

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Indicaciones: 01010763 00010000 Folio 1051 121
 Fecha (dd/mm): 2001-02-15 (7:16:11)
 Trámite: 1. 102 (Iniciativa) 2. 1 (Iniciativa) 3. 1 (Iniciativa)
 Dependencias: 2000 División de Nuevas Creaciones

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

1. SOLICITUD DE ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
2. SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO</u> Dirección: <u>Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308</u> Teléfono: <u>6161948</u> Fax: <u>6163976</u> E-mail: _____ Domicilio: <u>_____</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Número: <u>2.878.023 TP5903</u>	
3. REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: <u>GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO</u> Dirección: <u>Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308</u> Teléfono: <u>6161948</u> Fax: <u>6163976</u> E-mail: _____	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Número: <u>2.878.023 TP5903</u>	
4. INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>Eberhard Nieschlag</u> Dirección: <u>1. Griemser Dorderväg 91</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____ Domicilio: <u>1. Münster, Alemania</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ Otro ☐ C.E. ☐ Número: _____	
5. TÍTULO (54) <u>FORMULACIÓN ANTICONCEPTIVA MASCULINA QUE COMPRENDE NORETISTE-</u> <u>Y SU DERIVADO</u>			
6. Clasificación Internacional (51) <u>A61K31/567</u>			
7. Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Europa</u>	(32) Fecha <u>Feb. 15, 2000</u>	(31) Número de Solicitud <u>00 200 493.5</u>
8. Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☒ Otro ☐			
9. Comprobante de pago No. <u>_____</u> Fecha <u>8 de febrero, 8/2001</u>			

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

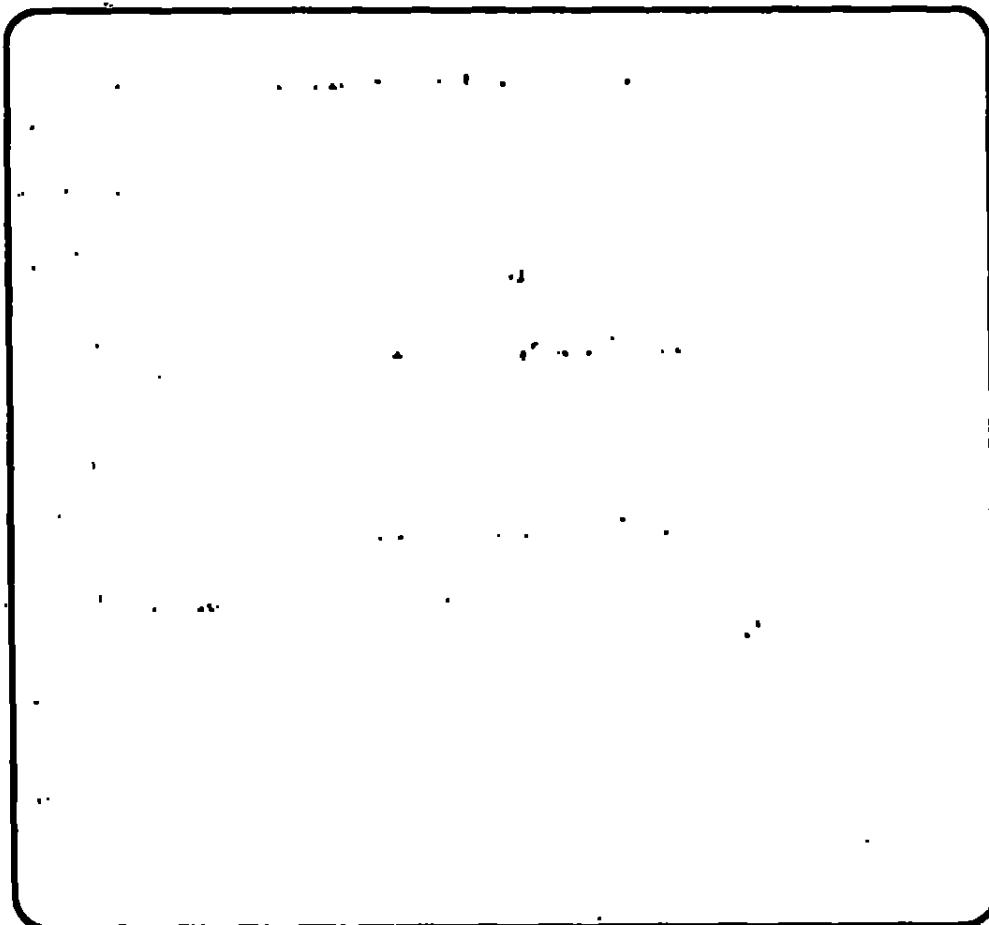
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. **No. 7,228 de Feb. 8/2001.**
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Protocolizado bajo el No. 605.**
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del invento al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ 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 12x12.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

GUUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

NOVIEMBRE 2001

FIRMA: *[Signature]*

COPIA: 32/878-023/8/1-1-TP-5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta pagina.

2

-2-

CONTINUACION INVENTORES CON DIRECCION Y DOMICILIO:

Nombre	Dirección	Domicilio
Axel Kamischke	Nimrodweg 10	Münster, Alemania
Michael Oettel	Bethovenstrasse 30	Jena, Alemania
Alexander Ruebig	Sandhauser Strasse 113 A	Berlin, Alemania
Ekkerhard Schillinger	Im Anseltal 50	Berlin, Alemania
Ursula-Friederike Habenicht	Im Schönewer Park 1	Berlin, Alemania



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Folios: 121

Radicación : 2001-02-13 17:18:17

Fecha (A-D): 2001-02-13 17:18:17

Trámite : 002 INVENTOS D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTE

Dependencia: 2001 División de Nuevas Creaciones

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 7,227
FECHA : FEBRERO 8 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2749392	07/02/2001	3,491,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	356,640.00

SOM: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PEGOS

RESPONSABLE : _____

Ref. 50417

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

00200493.5

Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

**DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 18/01/01
LA HAYE, LE**

EPA/EPO/OEB Form 1014 - 02.91



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

6

**Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: **00200493.5**

Anmeldetag:
Date of filing:
Date de dépôt: **15/02/00**

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
**SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
13342 Berlin
GERMANY**

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Male contraceptive formulation comprising norethisterone

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:
A61K31/57, A61P15/16

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: **AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LU/LV/MC/NL/PT/SE/SK**
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

Male contraceptive formulation comprising Norethisterone

FIELD OF INVENTION

5

The invention relates to a formulation of a male contraceptive comprising a progestin as well as methods of male contraception utilising progestins. Moreover, the invention relates to formulation further comprising an androgen as well as to methods using formulations comprising a progestin and an androgen so as to suppress

10 spermatogenesis.

GENERAL BACKGROUND

Contraceptive methods for men are considered an essential component of world-wide reproductive health (Nieschlag and Behre; *Testosterone: action, deficiency, substitution*, 15 1998, Springer, Berlin, p 514). Hormonal methods of male contraception offer the advantages of high-reversibility and efficacy. In hormonal male contraception, the suppression of spermatogenesis is sought through the suppression of the gonadotropins leuteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) to undetectable levels within the endocrine feedback mechanism operating between the pituitary gland and the 20 hypothalamus. Disadvantageously, suppression of these gonadotropins also induces symptoms related to androgen deficiency (Nieschlag and Behre; 1998, pp 513-528).

Male contraceptive methods seek to suppress FSH and LH, resulting in a depletion of 25 intratesticular testosterone and cessation of spermatogenesis, whilst substituting peripheral testosterone with another androgen. This androgen has typically been testosterone itself and serves the endocrine androgenic role of testosterone such as to maintain libido, male sex characteristics, protein anabolism, hematopoiesis and others. In short, the objective is to deplete the testes of testosterone whilst maintaining levels in 30 the general circulation.

The suppression of spermatogenesis by administration of testosterone alone have been ineffective in inducing azoospermia. The administration of gonadotropin releasing hormone antagonists (GnRH antagonists) has circumvented part of the problem with the

administration of high levels of testosterone alone but GnRH antagonists are unattractive for clinical use in their current preparations and are generally expensive to prepare.

The use of either the progestins cyproterone acetate or levonorgestrel were either
5 ineffective in the suppression of spermatogenesis or, in higher doses, led to significant decreases in red blood cell count (Merrigiola et al, 1998; Merrigiola et al, 1997; Merrigiola et al, 1996; Bebb et al, 1996).

The use of a mixture of two compounds, one an androgen and another an estrogen, in
10 combination is disclosed in US 4,210,844.

A method towards the inhibition of spermatogenesis in men by administering testosterone percutaneously or orally and the progestin norethisterone acetate orally has been disclosed (Guerin and Rollet, 1986). However, high doses relative to amounts required by
15 the present invention of each component were required to achieve azoospermia.

Thus, effective and efficient methods of male contraceptive by use of a male contraceptive formulation are not currently available.

20 BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention disclosed herein solves this problem by providing

In a first aspect, a male contraceptive formulation comprising an effective amount of a
25 progestin, wherein said progestin possesses both androgenic and estrogenic properties. Most preferably, the formulation comprises the progestin norethisterone enanthate. Furthermore, the formulation may comprise norethisterone (NET), or derivatives thereof, and an androgen. Most preferably, in formulations comprising NET, or derivatives thereof and an androgen, the androgen is testosterone undecanoate.

30

A second aspect of the invention relates to the use of NET, or derivatives thereof, for the preparation of a pharmaceutical composition for use as a male contraceptive. Particularly, the use of NET enanthate or NET acetate for the preparation of a pharmaceutical composition for use as a male contraceptive is defined herein.

35

Similarly, the use of a combination of NET, or derivatives thereof, and an androgen for the preparation of a pharmaceutical composition for use as a male contraceptive is defined herein. Furthermore, the use of a combination of NET enanthate or NET acetate and testosterone undecanoate for the preparation of a pharmaceutical composition for use as
5 a male contraceptive.

