometriosis, por ejemplo, sofocaciones, modificación del perfil lipídico, en una medida tolerable.

15 Otras formas de realización según la invención resultan de las características de las subreivindicaciones 9, 10, 11 ó 12.

El preparado farmacéutico puede existir en forma de comprimidos, cápsulas, grageas, obleas, sistemas 20 terapéuticos transdérmicos, ampollas, supositorios, geles, ungüentos, implantes, anillos vaginales o spray nasal. En este caso, la dosis diaria de gestágeno dada por las formas no orales del preparado farmacéutico como sistema terapéutico transdérmico, ampolla, supositorio, gel, 25 ungüento, implante, anillo vaginal o spray nasal es

equivalente a la dosis diaria que lleva como máximo el doble de la dosis inhibidora de la ovulación en las formas orales.

Por otra parte, la invención se refiere a un preparado monofásico para reducir la endometriosis, que comprende al
5 menos 28 unidades de dosificación, con preferencia 30 unidades de dosificación, eventualmente en 2 blísters de 14 ó 15 unidades de dosificación cada uno, que contienen un gestágeno con eficacia antiandrogénica con la dosis inhibidora de la ovulación doble máxima, seleccionada de
10 entre dienogest, acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona.

La invención también se refiere a un preparado monofásico para reducir la endometriosis y sin influencia negativa del metabolismo óseo y, con ello, reducción de la
15 densidad ósea, que comprende las unidades de dosificación anteriores, en cada caso con un gestágeno con eficacia antiandrogénica con la dosis inhibidora de la ovulación doble máxima seleccionada de entre dienogest, acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona, en donde las
20 unidades de dosificación se administran de forma continua menos 169 a más de 730 días.

El preparado monofásico es apropiado para la prevención y/o la terapia de la endometriosis o bien reduce la endometriosis, no influye negativamente sobre el metabolismo
25 óseo/la densidad ósea y mantiene en una medida tolerable los

efectos colaterales conocidos originados por la terapia de la endometriosis (densidad ósea reducida, sofocaciones, perfil lipídico alterado). Por ello, es apropiado para una terapia prolongada.

5

Ejemplos de realización

Ejemplo 1

Se preparan comprimidos con la siguiente composición:

dienogest, micronizado	2.000 mg
min, 99% $\leq$ 20 μ m, 100% $\leq$ 30 μ m	
Lactosa monohidratada	62.800 mg
Celulosa microcristalina	18.000 mg
Almidón de papa	36.000 mg
Povidona K 25	8.100 mg
Estearato de magnesio	1.350 mg
Talco	4.050 mg
Crospovidona	2.700 mg

10

El dienogest se emplea micronizado con un tamaño de partícula medio de 20 μ m y se mezcla con lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y almidón de papa. La Povidona K 25 se rocía durante la granulación. Después de
15 secar y mezclar talco, crospovidona y estearato de magnesio, la mezcla de las sustancias se comprime para formar

13

comprimidos con un diámetro de 7 mm y una masa de 135 mg.

Ejemplo 2

En un estudio clínico, se trataron 252 mujeres con
5 endometriosis diagnosticada por laparoscopia durante un
período de 6 meses, ya sea con el agonista de GnRH acetato
de leuprorelina (LA) 3,75 mg s.c. cada 4 semanas o con 2
mg/d oral del gestágeno dienogest (DNG). 128 pacientes se
aleatorizaron en el grupo LH y 124 pacientes, en el grupo
10 DNG. La eficacia de la correspondiente terapia se investigó,
por ejemplo, por medio de una escala de dolor que debía
completar la paciente (Visual Analogue Scale, VAS). Al final
del tratamiento, se vio en ambos grupos comparativos una
reducción similar de los dolores en comparación con el
15 inicio del estudio (-47,5 mm para DNG; -46,0 mm para LA). El
análisis estadístico mostró la no superioridad de DNG
respecto de LA.

Además, se registraron efectos colaterales frecuentes
del procedimiento terapéutico hormonal en el caso de
20 endometriosis:

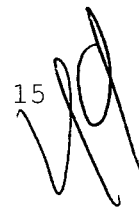
En ambos grupos de tratamiento, se produjeron
alteraciones de la menstruación -a menudo, como menstruación
faltante o en forma de ligeras hemorragias intermenstruales-
pero que sólo en pocas pacientes llevaron a la suspensión de
25 la terapia.

Las sofocaciones, un síntoma típico en caso de déficit de estrógeno, se produjeron en el grupo DNG esencialmente con menor frecuencia (0,89 días con sofocaciones / semana) que en el grupo LH (4,23 días / semana). Además, se redujo la sintomatología en el grupo DNG en el curso de los seis meses de terapia, mientras que aumentó en LA.

En un subgrupo de pacientes, se investigó la influencia de ambas terapias sobre el metabolismo óseo. Al final de los seis meses de terapia, se mostró una diferencia estadísticamente significativa con ventaja para DNG: en DNG, la densidad ósea estaba casi inalterada en comparación con el inicio del estudio (+0,25%), mientras que en el grupo comparativo se había producido una clara caída (-4,0%). Estos resultados se confirmaron por medio de parámetros de laboratorio para determinar el metabolismo óseo, que remiten a una mayor resorción ósea bajo la terapia con LA.

Los valores de estrógeno quedaron prácticamente sin modificación alguna bajo la terapia con DNG (valor medio antes de la terapia: 256,3 pmol/L; fin del estudio: 249,9 pmol/L), mientras que bajo LA se produjo una clara caída (antes de la terapia: 299,0 pmol/L; fin del estudio: 68,5 pmol/L). Los otros valores de laboratorio investigados para seguridad no dieron como resultado significativas modificaciones en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

En total, ambos tratamientos eran equivalentes en



cuanto a la eficacia, mientras que respecto de los efectos colaterales causados por el déficit de estrógeno como sofocaciones y reducida densidad ósea, se mostraron claras ventajas para DNG.

16
50

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para reducir la endometriosis y sin influencia negativa sobre el metabolismo óseo y, con ello, disminución de la densidad ósea, que
5 contiene un gestágeno con eficacia antiandrogénica 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.

2. Composición farmacéutica de acuerdo con la
10 reivindicación 1, caracterizada porque el componente gestagénico es 17α -cianometil- 17β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (dienogest), acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con la
15 reivindicación 2, caracterizada porque la dosis diaria es de 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que contiene unidades de dosis diarias
20 envasadas por separado y que se pueden extraer de forma individual, que están colocadas para un período de al menos 28, con preferencia 30 días sucesivos en una unidad de embalaje, en donde las unidades de dosis diarias contienen 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de
25 ciproterona o acetato de cloromadinona junto con uno o

17
S

varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables.

5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 con una administración continua de la forma posológica para un período de al menos 169 días o 25 semanas a varios años, con preferencia más de 2 años, para la prevención y/o la terapia de la endometriosis sin influencia negativa sobre el metabolismo óseo y, con ello, reducción de la densidad ósea.

6. Kit que contiene al menos 28 unidades de dosis diarias de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3.

7. Kit de acuerdo con la reivindicación 6, que contiene 30 unidades de dosis diarias de una composición farmacéutica.

8. Uso de gestágenos con eficacia antiandrogénica seleccionados del grupo 17α -cianometil- 17β -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, para obtener un preparado farmacéutico para la prevención y/o la terapia de la endometriosis sin influencia negativa sobre el metabolismo óseo y, con ello, reducción de la densidad ósea.