The use of a combination of NET esters and testosterone, or derivatives thereof, for the preparation of a male contraceptive formulation is also defined herein.

- 10 A third aspect of the invention relates to a method of providing male contraception comprising administering to an individual NET or a derivative thereof in an amount sufficient to suppress spermatogenesis.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15

In the present application, a number of terms are used which are commonly used in the pharmaceutical field. An explanation of some of the special terms and concepts relevant to the present is given in the following items:

20 *estrogenic*

-The term *estrogenic* when used alone or when applied to the term *properties* is intended to imply the characteristics of compounds exhibiting estrogen-like activities as defined by *in vitro* receptor-binding assays, transactivation assays, or *in vivo* assays as described in Example 2.

25

androgenic

-The term *androgenic* when used alone or when applied to the term *properties* is intended to imply the characteristics of compounds exhibiting androgen-like activities as defined by *in vitro* antiproliferation assays, transfection assays, or *in vivo*

30 assays as described in Example 3.

spermatogenesis

- The term *spermatogenesis* is intended to mean the overall process of gametogenesis in the male. Spermatogenesis takes place in the seminiferous tubule and

is directly regulated by levels of follicle stimulating hormone and androgen at the periphery of the seminiferous tubule, particularly upon the Sertoli cells.

azoospermia

- 5 - The term *azoospermia* represents a sperm content in semen sample below 1 million per mL (mill/mL) approaching levels of zero sperm content and are the result of suppression of spermatogenesis

oligozoospermia

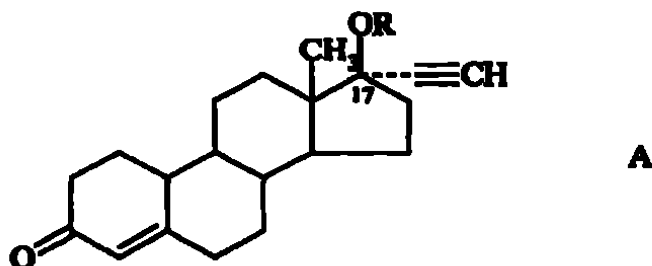
- 10 - The term *oligozoospermia* represents a sperm content in semen between 20 and one million per mL (mill/mL) and are the result of inhibited levels of spermatogenesis.

Pearl-Index

- 15 - The term *Pearl Index* is intended to indicate the number of pregnancies per 1200 months.

NET derivatives

- 20 -The term *derivatives* when applied to the term *NET* is intended to mean derivatives of 19-norethisterone, known under a variety of names including 17-Hydroxy-19-norpreg-4-en-20-yn-3-one. NET derivatives are intended to mean any modification of the 17-hydroxyl group without changing the oxidation state of carbon 17 of the compound as depicted in formula A. Thus, R can be selected from any number of chemical groups. These include groups so as to form ether, carboxylic ester, silyl, phosphate, sulphonate
25 and sulfate.



The term *ether* is intended to indicate that R is selected from the group comprising of optionally substituted C₁₋₁₈-alkyl, C₂₋₁₈-alkenyl, C₂₋₁₈-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, heterocyclyl,

5

- and aryl. In the present context the term "C₁₋₁₈-alkyl" used alone or as part of another group designates a linear or branched saturated hydrocarbon group having from one to eighteen carbon atoms, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, cyclopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, cyclobutyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, cyclopentyl, hexyl, cyclohexyl, pivalyl, undecanyl, dodecanyl, myristyl (tetradecanyl), palmityl (hexadecanyl) and stearyl (octadecanyl). In the present context the term "C₂₋₁₈-alkenyl" is intended to mean a linear or branched hydrocarbon group having from two to eighteen carbon atoms and containing one or more double bonds. Examples of C₂₋₁₈-alkenyl groups include olefins such as allyl, homo-allyl, vinyl, crotyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl and octenyl. Examples of C₂₋₈-alkenyl groups with more than one double bond include butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, heptadienyl, hexatrienyl, heptatrienyl and octatrienyl groups as well as branched forms of these. In the present context the term "C₂₋₁₈-alkynyl" is intended to mean linear or branched hydrocarbon groups containing from two to eighteen carbon atoms and containing one or more triple bonds. Examples of C₂₋₁₈-alkynyl groups include acetylene, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl and octynyl groups as well as branched forms of these. In the present context the term "C₃₋₈-cycloalkyl" is intended to cover three-, four-, five-, six-, seven-, and eight-membered rings comprising carbon atoms only whereas the term "heterocyclyl" is intended to mean three-, four-, five-, six-, seven-, and eight-membered rings wherein carbon atoms together with from 1 to 3 heteroatoms constitute said ring. The heteroatoms are independently selected from oxygen, sulphur, and nitrogen. Such C₃₋₈-cycloalkyl and term heterocyclyl rings may contain no unsaturated bonds or may contain one or more unsaturated bonds, however, if present, situated in such a way that an aromatic π -electron system does not arise.
- Examples of "C₃₋₈-cycloalkyls" are cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclopentene, cyclopentadiene, cyclohexane, cyclohexene, 1,3-cyclohexadiene, 1,4-cyclohexadiene, cycloheptane, cycloheptene, 1,2-cycloheptadiene, 1,3-cycloheptadiene, 1,4-cycloheptadiene and 1,3,5 cycloheptatriene.
- Examples of "heterocyclyls" are 2H-thiopyran, 3H-thiopyran, 4H-thiopyran, tetrahydrothiopyran, 2H-pyran, 4H-pyran, tetrahydropyran, piperidine, 1,2-dithiin, 1,2-dithiane, 1,3-dithiin, 1,3-dithiane, 1,4-dithiin, 1,4-dithiane, 1,2-dioxin, 1,2-dioxane, 1,3-dioxin, 1,3-dioxane, 1,4-dioxin, 1,4-dioxane, piperazine, 1,2-oxathiin, 1,2-oxathiane, 4H-1,3-oxathiin, 1,3-oxathiane, 1,4-oxathiin, 1,4-oxathiane, 2H-1,2-thiazine, tetrahydro-1,2-thiazine, 2H-1,3-thiazine, 4H-1,3-thiazine, 5,6-dihydro-4H-thiazine, 4H-1,4-thiazine,

6

tetrahydro-1,4-thiazine, 2H-1,2-oxazine, 4H-1,2-oxazine, 6H-1,2-oxazine, 2H-1,3-oxazine, 4H-1,3-oxazine, 4H-1,4-oxazine, morpholine, trioxane, 4H-1,2,3-trithin, 1,2,3-trithiane, 1,3,5-trithiane, hexahydro-1,3,5-triazine, tetrahydrothiophene, tetrahydrofuran, pyrroline, pyrrolidine, pyrrolidone, pyrrolidone, pyrazoline, pyrazolidine, imidazoline, imidazolidine, 1,2-dioxole, 1,2-dioxolane, 1,3-dioxole, 1,3-dioxolane, 3H-1,2-dithiole, 1,2-dithiolane, 1,3-dithiole, 1,3-dithiolane, isoxazoline, isoxazolidine, oxazoline, oxazolidine, thiazoline, thiazolidine, 3H-1,2-oxathiole, 1,2-oxathiolane, 5H-1,2-oxathiole, 1,3-oxathiole, 1,3-oxathiolane, 1,2,3-trithiole, 1,2,3-trithiolane, 1,2,4-trithiolane, 1,2,3-trioxole, 1,2,3-trioxolane, 1,2,4-trioxolane, 1,2,3-triazoline and 1,2,3-triazolidine.

10

The term "aryl" is intended to comprise heteroaryl and fused aryl systems. When used in themselves or when described as substituted or optionally substituted are intended to mean the class of cyclic compounds in which themselves or moieties thereof possess chemical aromaticity. Aryls comprise of radicals of optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted phenyl. In the present context the term "aryl" used alone or as part of another group is intended to mean an aromatic system. The term "heteroaryl" is intended to mean an aryl group where one or more carbon atoms have been replaced with heteroatoms such as nitrogen, sulphur, and/or oxygen atoms. These include a monoradical selected from the group comprising an optionally substituted, such as mono-, di-, tri-, or tetra-substituted furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, phenoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, imidazolyl isothiazolyl, oxadiazolyl, furazanyl, triazolyl, thiadiazolyl, piperidiny, pyridiny, pyridaziny, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl and triazinyl. "Fused aryls" generally comprise fused ring systems between at least two aryls, at least one aryl fused with at least one heteroaryl, two heteroaryls, at least one aryl fused with a C₂₋₆-cycloalkyl, at least one aryl fused with a heterocyclyl, at least one heteroaryl fused with a heterocyclyl or at least one heteroaryl fused with a C₂₋₆-cycloalkyl. Fused ring systems, be it between aromatic systems, or between an aromatic system and a non-aromatic ring system are intended to mean where at least two rings share at least one chemical bond. Examples of fused aryls comprise naphthalenyl, phenanthrenyl, anthracenyl, acenaphthylenyl, fluorenyl, indenyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzopyrazolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, quinoliziny, quinoliny, isoquinoliny, cinnoliny, coumaranyl, coumarinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxaliny, naphthyridinyl, pteridinyl, chromanyl, isochromanyl, thienofuranyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, thianthrenyl and azulenyl.

The term *carboxylic ester* when applied to *NET* is intended to mean the carboxylic acid derivatives of *NET* wherein *R* is the monoradical $-C(=O)-R'$. *R'* can be optionally substituted C_{1-18} -alkyl, C_{2-18} -alkenyl, C_{2-18} -alkynyl, C_{3-6} -cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl as defined *supra*. Specific examples of carboxylic acid derivatives of *NET* are wherein the carboxylic acid or derivative of carboxylic acid used in the condensation to *NET* are selected from optionally substituted acetic acid, propionic acid, butanoic acid, pentanoic acid, hexanoic acid, heptanoic acid, octanoic acid (to give the enanthate), undecanoic acid, benzoic acid, toluic acid, salicylic acid, 3-(cyclopentyl)-propionic acid (to give the cyplonate), cyclohexanecarboxylic acid, and 4-(butyl)-cyclohexanecarboxylic acid (to give the buclate), pivalic acid, lauric acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid, acrylic acid, oleic acid and nicotinic acid.