9. Uso de gestágenos de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque la dosis diaria es de 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de

ciproterona o acetato de cloromadinona.

10. Uso de gestágenos de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, para obtener un preparado farmacéutico con una administración continua para un período de al menos 169 días o 25 semanas a varios años, con preferencia más de 2 años, para la prevención y/o la terapia de la endometriosis sin influencia negativa sobre el metabolismo óseo y, con ello, reducción de la densidad ósea.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, 9 ó 10, que contiene unidades de dosis diarias envasadas por separado y que se pueden extraer de manera individual, que se colocan para un período de al menos 28, con preferencia 30 días sucesivos en una unidad de embalaje, donde las unidades de dosis diarias contienen 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona junto con uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables.

12. Uso de gestágenos de acuerdo con la reivindicación 8, 9, 10 u 11, caracterizada porque el preparado farmacéutico está presente en forma de comprimidos, cápsulas, grageas, obleas, sistemas terapéuticos transdérmicos, ampollas, supositorios, geles, ungüentos, implantes, anillos vaginales o spray nasal.

19
B

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

ingresadas en la Oficina Internacional el 11 de julio de
2008 (11/7/2008)

5 1. Composición farmacéutica que contiene un gestágeno
con eficacia antiandrogénica 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, caracterizada porque no se
10 produce una influencia negativa sobre el metabolismo óseo y,
con ello, una disminución de la densidad ósea durante la
terapia de la endometriosis.

2. Composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 1, caracterizada porque el componente
15 gestagénico es 17α -cianometil-17- β -hidroxiestra-4,9-dien-3-
ona (dienogest), acetato de ciproterona o acetato de
cloromadinona.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 2, caracterizada porque la dosis diaria es de
20 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de
ciproterona o acetato de cloromadinona.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 3, que contiene unidades de dosis diarias
envasadas por separado y que se pueden extraer de forma
25 individual, que están colocadas para un período de al menos

20
54

28, con preferencia 30 días sucesivos en una unidad de embalaje, en donde las unidades de dosis diarias contienen 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona junto con uno o
5 varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables.

5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 con una administración continua de la forma posológica para un período de al menos 169 días o 25 semanas a varios años, con preferencia más de 2 años, caracterizada
10 porque no se produce una influencia negativa sobre el metabolismo óseo y, con ello, una disminución de la densidad ósea durante la prevención y/o la terapia de la endometriosis.

6. Kit que contiene al menos 28 unidades de dosis
15 diarias de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3.

7. Kit de acuerdo con la reivindicación 6, que contiene
30 unidades de dosis diarias de una composición farmacéutica.

20 8. Uso de gestágenos con eficacia antiandrogénica seleccionados del grupo 17α -cianometil- 17β -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, para evitar la
25 influencia negativa sobre el metabolismo óseo y, con ello,

una disminución de la densidad ósea durante la prevención y/o la terapia de la endometriosis.

9. Uso de gestágenos de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque la dosis diaria es de 2 mg de 5 dienogest o una cantidad equivalente de acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona.

10. Uso de gestágenos de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, para obtener un preparado farmacéutico con una administración continua para un período de al menos 169 días 10 o 25 semanas a varios años, con preferencia más de 2 años, para evitar la influencia negativa sobre el metabolismo óseo y, con ello, una disminución de la densidad ósea durante la prevención y/o la terapia de la endometriosis.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, 9 ó 10, que 15 contiene unidades de dosis diarias envasadas por separado y que se pueden extraer de manera individual, que se colocan para un período de al menos 28, con preferencia 30 días sucesivos en una unidad de embalaje, donde las unidades de dosis diarias contienen 2 mg de dienogest o una cantidad 20 equivalente de acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona junto con uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables.

12. Uso de gestágenos de acuerdo con la reivindicación 8, 9, 10 u 11, caracterizada porque el preparado 25 farmacéutico está presente en forma de comprimidos,

cápsulas, grageas, obleas, sistemas terapéuticos
transdérmicos, ampollas, supositorios, geles, ungüentos,
implantes, anillos vaginales o spray nasal.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT**Notificación de registro de
una modificación**(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A:

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

Fecha de envío (día/mes/año): 17 de noviembre de 2008 (17.11.2008)	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del solicitante o del agente: 53622-AWO	
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2008/001451	Fecha de presentación (día/mes/año): 23 de febrero de 2008 (23.02.2008)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:		
☒ el solicitante	☒ el inventor	☐ el agente ☐ el representante común
Nombre y dirección: WASSERFALL, Annemarie Sperberstrasse 5 13506 Berlin Alemania	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
	Teléfono N°:	
	Facsímil N°:	
	Telex N°:	
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:		
☐ la persona	☐ el nombre	☒ el domicilio ☐ la nacionalidad ☐ la residencia
Nombre y dirección: WASSERFALL, Annemarie Sperberstrasse 5 13505 Berlin Alemania	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
	Teléfono N°:	
	Facsímil N°:	
	Telex N°:	
3. Otras observaciones, si son necesarias:		
4. Se envía una copia de esta notificación a:		
☒ la Oficina receptora	☒ las Oficinas designadas concernientes	
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas seleccionadas concernientes	
☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional	☐ otros:	

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: HAPPE Isabel e-mail: pc06.pct@wipo.int Teléfono N°: +41 22 338 74 06
---	---

Facsímil N°: +41 22 338 89 70

Formulario PCT/IB/306 (julio 2008)

I/DU04LB9X0

2008

2436

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

CRAMER, Eva-Maria
Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Strasse 15
07745 Jena
ALLEMAGNEDate of mailing (day-month-year)
17 November 2008 (17.11.2008)Applicant's or agent's file reference
53622-AWO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2008/001451International filing date (day-month-year)
23 February 2008 (23.02.2008)

The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

WASSERFALL, Annemarie
Sperberstrasse 5
13506 Berlin
GermanyState of Nationality
DEState of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

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

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

Name and Address

WASSERFALL, Annemarie
Sperberstrasse 5
13505 Berlin
GermanyState of Nationality
DEState of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

HAPPE Isabel

e-mail pt06.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 06

Facsimile No. +41 22 338 89 70

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

59

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

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

A:

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

Fecha de envío (día/mes/año): 29 de septiembre de 2008 (29.09.2008)	
Referencia del solicitante o del agente: 53622-AWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2008/001451	Fecha de presentación (día/mes/año): 23 de febrero de 2008 (23.02.2008)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:		
☒ el solicitante	☒ el inventor	☐ el agente
☐ el representante común		
Nombre y dirección: ZIMMERMANN, Holger Lessingstrasse 3a 14612 Falkensee Alemania	Pais de Nacionalidad DE	Pais de Residencia DE
	Teléfono N°:	
	Facsimil N°:	
	Telex N°:	
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:		
☐ la persona	☐ el nombre	☒ el domicilio
☐ la nacionalidad	☐ la residencia	
Nombre y dirección: ZIMMERMANN, Holger Lessingallee 3a 14612 Falkensee Alemania	Pais de Nacionalidad DE	Pais de Residencia DE
	Teléfono N°:	
	Facsimil N°:	
	Telex N°:	
3. Otras observaciones, si son necesarias:		
4. Se envía una copia de esta notificación a:		
☒ la Oficina receptora	☒ las Oficinas designadas concernientes	
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas seleccionadas concernientes	
☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional	☐ otros:	

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: WIMMER- Peter e-mail: pc06.pct@wipo.int Teléfono N°: +41 22 338 74 06
---	--

Facsimil N°: +41 22 338 89 70

Formulario PCT/IB/306 (julio 2008)

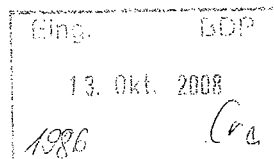
I/DS26XL8C0

60

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

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

Date of mailing (day month year) 29 September 2008 (29.09.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 53622-AWO	
International application No. PCT/EP2008/001451	International filing date (day month year) 23 February 2008 (23.02.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address ZIMMERMANN, Holger Lessingstrasse 3a 14612 Falkensee Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address ZIMMERMANN, Holger Lessingallee 3a 14612 Falkensee Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Wimmer Peter
Facsimile No. +41 22 338 89 70	e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06

Fax seguido de mail
Fax N°: 0041-22 338 82 70

Oficina Intelectual mundial de WIPO
3, chemin des Colombettes

1211 Ginebra
Suiza

Su referencia
PCT/EP 2008/001451

Su carta del
13 de mayo, 2008

Nuestra referencia
53622AWO

Fecha
11 de julio, 2008

Solicitud PCT PCT/EP 2008/001451
"Composición farmacéutica para reducir una
endometriosis sin disminución de la densidad ósea"
Solicitante: Bayer Schering Pharma
Aktiengesellschaft,
Müllerstraße 170 – 178, 13353 Berlín

Acerca de la notificación del envío del Informe de
Búsqueda Internacional y la Opinión Escrita del
Organismo de Búsqueda Internacional, o la
declaración.
Enmiendas y declaraciones según el Artículo 19(1)

Rogamos hallar en el adjunto las Enmiendas y
Declaraciones según el Artículo 19(1) del Solicitante.

Saludo de rigor

Jenapharm GMBH & Co. KG

(Firmado)

Eva-Maria Cramer

(Firmado)

Sylvia Krätzel

Adjuntos

Modificaciones según el Artículo 19(1)

1. Las reivindicaciones 1 y 5, 8 y 10 fueron modificadas.
Las reivindicaciones modificadas fueron incorporadas en una hoja de reemplazo 8 y 9 en limpio. En las hojas 8 y 9, que contienen las reivindicaciones originales, también se agregan las modificaciones marcadas.
2. Las reivindicaciones 1 y 5 son reivindicaciones orientadas a una segunda utilización medicinal, análogamente a las reivindicaciones 1 y 5 originales, donde, sin embargo, se hace hincapié explícitamente en la segunda utilización medicinal mediante la versión de reivindicación en dos partes.
3. Las reivindicaciones 8 y 10 fueron formuladas en una versión de reivindicación en dos partes, según la "versión de reivindicación suiza".
4. En relación con la solicitud de patente, el solicitante hace saber:
 1. se interpreta que la composición farmacéutica que contiene gestágeno con actividad antiandrógena, la cual no influye en el metabolismo óseo durante la terapia de la endometriosis o no disminuye la densidad ósea, representa una nueva acción con el atributo técnico "ninguna influencia en el metabolismo óseo".
 2. Fundamentación:
 - la acción básica de este atributo no fue dada a conocer en ninguno de los documentos disponibles mencionados.
 - la publicación mencionada en la solicitud de patente referente al gestágeno acetato de medroxiprogesterona, con acción parcialmente antiandrógena, revela la terapia de la endometriosis y la inhibición de la pérdida de densidad ósea (ver página 3, renglones 1 - 5).
 - la publicación revela también (ver página 2, renglones 31 - 36), en el caso de un producto con acetato de medroxiprogesterona como monopreparado de gestágeno antiandrógeno, la acción negativa sobre la densidad ósea y ve el tratamiento/inhibición de esta acción negativa en el cambio del método.



- Se adjuntan copias de las dos publicaciones
- el ámbito especializado revela que la influencia positiva sobre el metabolismo óseo es provocada por medio de la acción parcialmente andrógena de un gestágeno (ver Knauth, R., página 3, renglones 7 - 11). Se adjunta asimismo una copia.
- Se hace notar que en la utilización de una composición farmacéutica que contiene un monopreparado de gestágeno con acción antiandrógena no se debe suponer que el metabolismo óseo no se ve influido.
- Un médico que antes de la fecha de la prioridad rehusa el tratamiento con gestágenos antiandrógenos en pacientes con endometriosis con motivo del riesgo de una osteoporosis puede aconsejar a esta paciente, al respecto, una terapia de endometriosis exenta de acciones secundarias.
- En conocimiento de la presente solicitud, el médico también trataría a una paciente con endometriosis a largo plazo con el preparado conocido y no continuar con otro tratamiento o interrumpir un tratamiento luego de un período determinado de terapia como consecuencia de las indicaciones de seguridad mencionadas anteriormente.

(Firmado)

Eva-Maria Cramer
Agente de Patentes Europeas

Adjuntos

- las páginas de las reivindicaciones 1 – 12 originales provistas de las modificaciones
- las reivindicaciones 1 – 12 modificadas en limpio
- copia de la publicación de la página 2, renglones 31 – 36 (envío por correo)
- copia de la publicación de la página 3, renglones 1 – 5 (envío por correo)
- copia de la publicación de la página 3, renglones 7 – 1 (envío por correo)

Fax to follow by mail
Fax-Nr.: 0041-22 338 82 70

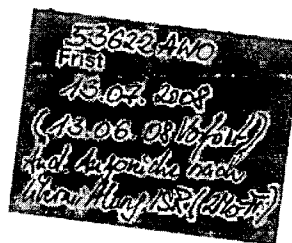
724/11.07.08

Jenapharm

Handwritten signature

World Intellectual Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes

1211 Geneva 20
Switzerland



Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schuer-Strasse 15
D-07745 Jena

Tel.: +49(0) 36 41 64 85
Fax: +49(0) 36 41 64 60 85
www.jenapharm.de
jenapharm@jenapharm.de

Patent Department
Tel.: 0 36 41/64 62 21
Fax: 0 36 41/64 62 80

Your ref.:
PCT/EP2008/001451

Your letter of:
May 13, 2008

Our ref.:
53622AWO

Date:
July 11, 2008

PCT-Application PCT/EP 2008/001451
„Pharmazeutische Zusammensetzung zur Verminderung einer
Endometriose ohne Verringerung der Knochendichte“
Applicant: Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft,
Müllerstraße 170-178, 13353 Berlin

On Notification of Transmittal of the International Search Report and the
Written Opinion of the International Searching Authority,
or the Declaration
Amendments and Statement under Article 19 (1)

Sitz der Gesellschaft:
Jena, HRB 201326
Amtsgericht Jena
USt-IdNr. DE 184232114

Geschäftsführende Gesellschafterin:
Schering Verwaltungsgesellschaft mbH
Jena-Weimar, HRB 108994
Amtsgericht Jena

Geschäftsführer:
Dr. Viktor Geisler
Dr. Stefan Klatt

Bankverbindungen:
Deutsche Bank AG, Filiale Erfurt
Konto 3501923 (BLZ 820 700 00)
Commerzbank AG, Filiale Erfurt
Konto 2581007 (BLZ 820 400 00)

BIC (SWIFT-Code): DEUTDE33
IBAN DE 13 3207 0000 0390 1923 00
BIC (SWIFT-Code): COBADE33
IBAN DE 33 8204 0000 0258 1007 00

Please find enclosed the Applicant's Amendments and Statement under
Article 19 (1).