The terms *silyl*, *sulphonate* and *sulfate* are intended to indicate that *R* is the radicals of $-SiR'R''R'''$, $-SO-R'$, $-SO_2-R'$, respectively, wherein *R'*, *R''* and *R'''* are independently selected from the group C_{1-18} -alkyl, C_{2-18} -alkenyl, C_{2-18} -alkynyl, C_{3-6} -cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl as defined *supra*. The term *phosphate* is intended to mean indicate that *R* is the radicals of $-P(O)(OR')(OR'')(OR''')$, wherein wherein *R'*, *R''* and *R'''* are independently selected from the group C_{1-18} -alkyl, C_{2-18} -alkenyl, C_{2-18} -alkynyl, C_{3-6} -cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl as defined *supra* or hydrogen.

Progestin

-The term *progestin* is synonymous with the term *progestagen*, and comprises a class of hormones naturally present in the body as well as synthetic and semi-synthetic derivatives thereof.

A unique approach of the contraceptive formulation disclosed herein is that of an effective amount of a single *progestin* possessing both androgenic and estrogenic properties.

In a male contraceptive formulation, the use of a compound with strong androgenic activity suppresses testicular spermatogenesis, and minimises the potential of side effects associated with androgen deficiency whilst feedback regulating LH and FSH from the hypothalamus and pituitary gland. The known estrogenic effect to suppress gonadotropin secretion results in a surprisingly fast and profound suppression of LH and FSH. It has surprisingly been found that the use of a single compound with estrogenic and

androgenic properties is an effective means of suppressing spermatogenesis. A formulation comprising a single compound possessing estrogenic and androgenic properties has been found to be effective in male contraception

- 5 The formulation defined by the invention has both estrogenic and androgenic effects. The progestin norethisterone (NET) possesses both these properties and is therefore a particularly preferred choice of progestin. Equally, norethisterone derivatives are suitable to fulfil the dual role of the progestin. In particular, carboxylic esters of the 17-hydroxy group are especially preferred embodiments of the invention. Norethisterone acetate
10 (NET-A) and norethisterone enanthate (NET-EN) are considered to be particularly attractive embodiments.

In a particularly interesting embodiment, the formulation further comprises an androgen. Testosterone or testosterone derivatives are preferred such androgens. Most preferably,
15 testosterone esters are selected as androgens. As is known to the person skilled in the art, a whole host of testosterone esters are effective androgens and may be selected from the group comprising testosterone propionate, testosterone undecanoate, testosterone enanthate, testosterone cypionate and testosterone buciclate. In a particularly preferred embodiment, the androgen is testosterone undecanoate.

20

It is preferred that in the formulations comprising a progestin and an androgen, the progestin be selected from NET or its derivatives, such as its carboxylic esters. Particularly, it is preferred that in these instances, the progestin be NET enanthate or NET acetate, most particularly NET enanthate. One such preferred formulation comprises
25 testosterone undecanoate and norethisterone enanthate.

The use of a compound, such as a NET derivative, having strong androgenic properties and estrogenic properties is advantageous in that this strong androgenic activity minimises the potential of side effects related to androgen deficiency. The estrogenic
30 activity of NET, on the other hand, suppresses gonadotropin secretion. A formulation comprising a progestin and androgen effectively and rapidly suppresses spermatogenesis in trial studies. Without being limited to a particular mechanism, it is theorised that the rapidity of the suppression, in comparison to trials using progestins which are not strongly androgenic and estrogenic but instead are anti-androgenic or only weakly androgenic, is
35 not solely due to the anti-gonadotropin activity of NET, but also due to an additional direct

and strong effect on the testes. This direct testicular effect is likely to be mediated through the androgenic and estrogenic activity of NET.

Doses

5

Preferably, the formulation comprises a dose of NET or of the NET derivative corresponding to a daily release of the NET derivative ranging between 1 and 10 mg, such as 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10 mg.

- 10 Correspondingly, the dose of the NET derivative should range between 100 and 500 mg for each 6-week administration, particularly between 200 and 400 mg for each 6-week administration or about 200 mg for each 6-week administration.

- 15 The levels of progestin, such as NET or its derivatives, are to be sufficient to suppress spermatogenesis. In general, the levels of progestin are to be sufficient to induce oligozoospermia or azoospermia. In men whose sperm has a less than normal fertilizing capacity, either as a result of the contraceptive method, other treatments or naturally, complete azoospermia may not be required for effective contraception. In such cases, levels of progestin such as NET need merely be sufficient to induce oligozoospermia.

20

- Accordingly, the formulation may comprise progestin in sufficient amounts to lower the sperm concentration to not more than 3 million/ mL of semen, such as not more than 2 million/ mL, 1 million/ mL, 0.5 million/ mL, 0.25 million/ mL, or 0.1 million/ mL. It is preferred however that the progestin be in sufficient amounts so as to lower the sperm
25 concentration to not more than 0.1 million/ mL.

Furthermore, the levels of progestin in the formulation may be such that upon following a method disclosed herein, the Pearl-Index is not more than 1.4, such as not more than 1.2, 1.0, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, or not more than 0.1.

30

- The effective levels of progestin in the circulation should preferably be sustained for not less than 1 week. The formulation and/or consequent method of administration are preferably designed so as to maintain effective levels of progestin in the system for as long as desired by the man, such as for not less than 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, or 12
35 weeks.

As stated earlier in relation the embodiments of the formulation *not* further comprising an androgen, the formulation comprising a combination of NET or derivatives thereof *and* the androgen must also be in sufficient amounts to suppress spermatogenesis.

5

Preferably, the formulation comprising NET and an androgen comprises a dose of NET or of the NET derivative corresponding to a daily release of the NET derivative ranging between 1 and 10 mg, such as 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10 mg. Correspondingly, the dose of the NET derivative should range between 100 and 500 mg for each 6-week
10 administration, particularly between 200 and 400 mg for each 6-week administration or about 200 mg for each 6-week administration.

In formulations comprising the progestin and an androgen, the dose of the latter should correspond to a daily release of the testosterone derivative corresponding to a daily
15 release of testosterone in amounts ranging between 5 and 35 mg, such as preferably corresponding to a daily dose of testosterone ranging between 15 and 30 mg.

In such embodiments comprising an androgen and wherein the androgen is testosterone undecanoate, a dose of testosterone undecanoate ranging between 800 and 1500 mg for
20 each 6-week administration is anticipated, such as a dose of about 1000 mg for each 6-week administration.

In formulations comprising the progestin and an androgen, wherein the progestin is NET enanthate or NET acetate, the dose of the latter should correspond to a daily release of
25 the NET ester ranging between 1 and 10 mg. Moreover, the dose of the NET derivative preferably ranges between 100 and 500 mg for each 6 week administration, such as between 150 and 250 mg for each 6 week administration such as corresponding to dose of NET acetate of about 200 mg for each 6 week administration. In this same formulation, the dose of the androgen may correspond to a daily release of the testosterone derivative
30 corresponding to a daily release of testosterone in amounts ranging between 5 and 35 mg, such as preferably corresponding to a daily dose of testosterone ranging between 15 and 30 mg. Accordingly, the dose of the testosterone derivative may correspond to a dose of testosterone between 500 and 1200 mg for each 6-week administration, such as corresponding to a dose of testosterone of about 1000, 800, or 650 mg for each 6-week
35 administration. Preferably, the androgen is testosterone undecanoate.

The formulation comprising NET or derivatives thereof and the androgen should preferably be in sufficient amounts to lower the sperm concentration to not more than 3 million/ mL, most preferably to sperm concentrations of not more than 0.1 million/ mL.

5

It is an objective of the invention to provide a formulation comprising NET or derivatives thereof and the androgen in sufficient amounts such that Pearl-index is lowered to not more than 1.4, such as not more than 1.2, 1.0, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, or not more than 0.1.

10

Moreover, a further objective of the invention is to provide a formulation wherein effective circulating levels of the combination of progestin and androgen are sustained for not less than 1 week. Preferably, the formulation and consequent method of administration are such that effective circulating levels of the combination of progestin and androgen are sustained for not less than 2 weeks, such as not less than 4 weeks, 6 weeks, 8 weeks, 10 weeks or 12 weeks.

Methods of Administration

20 The method of administration should preferably be by non-oral means such as by intramuscular injection, subcutaneous implant, transdermal patch or percutaneous application. Thus, the formulation may be adapted to be administered via intramuscular injection, intravenous injection, subcutaneous implantation, subcutaneous injection or transdermal preparation.

25

Intramuscular injections of NET derivatives has led to surprisingly effective serum levels with regards to suppression of spermatogenesis. Given the pharmacodynamics of NET derivatives, this method of administration is considered a particularly attractive embodiment towards achieving effective amounts of the progestin in the blood stream.

30 Moreover, by circumventing the hepatic first pass, lower doses are required to achieve effective amounts.

However, given that the method of administration is a means to an end, that is to say a method of delivering the progestin in the formulation in any of its embodiments at an effective level, other methods of administration are anticipated. The pharmaceutical

formulation may be administered parenterally by injection, infusion or implantation (intravenous, intramuscular, intraarticular, subcutaneous or the like) in dosage forms, formulations or e.g. suitable delivery devices or implants containing conventional, non-toxic pharmaceutically acceptable carriers and adjuvants.

5

The formulation and preparation of such compositions is well-known to those skilled in the art of pharmaceutical formulation. Specific formulations can be found in the textbook entitled "Remington's Pharmaceutical Sciences".