Yours faithfully

Jenapharm GmbH & Co. KG

i. V. *Eva-Maria Cramer*
Eva-Maria Cramer

i. A. *Sylvia Krätzel*
Sylvia Krätzel

Encl.



DIN EN ISO 9001
DIN EN ISO 14001
REG.-Nr. 233 484

Änderungen nach Artikel 19 (1):

1. Die Patentansprüche 1 und 5, 8 und 10 wurden geändert.
Die geänderten Patentansprüche sind jeweils auf einem Ersatzblatt 8 und 9 in Reinschrift aufgeführt. Ferner sind die Ersatzblätter 8 und 9, enthaltend die ursprünglichen Ansprüche – versehen mit den Änderungen (markiert) – beigelegt.
2. Die Ansprüche 1 und 5 sind auf eine zweite medizinische Verwendung gerichtete Erzeugnisansprüche analog zu den ursprünglichen Ansprüchen 1 und 5, wobei jedoch nochmals explizit die zweite medizinische Verwendung durch die zweiteilige Anspruchsfassung betont wird.
3. Die Ansprüche 8 und 10 wurden in einer zweiteiligen Anspruchsfassung formuliert nach der „schweizerischen Anspruchsfassung“.
4. Die Anmelderin gibt im Zusammenhang mit der Patentanmeldung zu bedenken:
 1. Es wird die Auffassung vertreten, dass die pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Gestagene mit antiandrogener Wirksamkeit, welche den Knochenstoffwechsel während der Therapie der Endometriose nicht beeinflussen bzw. die Knochendichte nicht verringern, eine neue technische Wirkung mit dem technischen Merkmal „keine Beeinflussung des Knochenstoffwechsels“ darstellt.
 2. Begründung:
 - Die diesem Merkmal zugrunde liegende Wirkung ist der Öffentlichkeit in keinem der angegebenen Dokumente zugänglich gemacht worden.
 - Die in der Patentanmeldung zitierte Veröffentlichung zum partiell antiandrogen wirksamen Gestagen Medroxyprogesteronacetat offenbart die Therapie von Endometriose und hemmt den Knochendichteverlust (siehe Seite 3, Zeile 1 – 5).

- Auch die Veröffentlichung (siehe Seite 2, Zeile 31 – 36) offenbart, im Falle eines Medroxyprogesteronacetat-Produktes als antiandrogenes Gestagen-Monopräparat, die negative Wirkung auf die Knochendichte und sieht die Behandlung/Vermeidung dieser Negativ-Wirkung im Wechsel der Methode.
- Beide Veröffentlichungen sind als Kopie beigelegt.
- Die Fachwelt offenbart, dass der positive Einfluss auf den Knochenstoffwechsel hervorgerufen wird durch die partielle androgene Wirkung eines Gestagens (siehe Knauthe, R, S. 3, Zeile 7 – 11). Eine Kopie ist ebenfalls beigelegt.
- Es ist zu beachten, dass bei der Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, welche ein antiandrogen wirksames Gestagen-Monopräparat enthält nicht damit zu rechnen ist, dass der Knochenstoffwechsel nicht beeinflusst wird.
- Ein Arzt, der die Behandlung mit antiandrogenen Gestagenen bei Endometriose-Patientinnen auf Grund eines bestehenden Osteoporose-Risikos, vor dem Prioritätstag versagt hat, kann diesen Patientinnen eine diesbezügliche nebenwirkungsfreie Endometriose-Therapie empfehlen. Ferner würde der Arzt in Kenntnis der vorliegenden Anmeldung Endometriose-Patientinnen auch langfristig mit dem bekannten Präparat behandeln und nicht eine Behandlung auf Grund der vorzitierten Sicherheitshinweise nach einer bestimmten Therapiedauer mit einer anderen Methode fortzuführen bzw. die Behandlung abbrechen.

i. V. 
Eva-Maria Cramer
European Patent Attorney

Anlagen

- mit den Änderungen versehenen Seiten der ursprünglichen Patentansprüche 1 bis 12
- Reinschrift zu den geänderten Patentansprüchen 1 bis 12
- Kopie der Veröffentlichung zu Seite 2, Zeile 31 – 36 (Übergabe per Post)
- Kopie der Veröffentlichung zu Seite 3, Zeile 1 – 5 (Übergabe per Post)
- Kopie der Veröffentlichung zu Seite 3, Zeile 7 – 1 (Übergabe per Post)

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT N° 43bis.1)

A

ver formulario PCT/ISA/220

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente

ver formulario PCT/ISA/220

PROCEDER

Ver abajo, punto 2

Referencia Internacional

PCT/EP 2008/001451

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

23.02.2008

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

01.03.2007

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK
INV. A61K31/57, A61K31/573, A61P15/00

Solicitante

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

1. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

- ☒ Campo N° I Fundamento del informe
- ☐ Campo N° II Prioridad
- ☐ Campo N° III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
- ☐ Campo N° IV Falta de unidad de la invención
- ☒ Campo N° V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución.
- ☐ Campo N° VI Documentos específicos expuestos
- ☐ Campo N° VII Falencias específicas de la solicitud internacional
- ☐ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

2. **PROCEDER**

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este informe es válido como informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 66.1bis(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

Cuando este informe es válido como informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y Dirección Postal del ISA
Oficina de Patentes Europea
d-80298 München
Tel.: +49 89 2399 - 0; Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Formulario PCT/ISA/237 (carátula) (abril 2005)

Fecha de confección de
este informe:
ver formulario
PCT/ISA/210

Funcionario autorizado

Economou, Dimitrios

Teléfono N° +49 89 2399-8599

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2008/001451

16

Campo N° V	Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución
------------	--

1. Resolución

Novedad

Si Reivindicaciones:
No Reivindicaciones:

1-12

Actividad inventiva

Si Reivindicaciones:
No Reivindicaciones:

1-12

Aplicabilidad industrial

Si Reivindicaciones:
No Reivindicaciones:

1-12

2. Documentos y declaraciones:

ver hoja adjunta

Con respecto al ítem V

Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución.

1). El objeto de las reivindicaciones 1-12 es válido como aplicable industrialmente.

2). Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: KOEHLER G ET AL.: "LIPID METABOLISM DURING TEATMENT OF ENDOMETRIOSIS WITH THE PROGESTIN DIENOGEST" ACTA OBSTETRICIA AND GYNECOLOGICA SCANDINAVICA, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, Bd. 68, Nº 7, 1989, pp. 633-635, XP001037508, ISSN: 0001-6349

D2: KOEHLER G ET AL.: "ENDOMERTOSE THERAPIE MIT DIENOGEST / dienogest in the treatment of endometrosis" ZENTRALBLATT FUER GYNAEKOLOGIE, JOHANN AMBROSIUS BARTH, LEIPZIG, DE, Bd. 109, Nº 12, 1987, pp. 795-801, XP001037560, ISSN: 0040-4197

D3: ANONYM: "GELBE LISTE PHARMINDEX: "Chlormadinon 2 mg JENAPHARM Tbl.", 2006, MMI GMBH, Alemania, XP002415839

D4: BPI, VFA, BAH, DEUTSCHER GENERICA VERBAND: "ROTE LISTE", 2002, ROTE LISTE SERVICE GMBH, FRANKFURT/MAIN, ALEMANIA, XP002435840

D5: DE 44 26 601

D6: WO 2005/105103

D7: EP-A-1 655 031

D8: EP-A-1 1 535 618

D9: WO 2005/115350

3). En la evaluación de la novedad de un objeto destinado a un producto no se toma en consideración, de manera particularmente intencional, su uso. (ver reivindicación 1 de la patente: "para rducir la endometrosis"). De este modo, el objeto de las reivindicaciones 1-7 se refiere a los medios *per se*. Además, las reivindicaciones de la patente, tanto de producto como de utilización, no se limitan a dienogest, CMA, CTA, dado que no se excluye la presencia de otras sustancias activas. Se hace notar adicionalmente al solicitante que no se indica el contenido de la dosificación individual, dado que las reivindicaciones de producto una dosis diaria pero no el contenido de la preparación individual. Se puede dosificar, por ejemplo, 2 mg de dienogest / día con 2 tabletas x 1 mg o con 1 tableta x 2 mg, o hasta con media tableta de 4 mg.

El hecho de que el solicitante haya observado que los compuestos reivindicados no influyen en el metabolismo óseo no puede justificar la novedad.

Hasta la presentación de la presente solicitud, el experto ha tratado la endometriosis con los compuestos reivindicados. En el estado de la técnica ya se conoce un efecto negativo de ciertas sustancias activas sobre la densidad ósea (ver descripción, página 2, renglón 29 a página 3, renglón 3). Los documentos mencionados ahora, que se refieren a dienogest, CMA o acetato de ciproterona, no mencionan ningún efecto negativo de las sustancias activas sobre la densidad ósea. Por lo tanto, por medio de estos documentos no se puede reconocer ningún problema técnico novedoso. Luego que el solicitante ha observado que el dienogest, el CMA y el acetato de ciproterona no tienen ninguna influencia negativa sobre la densidad ósea, el experto seguirá tratando pacientes con endometriosis, sólo que ahora con la información de que las sustancias activas no tienen ninguna influencia negativa sobre la densidad ósea. La identificación de un nuevo efecto en la utilización de una sustancia activa ya conocida, incluso si era desconocida, y que el efecto se pueda atribuir a la sustancia activa, no puede justificar ninguna novedad cuando su utilización como tal no es novedosa.

Las tabletas que contienen 2 mg de dienogest para el tratamiento de la endometriosis en el marco de una monoterapia (sólo dienogest) son conocidas por medio de **D1**. El tratamiento de la endometriosis con 2 mg de dienogest también se describe en **D2**. La "Gelbe Liste" (= **D3**) menciona CMA, tabletas de 2 mg (tamaño de envasado: 12, 38, 60, 100 tabletas), para el tratamiento de la endometriosis. Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 1-12 no es novedoso.

D4 describe los siguientes preparados de combinaciones:

Nº: 76019 en envases de 1 x 21, 3 x 21, 6 x 21, con 2 mg de acetato de ciproterona ⇒ lesiona la novedad en las reivindicaciones 1-4 y 7

Nº: 76020 en envases de 1 x 21, 3 x 21, con 2 mg de CMA ⇒ lesiona la novedad en las reivindicaciones 1-

Nº: 76021 en envases de 1 x 22, 3 x 22, con 1 mg de CMA ⇒ lesiona la novedad en las reivindicaciones 1-6

Nº: 76022 en envases de 12, 14, 36, 60, 100, con 2 mg de CMA ⇒ lesiona la novedad en las reivindicaciones 1-6

Nº: 76025 en envases de 14, 42, 84, con 2 mg de CMA ⇒ lesiona la novedad en las reivindicaciones 1-6

Nº: 76085 en envases de 1 x 21, 3 x 21, con 2 mg de acetato de ciproterona ⇒ lesiona la novedad en las reivindicaciones 1-6

Nº: 76086 en envases de 1 x 28, 3 x 28, con 2 mg de dienogest ⇒ lesiona la novedad en las reivindicaciones 1-6



Nº: 76160 en envases de 1 x 21, 3 x 21, con 2 mg de dienogest $\Rightarrow$ lesiona la novedad en las reivindicaciones 1-6

D5 menciona preparados de combinaciones para el tratamiento de la endometriosis que contienen 2 – 20 mg de acetato de ciproterona o CMA. De esta manera, **D5** anticipa la novedad de las reivindicaciones 1-3 y 8-12. Las demás reivindicaciones no descansan en una actividad inventiva, puesto que definen atributos obvios.

D6 describe preparados de combinaciones para el tratamiento de la endometriosis que contienen 1 – 2 mg de acetato de ciproterona o ,5 – 3,0 de dienogest. De esta manera, **D6** anticipa la novedad de las reivindicaciones 1-3 y 8-12. Las demás reivindicaciones no descansan en una actividad inventiva, puesto que definen atributos obvios.

Lo mismo es válido a la luz de **D7**, que menciona el preparado de combinaciones para el tratamiento de la endometriosis que contiene 0,5 – 3,0 mg de dienogest.

D8 se refiere a preparados farmacéuticos (ver reivindicaciones de la patente) que contienen 0,5 – 5 mg de dienogest, CMA o acetato e ciproterona y están destinados al tratamiento de la endometriosis (ver reivindicaciones de la patente 1-2, 11-13, 17-18, 19, 21+25). Así, **D8** anticipa la novedad en las reivindicaciones 1-12.

D9 se refiere a preparados que contienen 1 – 5 (1 – 3, 1 - 2) mg de CMA para el tratamiento de la endometriosis. Se mencionan 120, 189 o 365 unidades diarias. **D9** anticipa la novedad en las reivindicaciones 1-12.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

ingresadas en la Oficina Internacional el 11 de julio de
2008 (11/7/2008)

5 1. Composición farmacéutica que contiene un gestágeno
con eficacia antiandrogénica 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, caracterizada porque no se
10 produce una influencia negativa sobre el metabolismo óseo y,
con ello, una disminución de la densidad ósea durante la
terapia de la endometriosis.

 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 1, caracterizada porque el componente
15 gestagénico es 17α -cianometil- 17β -hidroxiestra-4,9-dien-3-
ona (dienogest), acetato de ciproterona o acetato de
cloromadinona.

 3. Composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 2, caracterizada porque la dosis diaria es de
20 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de
ciproterona o acetato de cloromadinona.

 4. Composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 3, que contiene unidades de dosis diarias
envasadas por separado y que se pueden extraer de forma
25 individual, que están colocadas para un período de al menos

28, con preferencia 30 días sucesivos en una unidad de embalaje, en donde las unidades de dosis diarias contienen 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona junto con uno o
5 varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables.

5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 con una administración continua de la forma posológica para un período de al menos 169 días o 25 semanas a varios años, con preferencia más de 2 años, caracterizada
10 porque no se produce una influencia negativa sobre el metabolismo óseo y, con ello, una disminución de la densidad ósea durante la prevención y/o la terapia de la endometriosis.

6. Kit que contiene al menos 28 unidades de dosis
15 diarias de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3.

7. Kit de acuerdo con la reivindicación 6, que contiene 30 unidades de dosis diarias de una composición farmacéutica.

20 8. Uso de gestágenos con eficacia antiandrogénica seleccionados del grupo 17α -cianometil- 17β -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, para evitar la
25 influencia negativa sobre el metabolismo óseo y, con ello,

una disminución de la densidad ósea durante la prevención y/o la terapia de la endometriosis.

9. Uso de gestágenos de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque la dosis diaria es de 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona.

10. Uso de gestágenos de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, para obtener un preparado farmacéutico con una administración continua para un período de al menos 169 días o 25 semanas a varios años, con preferencia más de 2 años, para evitar la influencia negativa sobre el metabolismo óseo y, con ello, una disminución de la densidad ósea durante la prevención y/o la terapia de la endometriosis.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, 9 ó 10, que contiene unidades de dosis diarias envasadas por separado y que se pueden extraer de manera individual, que se colocan para un período de al menos 28, con preferencia 30 días sucesivos en una unidad de embalaje, donde las unidades de dosis diarias contienen 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de ciproterona o acetato de cloromadinona junto con uno o varios excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables.

12. Uso de gestágenos de acuerdo con la reivindicación 8, 9, 10 u 11, caracterizada porque el preparado farmacéutico está presente en forma de comprimidos,



cápsulas, grageas, obleas, sistemas terapéuticos
transdérmicos, ampollas, supositorios, geles, ungüentos,
implantes, anillos vaginales o spray nasal.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

Eing.	BDP
13. Mai 2008	
957	

SCHRIFTLICHER BESCHIED DER INTERNATIONALEN RECHERCHENBEHÖRDE (Regel 43bis.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)
210 (Blatt 2)

siehe Formular PCT/ISA/

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
siehe Formular PCT/ISA/220

WEITERES VORGEHEN
siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/001451

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
23.02.2008

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
01.03.2007

Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC
INV. A61K31/57 A61K31/573 A61P15/00

Anmelder

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☐ Feld Nr. II Priorität
- ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

2. **WEITERES VORGEHEN**

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationale Büro nach Regel 66.1bis b) mitgeteilt hat, dass schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so ist der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Datum der Fertigstellung dieses Bescheids

siehe Formular PCT/ISA/210

Bevollmächtigter Bediensteter

Economou, Dimitrios

Tel. +49 89 2399-8599



SCHRIFTLICHER BESCHEID DER
INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/001451



Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43*bis*.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur
Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche <u>1-12</u>
Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche <u>1-12</u>
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: <u>1-12</u> Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt



Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1). Der Gegenstand der Patentansprüche 1-12 gilt als gewerblich anwendbar.

2). Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: KOEHLER G ET AL: "LIPID METABOLISM DURING TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS WITH THE PROGESTIN DIENOGEST" ACTA OBSTETRICIA AND GYNECOLOGICA SCANDINAVICA, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, Bd. 68, Nr. 7, 1989, Seiten 633-635, XP001037508 ISSN: 0001-6349)

D2: KOEHLER G ET AL: "ENDOMETRIOSE THERAPIE MIT DIENOGEST/dienogest in the treatment of endometriosis" ZENTRALBLATT FÜR GYNAEKOLOGIE, JOHANN AMBROSIUS BARTH, LEIPZIG, DE, Bd. 109, Nr. 12, 1987, Seiten 795-801, XP001037560 ISSN: 0044-4197

D3: ANONYM: "GELBE LISTE PHARMINDEX: "Chlormadinon 2 mg JENAPHARM Tbl." 2006, MMI GMBH., GERMANY, XP002435839

D4: BPI, VFA, BAH, DEUTSCHER GENERIKA VERBAND: "ROTE LISTE" 2002, ROTE LISTE SERVICE GMBH, FRANKFURT/MAIN, GERMANY, XP002435840

D5: DE 44 26 601

D6: WO 2005/105103)

D7: EP-A-1 655 031

D8: EP-A-1 535 618

D9: WO 2005/115350

3). Bei der Beurteilung der Neuheit eines auf ein Produkt gerichteten Gegenstands wird eine beabsichtigte besondere Art der Verwendung außer acht gelassen (siehe Patentanspruch 1: "...zur Verminderung der Endometriose.."). Somit bezieht sich der Gegenstand der Patentansprüche 1-7 auf die Mittel per se. Überdies, die Patentansprüche, sowohl Produkt- als auch Verwendungsansprüche, sind nicht nur auf Dienogest, CMA und CTA beschränkt da das Vorhandensein von weiteren Aktiva nicht ausgeschlossen ist. Zusätzlich wird die Anmelderin darauf hingewiesen, daß der



Gehalt der Einzeldosierung nicht angegeben wird da die Produkteansprüche zwar eine tägliche Dosis angeben nicht aber den Gehalt der einzelnen Zubereitung. Man kann z.B. 2 mg Dienogest / Tag mit 2 x 1 mg Tabletten oder mit 1 x 2 mg Tablette oder sogar mit einer halben 4 mg Tablette dosieren.

Die Tatsache, daß die Anmelderin beobachtet hat, daß die beanspruchte Verbindungen keinen Einfluß auf den Knochenstoffwechsel haben, kann Neuheit nicht begründen.

Bis zur Einreichung der vorliegenden Anmeldung hat der Fachmann Endometriose mit den beanspruchten Verbindungen therapiert. Eine negative Wirkung auf die Knochendichte war für bestimmte Wirkstoffe (siehe Beschreibung, Seite 2, Zeile 29 bis Seite 3, Zeile 3) aus den Stand der Technik bekannt. Die jetzt zitierte Dokumente, die sich auf Dienogest, CMA oder Cyproteronacetat beziehen, erwähnen keine negative Wirkung der Wirkstoffe auf die Knochendichte. Somit, kann aus diesen Dokumenten kein neues technisches Problem erkannt werden.

Nachdem die Anmelderin die Beobachtung gemacht hat, daß Dienogest, CMA und Cyproteronacetat keinen negativen Einfluß auf die Knochendichte haben, wird der Fachmann jetzt weiterhin Patienten mit Endometriose behandeln nur jetzt mit der Information, daß die Wirkstoffe keine negativen Einfluß auf die Knochendichte haben. Die Identifizierung eines neuen Effektes bei der Verwendung einer bereits bekannten Wirkstoffes, sogar wenn es unbekannt war, daß der Effekt dem Wirkstoff zuzuschreiben sei, kann keine Neuheit begründen, wenn die Verwendung als solche nicht neu ist.

Tabletten enthaltend 2 mg Dienogest zur Behandlung von Endometriose im Rahmen einer Monotherapie (Dienogest nur) sind aus **D1** bekannt. Die Behandlung von Endometriose mit 2mg Dienogest wird auch im **D2** beschrieben. Die "Gelbe Liste" (=D3) erwähnt CMA, 2 mg Tabletten (Packungsgrößen: 12, 38, 60, 100 Tbl.) zur Behandlung der Endometriose. Somit ist der Gegenstand der Patentansprüche 1-12 nicht neu.