- 10 Compositions for parenteral use may be presented in unit dosage forms, e.g. in ampoules, or in vials containing several doses and in which a suitable preservative may be added. The composition may be in form of a solution, a suspension, an emulsion, an infusion device or a delivery device for implantation or it may be presented as a dry powder to be reconstituted with water or another suitable vehicle before use. One or more
- 15 coverhicles, such as ethanol, may also be employed. Apart from the active drug substance, the compositions may comprise suitable parenterally acceptable carriers and/or excipients or the active drug substance may be incorporated into microspheres, microcapsules, nanoparticles, liposomes or the like for controlled release. Furthermore, the composition may, in addition, conveniently comprise suspending, solubilising,
- 20 stabilising, pH-adjusting agents and/or dispersing agents.

- As indicated above, the pharmaceutical compositions according to the invention may comprise the active drug substances in the form of a sterile injection. To prepare such a composition, the suitable active drug substances are dissolved or suspended in a
- 25 parenterally acceptable liquid vehicle. Among acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, water adjusted to a suitable pH by addition of an appropriate amount of hydrochloric acid, sodium hydroxide or a suitable buffer, 1,3-butanediol, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. The aqueous formulation may also contain one or more preservatives, for example, methyl, ethyl or n-propyl p-
- 30 hydroxybenzoate. In cases where the progestin, the androgen, or both are only sparingly or slightly soluble in water, a dissolution enhancing or solubilising agent can be added or the solvent may apart from water comprise 10-60% w/w of propylene glycol or the like.

- As mentioned, controlled release parenteral compositions may be in form of aqueous
- 35 suspensions, microspheres, microcapsules, magnetic microspheres, oil solutions, oil

suspensions, emulsions or the active drug substance may be incorporated in biocompatible carrier(s), liposomes, nanoparticles, implants or infusion devices.

Materials for use in the preparation of microspheres and/or microcapsules are, e.g.,
5 biodegradable/bioerodible polymers such as polyglactin, poly-(isobutyl cyanoacrylate), poly(2-hydroxyethyl-L-glutamine) and poly(lactic acid).

Biocompatible carriers which may be used when formulating a controlled release parenteral formulation are, e.g., carbohydrates such as dextrans, proteins such as
10 albumin, lipoproteins or antibodies.

Materials for use in implants are, e.g., non-biodegradable as, e.g., polydimethylsiloxane, or biodegradable such as, e.g., poly(caprolactone), poly(lactic acid), poly(glycolic acid) or poly(ortho esters).

15

A plethora of transdermal patches suitable as delivery systems may be selected from the types described or alluded to in 'Transdermal Drug Delivery; Developmental Issues and Research Initiatives' (Hedgraft and Guy, Marcel Dekker Inc., 1989), by transdermal patches of the type disclosed in US 4,743,249, US 4,906,169, US 5,198,223, US
20 4,816,540, or US 5,422,119 or by the transdermal delivery process disclosed in US 5,023,084 or by any transdermal patch known to the person skilled in the art. Moreover, absorption enhancers or skin permeation enhancers of the type disclosed in US 4,379,454 or US 4,973,466 or using any such enhancers known to the person skilled in the art. Transcrotal patches are attractive embodiments of the method of administration.
25 Transdermal therapeutic systems, containing the progestin, the androgen, or both components may be based on iontophoresis, diffusion, or a combination of these two effects.

Delivery systems wherein the formulation is administered topically on the skin for
30 percutaneous absorption in dosage forms or formulations containing conventionally non-toxic pharmaceutical acceptable carriers and excipients including microspheres and liposomes. Although transdermal patches are one of the preferred methods of percutaneous absorption, it is anticipated that the formulations may be adapted to be suitable for use as creams, ointments, lotions, liniments, gels, hydrogels, solutions,
35 suspensions, sticks, sprays, pastes, plasters and other kinds of transdermal drug delivery

systems. The pharmaceutically acceptable carriers or excipients may include emulsifying agents, antioxidants, buffering agents, preservatives, humectants, penetration enhancers, chelating agents, gel-forming agents, ointment bases, perfumes and skin protective agents.

5

Examples of emulsifying agents are naturally occurring gums, e.g. gum acacia or gum tragacanth, naturally occurring phosphatides, e.g. soybean lecithin and sorbitan monooleate derivatives.

- 10 Examples of antioxidants are butylated hydroxy anisole (BHA), ascorbic acid and derivatives thereof, tocopherol and derivatives thereof, butylated hydroxy anisole and cysteine.

Examples of preservatives are parabens, such as methyl or propyl p-hydroxybenzoate
15 and benzalkonium chloride.

Examples of humectants are glycerin, propylene glycol, sorbitol and urea.

- Examples of penetration enhancers are propylene glycol, DMSO, triethanolamine, *N,N*-
20 dimethylacetamide, *N,N*-dimethylformamide, 2-pyrrolidone and derivatives thereof, tetrahydrofurfuryl alcohol, propylene glycol, diethylene glycol monoethyl or monomethyl ether with propylene glycol monolaurate or methyl laurate, eucalyptol, lecithin, Transcutol[®], and Azone[®].

- 25 Examples of chelating agents are sodium EDTA, citric acid and phosphoric acid.

Examples of gel forming agents are Carbopol, cellulose derivatives, bentonite, alginates, gelatin and polyvinylpyrrolidone.

- 30 Subcutaneous implants are well known to the person skilled in the art and a plurality of such implants are suitable methods of administration. Subcutaneous implantation methods are preferably non-irritating and mechanically resilient. The implants may be of matrix type, of reservoir type or hybrids thereof. In matrix type devices, the carrier material may be porous or non-porous, solid or semi-solid, and permeable or
35 impermeable to the active compound or compounds. The carrier material may be

biodegradable or may slowly erode after administration. In some instances, the matrix is non-degradable but instead relies on the diffusion of the active compound through the matrix for the carrier material to degrade. An alternative subcutaneous implant method utilizes reservoir devices wherein the active compound or compounds are surrounded by a rate controlling membrane, ideally a membrane independent of component concentration (possessing zero-order kinetics). Devices consisting of a matrix surrounded by a rate controlling membrane are hybrids also anticipated as a method of administration and may optionally be mechanically operated.

- Both reservoir and matrix type devices may comprise of materials such as polydimethylsiloxane, such as Silastic™, or other silicone rubbers. Matrix materials may be insoluble polypropylene, polyethylene, polyvinyl chloride, ethylvinyl acetate, polystyrene and polymethacrylate, as well as glycerol esters of the glycerol palmitostearate, glycerol stearate and glycerol behenate type. Materials may be hydrophobic or hydrophilic polymers and optionally comprise of solubilising agents.

In general, subcutaneous implant devices may be slow-release capsules made with any suitable polymer, as described in US 5,035,891 and US 4,210,644, conferring such properties are anticipated and may be of the sort known to the person skilled in the art.

20

- In general, at least four different approaches are applicable in order to provide rate control over the release and transdermal permeation of a drug compound. These approaches are: membrane-moderated systems, adhesive diffusion-controlled systems, matrix dispersion-type systems and microreservoir systems. It is appreciated that a controlled release percutaneous and/or topical composition may be obtained by using a suitable mixture of the above-mentioned approaches.

- In a membrane-moderated system, the active drug substance is present in a reservoir which is totally encapsulated in a shallow compartment molded from a drug-impermeable laminate, such as a metallic plastic laminate, and a rate-controlling polymeric membrane such as a microporous or a non-porous polymeric membrane, e.g., ethylene-vinyl acetate copolymer. The active drug substance is only permitted to be released through the ratecontrolling polymeric membrane. In the drug reservoir, the active drug substance may either be dispersed in a solid polymer matrix or suspended in an unextractable, viscous liquid medium such as silicone fluid. On the external surface of the polymeric membrane,

a thin layer of an adhesive polymer is applied to achieve an intimate contact of the transdermal system with the skin surface. The adhesive polymer is preferably a polymer which is hypoallergenic and compatible with the active drug substance.

- 5 In an adhesive diffusion-controlled system, a reservoir of the active drug substance is formed by directly dispersing the active drug substance in an adhesive polymer and then - by, e.g., solvent casting - spreading the adhesive containing the active drug substance onto a flat sheet of substantially drug-impermeable metallic plastic backing to form a thin drug reservoir layer.

10

A matrix dispersion-type system is characterized in that a reservoir of the active drug substance is formed by substantially homogeneously dispersing the active drug substance in a hydrophilic or lipophilic polymer matrix and then, the drug-containing polymer is molded into disc with a substantially well-defined surface area and controlled
15 thickness. The adhesive polymer is spread along the circumference to form a strip of adhesive around the disc.

- A microreservoir system may be considered as a combination of the reservoir and matrix dispersion type systems. In this case, the reservoir of the active substance is formed by
20 first suspending the drug solids in an aqueous solution of water-soluble polymer and then dispersing the drug suspension in a lipophilic polymer to form a multiplicity of unleachable, microscopic spheres of drug reservoirs.

- In embodiments wherein the formulation comprises progestin, non-limiting examples of
25 methods of administration are outlined above. Moreover, it is anticipated that in embodiments wherein an androgen is further administered, that is to say a combination of two active component substances, it is anticipated that each component may be in separate vials or vesicles or the like. For example, the components may use non-identical vehicles, solvents, buffers, parenterally acceptable carriers and/or excipients or the active
30 drug substance may independently be incorporated into microspheres, microcapsules, nanoparticles, liposomes or the like for differential controlled release. Furthermore, the compositions may, in addition, conveniently comprise non-identical suspending, solubilising, stabilising, pH-adjusting agents and/or dispersing agents. The non-identical compositions comprise a formulation in one package.

36

In one embodiment of the invention, the formulation comprising both progestin and androgen is administered by non-oral means, such as methods of administrations selected from the group consisting of intramuscular injection, intravenous injection, subcutaneous implantation, subcutaneous injection and transdermal preparations.

5

In an alternative adaptation of the formulation, the methods of administrations of the progestin are selected from the group consisting of intramuscular injection, intravenous injection, subcutaneous implantation, subcutaneous injection and transdermal preparations and the methods of administrations of the androgen are selected from the group consisting of oral administration, intramuscular injection, intravenous injection, subcutaneous implantation, subcutaneous injection and transdermal preparations. That is to say that each active component in the formulation is administered in two separate dosage forms, in two non-identical compositions and/or by two different methods of administration.

10

The preferred methods of administration are those wherein both compounds are administered by a method selected from the group comprising subcutaneous implant, intramuscular injection and transdermal patch.

20 A further aspect of the invention relates to the use of NET, or derivatives thereof, for the preparation of a pharmaceutical composition for use as a male contraceptive. Preferably, the NET derivative is a carboxylic ester, particularly NET enanthate or NET acetate, preferably NET enanthate.

25 Moreover, the invention encompasses to the use of a combination of NET or derivatives thereof and an androgen for the preparation of a male contraceptive formulation. Thus, the use of a combination of NET, or derivatives thereof, and an androgen for the preparation of a preparation of a pharmaceutical composition for use as a male contraceptive is defined by the present invention. In particular, one embodiment of the invention
30 encompasses the use of a combination of NET esters and testosterone, or derivatives thereof, for the preparation of a pharmaceutical composition for use as a male contraceptive. Preferably, the NET derivative is a carboxylic ester, particularly NET enanthate or NET acetate, preferably NET enanthate. Preferably, the testosterone derivative used is a testosterone ester, particularly testosterone propionate, testosterone

18

undecanoate, testosterone decanoate, testosterone enanthate, testosterone cypionate and testosterone buciclate, preferably testosterone undecanoate.

It is most preferred that NET enanthate and testosterone undecanoate are used for the
5 preparation of a pharmaceutical composition for use as male contraceptive.

The invention further encompasses a method of providing male contraception comprising administering to an individual NET or a derivative thereof in an amount sufficient to suppress spermatogenesis such as by administering a non-oral formulation as described
10 *supra*.

Furthermore, it is preferred that a method of providing male contraception comprises administering to an individual a combination of NET or a derivative thereof and an androgen as a non-oral formulation in an amount sufficient to suppress spermatogenesis.
15

It is preferred that in such a method, the androgen is testosterone or a derivative thereof, such as a testosterone ester, particularly testosterone undecanoate.

A preferred embodiment of the method of providing male contraception comprises
20 administering to an individual a combination of NET enanthate and testosterone undecanoate as a non-oral formulation in an amount sufficient to suppress spermatogenesis, particularly by means of a transdermal patch, intramuscular injection or by a subcutaneous implant.

25 The present invention is further described in the following examples which are not in any way intended to limit the scope of the invention as claimed.

EXAMPLES

Example 1

6 Clinical Study Design

In this study design (Table1), the three groups A, B and C follow separate regimens. To Group A is administered 200 mg of NET enanthate intramuscularly every six weeks starting day 0 and testosterone undecanoate intramuscularly (1000 mg) on weeks 2 and 10 six and every following six weeks. This regimen is followed until week 18. To group B is administered 400 mg of NET enanthate intramuscularly and testosterone undecanoate intramuscularly (1000 mg) every six weeks starting day 0. This regimen was followed until week 18. Group C is administered 10 mg of NET acetate daily p.o and 1000 mg of testosterone undecanoate intramuscularly every six weeks for 18 weeks.

16

Examinations and analyses are performed on group members throughout the administration period to establish the relative and absolute efficacy of each of the regimens. Moreover, examinations and analyses are performed until week 58.

20 In studies combining NET and an androgen, the use of TU in trials of male contraception offers considerable advantages compared to other testosterone esters because of its favourable injection interval of 6 weeks. However, the use of other testosterone esters in comparable doses with other injection intervals or by other means of administration offer comparable contraceptive means when used in combination with NET esters. The basis 25 for the advantages of the present invention resides in the use of NET esters, alone or in combination with an androgen, preferably by intramuscular or oral administration.

Table 1

111 Study flow chart																
Visit	Screening		Start	Treatment									Observation			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Assessment	A	B	day 0*	W2*	W4	W6	W8	W12	W16	W18	W20	W24	W28	W32	W44	W56
Group A MET-DV administration (mg)			250			250		250		250						
TU administration (mg)			100			100		100		100						
Group B MET-DV administration (mg)			250			250		250		250						
TU administration (mg)			100			100		100		100						
Group C MET-DV administration (mg)			10mg daily		p.o.											
Observation of side			100			100		100		100						
TU administration (mg)			100			100		100		100						
Informed Consent/Consent/Refusal	ABC															
Check of inclusion/exclusion	ABC		ABC													
Randomization/Entry dispensed			ABC													
Medical history/medication history	ABC	ABC	ABC													
Vital signs	ABC	ABC		ABC		ABC	ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Physical examination	ABC			ABC		ABC	ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Anthropological examination	ABC			ABC		ABC	ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Genetic analysis	ABC	ABC		ABC		ABC	ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
General laboratory	ABC						ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Hormones	ABC	ABC		A	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Electrocardiography of patients		ABC						ABC				ABC		ABC		ABC
Electrocardiography of tumor		ABC						ABC				ABC		ABC		ABC
Return of study visits, if available				C	C	C	C	C	C	C	C	C	C			
Adverse event/medication			A	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Outcomes	ABC	ABC		ABC		ABC	ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
* At least 7 days after visit 1																
* Not more than 6 weeks after visit 1																
* A deviation of ± 6 days will be tolerated																

Example 2

Estrogenic Properties

- 5 Receptor binding assays, transactivation assays, and *in vivo* assays for establishing estrogenic activity are described in *Handbook of experimental Pharmacology, Vol. 135/II, Estrogens and Antiestrogens II, Pharmacology and Clinical Applications of Estrogens and Antiestrogens*; M. Ottel and E. Schillinger (editors); K.-H. Fritzemeier and C. Hegeler-Hartung, *In Vitro and In Vivo Models to Characterize Estrogens and Antiestrogens*;
10 Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999.

The basic principle behind receptor binding assays lies in that the binding of substances to the estrogen receptor is a pre-requisite for the compound to exhibit estrogen-like activity. Binding affinities or dissociation constants are used as measures of the
15 substance to bind to the estrogen receptor.

Transactivation assays for the detection of estrogenic activity are based on the ability of the estrogen receptor to cause gene activation in a ligand-dependant way. The binding of an estrogenic substance results in ligand-activated formation of a receptor dimer which
20 then binds to a specific nucleotide sequence in the promoter segment of a target gene.

A number of test systems and method for the *in vivo* characterisation of estrogenic activity. The Allen-Daley Assay is one such assay in which the vaginal cytology of ovariectomised rodents is examined. Given estrogenic compounds induce proliferation
25 and keratinisation of the vaginal epithelium, the microscopic examination of vaginal smears of ovariectomised rodents for evaluation of epithelial thickness and cornification is a reliable indicator of estrogenic activity.

Other *in vivo* test systems to test estrogenicity in the vagina include determination of
30 alterations in the vaginal epithelial mitotic index, of a reduction in vaginal tetrazolium, of the vaginal opening in immature rodents and of the vaginotrophic response as well as by the measurement of sialic acid production in ovariectomised female rodents.

Many assays consisting of determining the estrogenicity in the uterus of rodents and
35 primates are known to the person skilled in the art.

Tests on the influence of estrogens on hypothalamic-pituitary-ovarian feedback typically comprises of determining the change in gonadal weight given the principle that the administration of gonadal steroids leads of reduced growth of the ovaries and testes.

- 5 Alternatively, the reduction in the peak levels of the gonadotropins FSH/LH during the preovulatory phase in female rodents can be a measured.

Example 3

10 Androgenic Properties

Assays, both *in vivo* and *in vitro*, for establishing androgenic activity are described in *Androgens II and Anti-Androgens*, F. Neuman, F. Baier, J. Brotherton, K.-J. Graf, S.H. Hasan, H.J. Horn, A. Hughes, G.W. Oertel, H. Steinbeck, H.E. Voss, R.K. Wagner,

- 15 Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1974.

Receptor tests for androgenicity are analogous to estrogenicity tests and generally utilize rat prostate cytosol for tests on androgen receptors. A transfection assay of the androgen receptor has been established by Fuhrmann, Bengtson, Repenthin, and Schilling (J.

- 20 *Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1982, 42(8), 787). An antiproliferation test with the human prostate cancer cell line LCNAP, which expresses the androgen receptor and can be stimulated in growth by androgens has been developed. If a single administration of a test compound leads to growth stimulation, this can be explained by the androgenic activity of the compound.

25

References

- E. Nieschlag and H. M. Behre; *Testosterone in Male Contraception*. In E. Nieschlag and H. M. Behre, eds. *Testosterone: action, deficiency, substitution*, 1998, Springer, Berlin, pp 513-528.
- M.C. Merriola, W.J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli and C. Flamigni; Low Dose of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate for Contraception in Men., *Hum Reprod.*, (1998) 13, 1225-1229.