D4 beschreibt folgende Kombinationspräparate:



Nr.: 76019 in Packungsgrößen 1x21, 3x21, 6x21, mit 2mg
Cyproteronacetat → neuheitsschädlich für Patentansprüche 1-4 und 7.

Nr.: 76020 in Packungsgrößen 1x21, 3x21 enthaltend 2mg CMA → neuheitsschädlich
für Patentansprüche 1-6.

Nr.: 76021 in Packungsgrößen 1x22, 3x22 enthaltend 1mg CMA → neuheitsschädlich
für Patentansprüche 1-6.

Nr.: 76022 in Packungsgrößen 12,14,36,60,100 enthaltend 2mg CMA →
neuheitsschädlich für Patentansprüche 1-6.

Nr.: 76025 in Packungsgrößen 14,42,84 enthaltend 2mg CMA → neuheitsschädlich
für Patentansprüche 1-6.

Nr.: 76085 in Packungsgrößen 1x21, 3x21 enthaltend 2mg
Cyproteronacetat → neuheitsschädlich für Patentansprüche 1-6.

Nr.: 76086 in Packungsgrößen 1x28, 3x28 enthaltend 2mg
Dienogest → neuheitsschädlich für Patentansprüche 1-6.

Nr.: 76160 in Packungsgrößen 1x21, 3x21 enthaltend 2mg
Dienogest → neuheitsschädlich für Patentansprüche 1-6.

D5 erwähnt Kombinationspräparate zur Behandlung der Endometriose enthaltend 2-
20 mg Cyproteronacetat oder CMA. **D5** nimmt somit die Neuheit der
Patentansprüche 1-3 und 8-12 vorweg. Die restliche Ansprüche beruhen nicht auf
eine erfinderische Tätigkeit da sie naheliegende Merkmale definieren.

D6 beschreibt Kombinationspräparate zur Behandlung der Endometriose enthaltend
1-2 mg Cyproteronacetat oder 0.5-3,0 Dienogest. **D6** nimmt somit die Neuheit der
Patentansprüche 1-3 und 8-12 vorweg. Die restliche Ansprüche beruhen nicht auf
eine erfinderische Tätigkeit da sie naheliegende Merkmale definieren.

61

Dasselbe gilt auch im Lichte von **D7**, das Kombinationspräparate zur Behandlung der Endometriose, enthaltend 0.5-3,0 Dienogest, erwähnt.

D8 bezieht sich auf pharmazeutische Zubereitungen (siehe Patentansprüche) enthaltend 0,5-5mg Dienogest, CMA oder Cyproteronacetat für die Behandlung von Endometriose (siehe Patentansprüche 1-2,11-13, 17-18,19,21-25). Somit nimmt **D8** die Neuheit der Patentansprüche 1-12 vorweg.

D9 bezieht sich auf Zubereitungen enthaltend 1-5 mg (1-3, 1-2)CMA, zur Behandlung von Endometriose. Es werden 120-, 189- oder 365 Tageseinheiten erwähnt. **D9** nimmt die Neuheit der Patentansprüche 1-12 vorweg.

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE**beim Internationalen Büro eingegangen am 11. Juli 2008 (11.07.2008)**

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein Gestagen mit anti-androgener Wirksamkeit in einer täglichen Dosis, die maximal das zweifache der Ovulationshemmdosis beträgt, gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/Trägern,
dadurch gekennzeichnet, dass keine negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit Verringerung der Knochendichte während der Therapie der Endometriose erfolgt.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Gestagenkomponente 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest), Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Dosis 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat beträgt.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, enthaltend getrennt verpackte und einzeln entnehmbare Tagesdosiseinheiten, welche für die Dauer von mindestens 28, vorzugsweise 30 aufeinander folgenden Tagen in einer Verpackungseinheit eingebracht sind, wobei die Tagesdosiseinheiten 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen/Trägern enthalten.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4 mit einer kontinuierlichen Verabreichung der Dosierungsform für die Dauer von mindestens 169 Tagen oder 25 Wochen bis mehreren Jahren, vorzugsweise mehr als 2 Jahren,
dadurch gekennzeichnet, dass keine negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit Verringerung der Knochendichte während der Prophylaxe und/oder Therapie der Endometriose erfolgt.
6. Kit, enthaltend mindestens 28 tägliche Dosiseinheiten einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 3.

7. Kit nach Anspruch 6, enthaltend 30 tägliche Dosiseinheiten einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

5

8. Verwendung von Gestagenen mit antiandrogener Wirksamkeit, ausgewählt aus der Gruppe 17 α -Cyanomethyl-17- β -hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest), Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat in einer täglichen Dosis, die maximal das zweifache der Ovulationshemmdosis beträgt, zur Herstellung

10 eines pharmazeutischen Präparates zur Vermeidung der negativen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit Verringerung der Knochendichte während der Prophylaxe und/oder Therapie der Endometriose.

9. Verwendung von Gestagenen nach Anspruch 8,

15 dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Dosis 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat beträgt.

10. Verwendung von Gestagenen nach Anspruch 8 oder 9, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates mit kontinuierlicher Verabreichung für die

20 Dauer von mindestens 169 Tagen oder 25 Wochen bis mehreren Jahren, vorzugsweise mehr als 2 Jahren, zur Vermeidung der negativen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und damit Verringerung der Knochendichte während der Prophylaxe und/oder Therapie der Endometriose.

25 11. Verwendung nach Anspruch 8, 9 oder 10 enthaltend getrennt verpackte und einzeln entnehmbare Tagesdosiseinheiten, welche für die Dauer von mindestens 28, vorzugsweise 30 aufeinander folgenden Tagen in einer Verpackungseinheit eingebracht sind, wobei die Tagesdosiseinheiten 2 mg Dienogest oder eine äquivalente Menge an Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren

30 Hilfsstoffen/Trägern enthalten.

12. Verwendung von Gestagenen nach Anspruch 8, 9, 10 oder 11,

dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat in Form von

35 Tabletten, Kapseln, Dragees, Wafer, Transdermalen-Therapie-Systemen, Ampullen, Suppositorien, Gelen, Salben, Implantaten, Vaginalringen oder Nasenspray vorliegt.

44

**TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

**PCT
Informe de Búsqueda Internacional**

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente <i>53622-AWO</i>	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo	
Referencia Internacional <i>PCT/EP 2008/001451</i>	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) <i>23.02.2008</i>	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) <i>01.03.2007</i>
Solicitante BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 5 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica mencionados en este informe

1. Fundamentos del Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (reglas 12.3(a) y 23.1 (b)).

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional ha sido confeccionado teniendo en consideración la **rectificación de un error obvio**, autorizada por o notificada a este organismo según la regla 91 (regla 43.6bis(b))

c. ☐ Con respecto a los **nucleótidos y/o aminoácidos** revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☐ **Determinadas reivindicaciones no eran investigables** (ver campo II).

3. ☐ **La invención carece de unidad** (ver campo III).

4. Con respecto al **título**,

- ☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☒ el texto fue establecido por el organismo como sigue:
Composición farmacéutica para reducir la endometriosis

5. Con respecto al **resumen**,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las **ilustraciones**

a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las **ilustraciones**: figura N° __.