35

- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli and C. Flamigni, An Oral Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Undecanoate for Spermatogenic Suppression in Men, *Fertil. Steril.* (1997); 68, 84-850.
- 5 • M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, C.A. Paulsen, A. Valdiserri, L. Inconvala, R. Motta, A. Pavani, M. Capelli and C. Flamigni, A Combined Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate as a Potentially Highly effective Male Contraceptive, *J. Clin. Endocrinol.* (1996); 81, 3018-3023.
- 10 • R.A. Bebb, B.D. Anawalt, R.B. Christensen, C.A. Paulsen, W.J. Bremner and A.M. Matsumoto., Combined Administration of Levonorgestrel and Testosterone Induces More Rapid and Effective Suppression of Spermatogenesis than Testosterone Alone: A Promising Contraceptive Approach., *J. Clin Endocrinol. Metab.*, (1996) 81, 757-762.
- 15 • J.F. Guerin and J. Rollet, *International Journal of Andrology*, 1988, 11, pp. 187-199.
- Hadgraft and Guy, *Transdermal Drug Delivery; Developmental Issues and Research Initiatives*, Marcel Dekker Inc., 1989.
- 20 • M. Otte and E. Schillingeeer (editors), *Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 135/II, Androgens and Antiestrogens II, Pharmacology and Clinical Applications of Estrogens and Antiestrogens*; K.-H. Fritzemeier and C. Hegels-Hartung, *In Vitro and In Vivo Models to Characterise Estrogens and Antiestrogens*; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999.
- 25 • F. Neuman, F. Baher, J. Brotherton, K.-J. Gräf, S.H. Hasan, H.J. Horn, A. Hughes, G.W. Oertel, H. Steinbeck, H.E. Voss, R.K. Wagner, *Androgens II and Anti-Androgens*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1974.
- 30 • Fuhrmann, Bengston, Repenthin, and Schillingee, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1992, 42(8), 787).

CLAIMS

1. A male contraceptive formulation comprising an effective amount of a progestin, wherein said progestin possesses both androgenic and estrogenic properties.

5

2. A formulation according to claim 1, wherein the progestin is norethisterone (NET), or its derivatives, such as its carboxylic esters, in particular its acetate or enanthate.

3. A formulation according to claim 1, wherein levels of said progestin are sufficient to
10 suppress spermatogenesis.

4. A formulation according to claim 1, wherein levels of said progestin are sufficient to induce oligozoospermia or azoospermia.

15 5. A formulation according to claim 2, wherein the dose of the NET derivative is between 1 and 10 mg, such as 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 mg.

6. A formulation according to claim 2, wherein the dose of the NET derivative corresponds to a dose of 100-500 mg for each 6-week administration, particularly between 200 and
20 400 mg for each 6-week administration.

7. A formulation according to claim 1 comprising progestin in sufficient amounts to lower the Pearl-index to not more than 1.4, such as not more than 1.2, 1.0, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, or 0.1.

25

8. A formulation according to claim 1 comprising progestin in sufficient amounts to lower the sperm concentration to not more than 3 million/ mL, such as not more than 2 million/ mL, 1 million/ mL, 0.5 million/ mL, 0.25 million/ mL, or not more than 0.1 million/ mL.

30 9. A formulation according to claim 1 comprising progestin in sufficient amounts to lower the sperm concentration to not more than 0.1 million/ mL.

10. A formulation according to claim 1, wherein the effective levels are sustained for not less than 1 week, such as not less than 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, or 12 weeks.

35

25

11. A formulation according to any of the preceding claims for non-oral administration.

12. A formulation according to claim 11, adapted to be administered via intramuscular injection, intravenous injection, subcutaneous implantation, subcutaneous injection or
5 transdermal preparation.

13. A male contraceptive formulation comprising an effective amount of a progestin, wherein said progestin possesses both androgenic and estrogenic properties and further comprising in one composition an androgen wherein said formulation is for
10 non-oral administration.

14. A male contraceptive formulation comprising an effective amount of a progestin, wherein said progestin possesses both androgenic and estrogenic properties and further comprising in a non-identical composition an androgen wherein said
15 formulation is for non-oral administration.

15. A formulation according to any of claims 13 or 14, wherein the progestin is norethisterone (NET), or its derivatives, such as its esters, in particular its acetate or enanthate ester, particularly its enanthate ester.
20

16. A formulation according to any of claims 13 or 14, wherein the androgen is testosterone or its derivatives, such as an ester, such as testosterone 17-undecanoate.

17. A formulation according to any of claims 13 or 14, wherein the amount of androgen is
25 sufficient to not observe peripheral symptoms associated with androgen deficiency.

18. A formulation according to any of claims 13 or 14, comprising a combination of NET or derivatives thereof and the androgen in sufficient amounts to suppress spermatogenesis.

30 19. A formulation according to claim 13 or 14, comprising NET or derivatives thereof and the androgen in sufficient amounts to lower the Pearl-Index to not more than 1.4, such as not more than 1.2, 1.0, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, or 0.1.

20. A formulation according to any of claims 13 or 14, comprising NET and derivatives
35 thereof and the androgen in sufficient amounts to lower the sperm concentration to not

28

more than 3 million/ mL, such as not more than 2 million/ mL, 1 million/ mL, 0.5 million/ mL, 0.25 million/ mL, or not more than 0.1 million/ mL.

21. A formulation according to claim 20, comprising NET and derivatives thereof and the androgen in sufficient amounts to lower the sperm concentration to not more than 0.1 million/ mL.

22. A formulation according to any of claims 13, or 14, wherein the effective levels are sustained for not less than 1 week.

10

23. A formulation according to claim 22, wherein the effective level of NET and derivatives thereof and the androgen are sustained for not less than 2 weeks.

24. A formulation according to claim 23, wherein the effective level of NET and derivatives thereof and the androgen are sustained for not less than 4 weeks.

25. A formulation according to claim 24, wherein the effective level of NET and derivatives thereof and the androgen are sustained for not less than 6 weeks between administrations.

20

26. A formulation according to claim 24, wherein the effective level of NET and derivatives thereof and the androgen are sustained for not less than 8 weeks.

27. A formulation according to claim 26, wherein the effective level of NET and derivatives thereof and the androgen are sustained for not less than 10 weeks.

28. A formulation according to claim 27, wherein the effective level of NET and derivatives thereof and the androgen are sustained for not less than 12 weeks.

29. A formulation according to any of claims 13 to 28 adapted to be administered via intramuscular injection, intravenous injection, subcutaneous implantation, subcutaneous injection and transdermal preparations.

30. A formulation according to any of claims 13 to 28, wherein the methods of administrations of the progestin are selected from the group consisting of intramuscular

injection, intravenous injection, subcutaneous implantation, subcutaneous injection and transdermal preparations and the methods of administrations of the androgen are selected from the group consisting of oral administration, intramuscular injection, intravenous injection, subcutaneous implantation, subcutaneous injection and transdermal
5 preparation.

31 A formulation according to claim 30, wherein the methods of administration are selected from the group comprising subcutaneous implants and transdermal patches.

10 32. A formulation according to claim 30, wherein the dose of the NET derivative corresponds to a daily release of the NET ester ranging between 1 and 10 mg.

33. A formulation according to claim 30, wherein the dose of the NET derivative ranges between 100 and 500 mg for each 6 week administration.

15

34. A formulation according to claim 30, wherein the dose of the NET derivative ranges between 150 and 250 mg for each 6 week administration.

35. A formulation according to any of claims 32 to 34, wherein the NET derivative is
20 selected from NET enanthate and NET acetate.

36. A formulation according to claim 30, wherein the dose of the testosterone derivative corresponds to a daily release of testosterone in amounts ranging between 5 and 35 mg.

25 37. A formulation according to claim 36, wherein the dose of the testosterone derivative corresponds to the daily dose of testosterone ranging between 15 and 30 mg.

38. A formulation according to claim 30, wherein the dose of the testosterone derivative corresponds to a dose of testosterone ranges between 500 and 1200 mg for each 6 week
30 administration.

39. A formulation according to claim 38, wherein the dose of the testosterone derivative corresponds to a dose of testosterone of 800 mg for each 6 week application.

40. A formulation according to claim 18, wherein the dose of the testosterone undecanoate is between 800 and 1500 mg for each 6 week administration.

41. A formulation according to claim 40, wherein the dose of the testosterone undecanoate is 1000 mg for each 6 week administration.

42. The use of NET, or derivatives thereof, for the preparation of a pharmaceutical composition for use as a male contraceptive.

43. The use of a combination of NET, or derivatives thereof, and an androgen for the preparation of a pharmaceutical composition for use as a male contraceptive.

44. The use of a combination of a NET ester and testosterone or derivative thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for use as a male contraceptive.

45. A use according to claim 43, wherein the androgen is a testosterone ester.

46. A use according to claim 43, wherein the androgen is a testosterone undecanoate.

47. A use according to claim 42 or 43, wherein the NET derivative is NET enanthate or NET acetate.

48. A use according to claim 47, wherein the NET derivative is NET enanthate.

49. The use of NET enanthate and testosterone undecanoate for the preparation of a pharmaceutical composition for use as a male contraceptive.

50. A method of providing male contraception comprising administering to an individual NET or a derivative thereof in an amount sufficient to suppress spermatogenesis.

51. A method according to claim 50, comprising administering a non-oral formulation.

52. A method of providing male contraception comprising administering to an individual a combination of NET or a derivative thereof and an androgen as a non-oral formulation in an amount sufficient to suppress spermatogenesis.

53. A method according to claim 52, wherein the androgen is testosterone or a derivative thereof.

5 54. A method according to claim 53, wherein the androgen is a testosterone ester.

55. A method according to claim 54, wherein the androgen is testosterone undecanoate.

56. A method of providing male contraception comprising administering to an individual a
10 combination of NET acetate and testosterone undecanoate as a non-oral formulation in
an amount sufficient to suppress spermatogenesis.

ABSTRACT

A formulation for male contraception comprising a progestin possessing both estrogenic and androgenic properties is remarkably effective for spermatogenesis suppression in
5 males. The progestin Norethisterone (NET), particularly its derivatives Norethisterone acetate and Norethisterone enanthate in sufficient doses induce oligozoospermia or azoospermia in males. Formulations further comprising an androgen, such as a testosterone derivative such as a testosterone ester, particularly testosterone undecanoate, are especially effective male contraceptive formulations.

Oficina Europea de Patentes

Certificado

Los documentos adjuntos son copias exactas de la solicitud de patente europea descrita en la hoja siguiente tal como fuera originalmente presentada.

Solicitud de patente No. 00200493.5 ✓

Por el Presidente de la Oficina Europea de Patentes

Firmado: I.L.C. Hatten-Heckman

La Haya, 18/01/01 ,

Oficina Europea de Patentes

Hoja 2 del certificado

Solicitud No.: 00200493.5

Fecha de presentación: 15/02/00

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

13342 Berlin

Alemania

Título del invento: Formulación anticonceptiva masculina que
comprende Noretisterona

Prioridades reivindicadas:

País - Fecha - No. de acta:

Clasificación Internacional de Patentes: A61K31/57, A61P15/16

Estados contratantes designados a la fecha de presentación:

AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE

Observaciones:

Formulación anticonceptiva masculina que comprende Noretisterona

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona con una formulación anticonceptiva masculina que comprende una progestina, así como con métodos anticonceptivos masculinos que utilizan progestinas. Más aún, la invención se relaciona con una formulación que comprende además un andrógeno, así como con métodos que usan formulaciones que comprenden una progestina y un andrógeno para suprimir la espermatogénesis.

ANTECEDENTES GENERALES

Los métodos anticonceptivos para el hombre se consideran un componente esencial de la salud reproductiva mundial (Nielschlag y Behre; Testosterone: action, deficiency, substitution, 1998, Springer, Berlin, página 514). Los métodos anticonceptivos masculinos de tipo hormonal ofrecen las ventajas de su alta reversibilidad y eficacia. En la prevención normal de la concepción masculina, se busca la supresión de la espermatogénesis a través de la supresión de las gonadotropinas hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante de los folículos (FSH) hasta niveles no detectables dentro del mecanismo de retroalimentación endócrina que opera entre la glándula pituitaria y el hipotálamo. Poco ventajosamente, la supresión de estas gonadotrofinas induce también síntomas relacionados con la deficiencia de andrógenos (Nielschlag y

Behre; 1998, páginas 513-528).

Los métodos anticonceptivos masculinos buscan suprimir la FSH y la LH, lo que resulta en un agotamiento de la testosterona intratesticular y en la cesación de la espermatogénesis, al tiempo que se sustituye la testosterona periférica con otro andrógeno. Este andrógeno ha sido típicamente la testosterona misma y tiene una función endócrina androgénica similar a la de la testosterona, tal como el mantenimiento de la libido, de las características sexuales masculinas, del anabolismo de proteínas y de la hematopoyesis, entre otras. Brevemente, el objetivo es agotar la testosterona de los testículos mientras se mantienen sus niveles en la circulación general.

La supresión de la espermatogénesis mediante la administración de testosterona sola no ha sido efectiva para inducir la azoospermia. La administración de antagonistas de hormonas liberadoras de gonadotrofinas (antagonistas de GnRH) ha solucionado parte del problema con la administración de altos niveles de testosterona sola, pero los antagonistas de GnRH son poco atractivos para su uso clínico en las preparaciones actuales y resultan generalmente costosos de preparar.

El uso de las progestinas acetato de ciproterona o levonorgestrel no fue efectivo para la supresión de la espermatogénesis o, en mayores dosis, condujo a disminuciones significativas en el conteo de células rojas (Merrigota et

al, 1997; Merrigota et al, 1996; Bebb et al, 1996).

El uso de una mezcla de dos compuestos, uno, un andrógeno, y el otro, un estrógeno, se ha descrito en la Patente de los EEUU N° 4210644.

Se ha descrito un método para la inhibición de la espermatogénesis en hombres mediante la administración de testosterona por vía percutánea u oral, y de la progestina noretisterona por vía oral (Guerin y Rollet, 1988). Sin embargo, se requirieron dosis mayores respecto de las cantidades requeridas de cada componente para lograr la azoospermia en la presente invención.

Así, no existen actualmente métodos disponibles que resulten efectivos y eficientes para la prevención de la concepción masculina, y que puedan ser usados en una formulación anticonceptiva masculina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención que se describe en la presente documentación soluciona este problema de la siguiente manera:

En un primer aspecto, una formulación anticonceptiva masculina que comprende una cantidad eficaz de una progestina, donde dicha progestina posee propiedades tanto androgénicas como estrogénicas. Más preferiblemente, la formulación comprende la progestina enantato de noretisterona. Además, la formulación puede comprender noretisterona (NET) o derivados de la misma, y un andrógeno. Más preferiblemente, en las

formulaciones que comprenden NET o derivados de la misma, y un andrógeno, el andrógeno es undecanoato de testosterona.

Un segundo aspecto de la invención se relaciona con el uso de NET, o de derivados de la misma, para la preparación de una composición farmacéutica que podrá usarse como anticonceptivo masculino. Particularmente, se define en la presente documentación el uso de enantato de NET o de acetato de NET para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino.

De manera similar, se define en la presente documentación el uso de una combinación de NET, o de derivados de la misma, y un andrógeno para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino. Más aún, el uso de una combinación de enantato de NET o acetato de NET, y undecanoato de testosterona para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino.

Se define también en la presente documentación el uso de una combinación de ésteres de NET y testosterona, o derivados de la misma, para la preparación de una formulación anticonceptiva masculina.

Un tercer aspecto de la invención se relaciona con un método para proveer la prevención de la concepción masculina que comprende administrar a un individuo NET o un derivado de la misma en una cantidad suficiente como para suprimir la

espermatogénesis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente solicitud, se usará una cantidad de términos que se usan comúnmente en el campo farmacéutico. Se brinda en los siguientes párrafos una explicación de algunos de estos términos y conceptos especiales relevantes para la presente.

estrogénico

- El término estrogénico, cuando se lo usa solo o cuando se lo aplica al término propiedades, se refiere a las características de compuestos que muestran actividades semejantes a las del estrógeno, tal como se las define mediante ensayos in vitro de unión a receptores, ensayos de transactivación o ensayos in vivo como los que se describen en el Ejemplo 2.

androgénico

- El término androgénico, cuando se lo usa solo o cuando se lo aplica al término propiedades, se refiere a las características de compuestos que muestran actividades semejantes a las de los andrógenos, tal como se las define mediante ensayos in vitro de antiproliferación, ensayos de transfección o ensayos in vivo como los que se describen en el Ejemplo 3.

espermatogénesis

- El término espermatogénesis se refiere al proceso

completo de gametogénesis en el varón. La espermatogénesis tiene lugar en los túbulos seminíferos y es regulada directamente por los niveles de hormona estimulante de los folículos y los andrógenos en la periferia de los túbulos seminíferos, particularmente entre las células de Sertoli.

azoospermia

- El término azoospermia representa un contenido de espermia en una muestra de semen debajo de 1 millón por ml (millón/ml) que se aproxima a niveles de conteo de cero espermia, y es el resultado de la supresión de la espermatogénesis.

oligozoospermia

- El término oligozoospermia representa un contenido de espermia en el semen de entre 20 y un millón por ml (millón/ml), y es el resultado de niveles inhibidos de espermatogénesis.

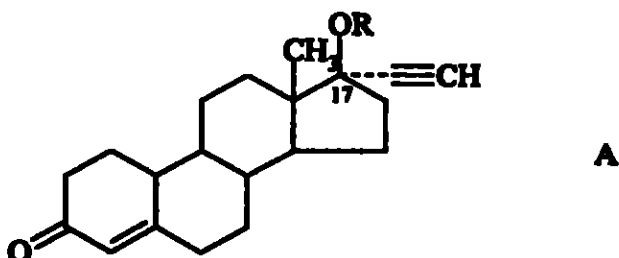
índice de Pearl

- El término índice de Pearl se refiere a la cantidad de embarazos por cada 1200 meses.

derivados de NET

- EL término derivados, cuando se lo aplica al término NET, se refiere a derivados de 19-noretisterona, conocidos bajo una variedad de nombres, incluyendo 17-hidroxí-19-norpreg-4-en-20-in-3-ona. Los derivados de NET pretenden abarcar cualquier modificación del grupo 17-hidroxilo sin cambiar el estado de oxidación del carbono 17 del compuesto,

tal como se lo ilustra en la fórmula A. Así, R puede seleccionarse entre cualquier cantidad de grupos químicos. Estos incluyen grupos que puedan formar éteres, ésteres carboxílicos, sililo, fosfato, sulfonato y sulfato.



El término éter pretende indicar que R se selecciona del grupo que comprende C₁₋₁₈-alquilo, C₂₋₁₈-alquenilo, C₂₋₁₈-alquinilo, C₃₋₈-cicloalquilo, heterociclilo, y arilo opcionalmente sustituido. En el presente contexto, el término "C₁₋₁₈-alquilo", usado solo o como parte de otro grupo, designa un grupo lineal o ramificado de hidrocarburos saturados que tiene de uno a dieciocho átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, ciclobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, pivalilo, undecanilo, dodecanilo, miristilo (tetradecanilo), palmitilo (hexadecanilo) y estearilo (octadecanilo). En el presente contexto, el término "C₂₋₁₈-alquenilo" se refiere a un grupo lineal o ramificado de hidrocarburos que tiene de dos a dieciocho átomos de carbono, y que contiene uno o más enlaces dobles. Los ejemplos de grupos C₂₋₁₈-alquenilo incluyen

olefinas tales como alilo, homo-alilo, vinilo, crotilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo. Los ejemplos de grupos C_{2-8} -alquenilo con más de un enlace doble incluyen grupos butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, hexatrienilo, heptatrienilo y octatrienilo, así como formas ramificadas de éstos. En el presente contexto, el término " C_{2-18} -alquinilo" se refiere a grupos lineales o ramificados de hidrocarburos que contienen de dos a dieciocho átomos de carbono, y contienen uno o más enlaces triples. Los ejemplos de grupos C_{2-18} -alquinilo incluyen grupos acetileno, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo, así como formas ramificadas de éstos. En el presente contexto, el término " C_{3-8} -cicloalquilo" pretende cubrir anillos de tres, cuatro, cinco, seis, siete y ocho miembros que comprenden átomos de carbono solamente cuando el término "heterociclilo" pretenda significar anillos de tres, cuatro, cinco, seis, siete y ocho miembros en los cuales los átomos de carbono junto con 1 a 3 heteroátomos constituyen dicho anillo. Los heteroátomos se seleccionan independientemente entre oxígeno, azufre, y nitrógeno. Tales anillos, denominados C_{3-8} -cicloalquilo y heterociclilo, pueden no contener enlaces no saturados o pueden contener uno o más enlaces no saturados. Sin embargo, si están presentes, se localizan de una manera en la que no surge un sistema aromático de electrones π .