- ☐ sugerida por el solicitante.
☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.
☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2008/001451

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. A61K31/57 A61K31/573 A61P15/00

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

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

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

A61K, A61P

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

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
X	KOEHLER G ET AL.: "LIPID METABOLISM DURING TEATMENT OF ENDOMETRIOSIS WITH THE PROGESTIN DIENOGEST" ACTA OBSTETRICIA AND GYNECOLOGICA SCANDINAVICA, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK Bd. 68, N° 7, 1989, pp. 633-635 XP001037508 ISSN: 0001-6349 resumen todo el documento	1-12

☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

Categorías particulares indicadas en publicaciones
 "A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante
 "B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional
 "L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)
 "O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones
 "P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada

"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
 "X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
 "Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
 "&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional

18 de abril de 2008

Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional

13/05/2008

Nombre y Dirección Postal del ISA SE
 Oficina de Patentes Europea
 NL – 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040; Tx 31 651 epo nl.
 Fax N° (+31-70) 340-3010

Funcionario Apoderado

Economou, Dimitrios

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2008/001451

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
X	KOEHLER G ET AL.: "ENDOMETROSE THERAPIE MIT DIENOGEST / dienogest in the treatment of endometrosis" ZENTRALBLATT FUER GYNAEKOLOGIE, JOHANN AMBROSIUS BARTH, LEIPZIG, DE, Bd. 109, N° 12, 1987, pp. 795-801 XP001037560 ISSN: 0040-4197 resumen todo el documento	1-12
X	ANONYM: "GELBE LISTE PHARMINDEX: "Chlormadinon 2 mg JENAPHARM Tbl." 2006, MMI GMBH, Alemania, XP002415839 Chlormadinon 2 mg JENAPHARM Tbl	1-12
X	BPI, VFA, BAH, DEUTSCHER GENERICA VERBAND: "ROTE LISTE" 2002, ROTE LISTE SERVICE GMBH, FRANKFURT/MAIN, ALEMANIA, XP002435840 ver 76019, 76020, 76021, 76022, 76025, 76085, 76086, 76460	1-12
X	DE 44 26 601 A1 (SCHERING AG [DE]) 01 de febrero de 1996 (01.02.1996) página 3, renglón 2 – renglón 8 página 4, renglón 15 – renglón 19 página 4, renglón 23 – renglón 29 página 4, renglón 43 – renglón 55 reivindicaciones 1, 12	1-12
X	WO 2005/105103 A (SCHERING AG [DE], SACHSE ANDREAS [DE]) 10 de noviembre de 2005 (2005/11/10) página 5, párrafo 4 página 8, renglón 21 – página 9 renglón 5 página 9, renglón 21 reivindicaciones 1, 6, 7, 15, 16, 52-69	1-12
X	EP 1 655 031 A (SCHERING AG [DE]) 10 de mayo de 2006 (2006/05/10) párrafos [0001], [0024], reivindicaciones 5, 11 todo el documento	1-12
X	EP 1 535 618 A (SCHERING AG [DE]) 01 DE JUNIO DE 2005 (2005/06/01) párrafos [0016], [0028],[0038],[0040],[0042], ejemplo 4 reivindicaciones 1, 2, 11-13, 18, 19, 21-25	1-12
	—————/—————	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2008/001451

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
X	WO 2005/115350 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; SCHRAMM GEORG [DE]; HENSKE RAINER [DE]) 8 de diciembre de 2005 (2005/12/08) página 2, párrafo 2 página 3, renglón 4 página 4, renglón 15 página 4, párrafo 2 página 5, párrafos 3, 4 ejemplos 1-3 reivindicaciones 1-7	1-12
A	MORÁN C ET AL.: "TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS WITH CYPROTERONE ACETATE, PRELIMINARY REPORT" ARCHIVES OF MEDICAL RESEARCH, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL MEXICO, MX Bd. 27, N° 4, enero 2006, (2006/01) páginas 535-538 XP009084063 ISSN: 0188-4409 todo el documento resumen	1-12
A	LEMBKE J ET AL.: "DIE EFFEKTIVITÄT DER THERAPIE DER ENDOMETRIOSE MIT DANAZOL UND CHLORMADINOAZETAT SOWIE DEREN EINFLUSS AUF PARAKLINISCHE PARAMETER" ZENTRALBLATT FUER GYNAEKOLOGIE, JOHANN AMBROSIOUS BARTH, LEIPZIG, DE, Bd. 108, N° 6, 1986, pp. 341-346 XP009084059 ISSN: 0044-4197 todo el documento resumen	1-12

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

26/01/2008

Referencia Internacional

PCT/EP 2008/001451

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda		Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
DE	4426601 A1	01/02/1996	AT	213417 T	15/03/2002
			AU	705618 B2	27/05/1999
			AU	3254395 A	22/02/1996
			CA	2195425 A1	08/02/1996
			CN	1154067 A	09/07/1997
			CZ	9700207 A3	14/05/1997
			DK	772441 T3	27/05/2002
			WO	9603130 A1	08/02/1996
			EP	0772441 A1	14/05/1997
			ES	2172592 T3	01/10/2002
			FI	970260 A	22/01/1997
			HU	77092 A2	02/03/1998
			IS	4407 A	02/01/1997
			JP	10502092 T	24/02/1998
			NO	970309 A	24/01/1997
			NZ	291417 A	23/12/1998
			PL	318264 A1	26/05/1997
			PT	772441 T	30/08/2002
			SK	10497 A3	06/08/1997
			US	6043234 A	28/03/2000
WO	2005105103 A	10/11/2005	AR	048722 A1	17/05/2006
			AU	2005237255 A1	10/11/2005
			BR	PI0510493 A	13/11/2007
			CA	2562296 A1	10/11/2005
			EP	1747001 A2	31/01/2007
			JP	2007535519 T	06/12/2007
			KR	20070004919 A	09/01/2007
			UY	28875 A1	30/11/2005
EP	1655031 A	10/05/2006	NINGUNA		
EP	1535618 A	01/06/2005	AU	2004292778 A1	09/06/2005
			BR	PI0416924 A	16/01/2007
			CA	2547051 A1	09/06/2005
			CN	1905885 A	31/01/2007
			WO	2005051400 A1	09/06/2005
			JP	2007512291 T	17/05/2007
			KR	20060126671 A	08/12/2006
			UY	28631 A1	30/06/2005
WO	2005115350 A	08/12/2005	AR	049196 A1	05/07/2006
			DE	102004026679 A1	15/12/2005
			EP	1758560 A1	08/03/2007
			US	2005267082 A1	01/12/2005



No. 09-068629- -00000-0000

Fecha: 2009-07-03 09:19:38 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
 PCT**

PATENTE DE INVENCION

[☒]

MODELO DE UTILIDAD

[]

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Eduar Novano

Firma Responsable

Fecha 03-07-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
 Conmutador: 3 82 0840
 Fax: 3505220
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	9 68629
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/001451
	Fecha inicio fase nacional	01/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11575

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

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

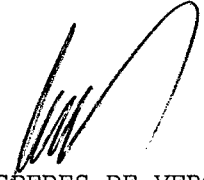
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 68629



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 16 OCT. 2009
adpall