Los ejemplos de "C₃₋₈-cicloalquilos" son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno, 1,4-ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, 1,2-cicloheptadieno, 1,3-cicloheptadieno, 1,4-cicloheptadieno y 1,3,5-cicloheptatrieno.

Los ejemplos de "heterociclicos" son 2H-tipirano, 3H-tipirano, 4H-tipirano, tetrahidrotipirano, 2H-pirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,2-ditiina, 1,2-ditiano, 1,3-ditiina, 1,3-ditiano, 1,4-ditiina, 1,4-ditiano, 1,2-dioxina, 1,2-dioxano, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,2-oxatiina, 1,2-oxatiano, 4H-1,3-oxatiina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,4-oxatiano, 2H-1,2-tiazina, tetrahidro-1,2-tiazina, 2H-1,3-tiazina, 4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-4H-tiazina, 4H-1,4-tiazina, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, 4H-1,2-oxazina, 6H-1,2-oxazina, 2H-1,3-oxazina, 4H-1,3-oxazina, 4H-1,4-oxazina, morfolina, trioxano, 4H-1,2,3-tritiina, 1,2,3-tritiano, 1,3,5-tritiano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,2-dioxol, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 3H-1,2-ditiol, 1,2-ditiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, tiazolina, tiozolidina, 3H-1,2-oxatiol, 1,2-oxatiolano, 5H-1,2-oxatiol, 1,3-oxatiol, 1,3-oxatiolano, 1,2,3-tritiol, 1,2,3-tri-

tiolano, 1,2,4-tritiolano, 1,2,3-trioxol, 1,2,3-trioxolano, 1,2,4-trioxolano, 1,2,3-triazolina y 1,2,3-triazolidina.

El término "arilo" pretende comprender sistemas de heteroarilo y de arilo fusionado. Cuando se los usa por sí mismos o cuando se los describe como sustituidos o como opcionalmente sustituidos, pretenden abarcar la clase de compuestos cíclicos que poseen por sí mismos o cuyas porciones poseen aromaticidad química. Los arilos comprenden radicales de fenilo opcionalmente mono, di, tri, o tetra sustituido. En el presente contexto, el término "arilo", usado solo o como parte de otro grupo, se refiere a un sistema aromático. El término "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo en el cual se ha reemplazado uno o más átomos de carbono con heteroátomos tales como átomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno. Éstos incluyen un monorradical seleccionado del grupo que comprende un arilo opcionalmente sustituido, tal como furanilo, tiofenilo, pirrolilo, fenoxazonilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, triazolilo, tiadiazolilo, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, y triazinilo mono, di, tri, o tetra sustituido. "Arilos fusionados" comprende generalmente sistemas de anillos fusionados entre al menos dos arilos, al menos un arilo fusionado con al menos un heteroarilo, dos heteroarilos, al menos un arilo fusionado con un C_{3-8} -ci-

cicloalquilo, al menos un arilo fusionado con un heterociclilo, al menos un heteroarilo fusionado con un heterociclilo o al menos un heteroarilo fusionado con un C₃₋₈-cicloalquilo. Los sistemas de anillos fusionados, sean fusiones entre sistemas aromáticos o entre un sistema de anillos aromático y otro no aromático, pretenden abarcar aquellos sistemas en los cuales dos anillos comparten al menos un enlace químico. Los ejemplos de arilos fusionados comprenden naftalenilo, fenantrenilo, antracenilo, acenaftilenilo, fluorenilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzopirazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolizininilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, cumaranilo, cumarinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, cromanilo, isocromanilo, tienfuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenazininilo, fenotiazininilo, fenoxazinilo, tiantrenilo y azulenilo.

El término éster carboxílico, cuando se lo aplica a NET, se refiere a derivados de ácidos carboxílicos de NET en los cuales R es el monorradical -C(=O)-R'. R' puede ser C₁₋₁₈-alquilo, C₂₋₁₈-alquenilo, C₂₋₁₈-alquinilo, C₃₋₈-cicloalquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos, como se los definió previamente. Los ejemplos específicos de derivados de ácidos carboxílicos de NET son aquellos en los cuales el ácido carboxílico o del derivado usado en la condensación con la NET se selecciona entre ácido acético, ácido propión-

nico, ácido butanoico, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico (para dar enantato), ácido undecanoico, ácido benzoico, ácido toluico, ácido salicílico, ácido 3- ciclopentil) - propiónico (para dar el cipionato), ácido ciclohexancarboxílico y ácido 4- (butil) - ciclohexancarboxílico (para dar el buciclato), ácido píválico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido acrílico, ácido oleico y ácido nicotínico.

Los términos sililo, sulfonato y sulfato indican que R es los radicales de $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$. $-\text{SO}-\text{R}'$, $-\text{SO}_2-\text{R}'$, respectivamente, donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre los grupos C₁₋₁₈-alquilo, C₂₋₁₈-alquenilo, C₂₋₁₈-alquinilo, C₃₋₈-cicloalquilo, heterociclilo y arilo, como se los definió anteriormente. El término fosfato se refiere a que R es los radicales de $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')(\text{OR}'')(\text{OR}''')$, donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre los grupos C₁₋₁₈-alquilo, C₂₋₁₈-alquenilo, C₂₋₁₈-alquinilo, C₃₋₈-cicloalquilo, heterociclilo y arilo, como se los definió anteriormente, o hidrógeno.

Progestina

- El término progestina es sinónimo del término progestágeno y comprende una clase de hormonas presentes naturalmente en el cuerpo, así como los derivados sintéticos y semi-sintéticos de las mismas.

Un enfoque único de la formulación anticonceptiva que se describe en la presente documentación es que tiene una

cantidad eficaz de una única progestina que posee propiedades tanto androgénicas como estrogénicas.

En una formulación anticonceptiva masculina, el uso de un compuesto con alta actividad androgénica suprime la espermatogénesis testicular y minimiza el potencial de efectos laterales asociados con la deficiencia de andrógenos mientras regula por retroalimentación la LH y la FSH del hipotálamo y de la glándula pituitaria. El efecto estrogénico de suprimir la secreción de gonadotrofinas resulta en una supresión sorprendentemente rápida y profunda de la LH y de la FSH. Se ha hallado sorprendentemente que el uso de un único compuesto con propiedades estrogénicas y androgénicas es un medio efectivo para suprimir la espermatogénesis. Se ha hallado que una formulación que comprende un único compuesto que posee propiedades estrogénicas y androgénicas es efectivo en la prevención de la concepción masculina.

La formulación que se define en la presente invención tiene efectos tanto estrogénicos como androgénicos. La progestina noretisterona (NET) posee ambas propiedades y se la prefiere entonces particularmente como progestina de elección. Igualmente, los derivados de noretisterona son adecuados para satisfacer la función doble de la progestina. En particular, los ésteres carboxílicos del grupo 17-hidroxilo son realizaciones preferidas de la invención. Se considera que el acetato de noretisterona (NET-A) y el enantato de no-

retisterona (NET-EN) son realizaciones particularmente atractivas. .

En una realización particularmente interesante, la formulación comprende además un andrógeno. La testosterona o los derivados de testosterona son andrógenos como tales que resultan preferidos. Más preferiblemente, se seleccionan ésteres de testosterona como andrógenos. Como es conocido para aquellos entrenados en la técnica, existe una gran cantidad de ésteres de testosterona que son andrógenos efectivos y que pueden seleccionarse entre el grupo que comprende propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, enantato de testosterona, cipionato de testosterona y buciclato de testosterona. En una realización particularmente preferida, el andrógeno es undecanoato de testosterona.

Se prefiere que, en las formulaciones que comprendan una progestina y un andrógeno, se seleccione la progestina entre la NET o sus derivados, tales como sus ésteres carboxílicos. Particularmente, se prefiere que, en estos casos, la progestina sea enantato de NET o acetato de NET, más particularmente enantato de NET. Una de tales formulaciones preferidas comprende undecanoato de testosterona y enantato de noretisterona.

El uso de un compuesto, tal como un derivado de NET, que tiene propiedades androgénicas y propiedades estrogénicas fuertes resulta ventajoso debido a que su fuerte activi-

dad androgénica minimiza los efectos laterales potenciales relacionados con la deficiencia de andrógenos. La actividad estrogénica de la NET, por el otro lado, suprime la secreción de gonadotrofinas. Una formulación que comprende progestina y andrógeno suprime efectiva y rápidamente la espermatogénesis en estudios de prueba. Sin limitarse a un mecanismo en particular, se teoriza que la rapidez de la supresión, en comparación con las pruebas que usan progestinas que no son fuertemente androgénicas o estrogénicas, sino que son anti - androgénicas o solamente débilmente androgénicas, no se debe solamente a la actividad anti - gonadotrofínica de la NET, sino que también se debe a un efecto adicional directo y fuerte sobre los testículos. Este efecto testicular directo probablemente esté mediado a través de la actividad androgénica y estrogénica de la NET.

Dosis

Preferiblemente, la formulación comprende una dosis de NET o del derivado de NET que corresponde a una liberación diaria del derivado de NET que varía entre 1 y 10 mg, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 mg.

Correspondientemente, la dosis de derivado de NET debería variar entre 100 y 500 mg para cada administración de 6 semanas, particularmente entre 200 y 400 mg para cada administración de 6 semanas, o alrededor de 200 mg para cada administración de 6 semanas.

Los niveles de la progestina, tal como la NET o sus derivados, deben ser suficientes como para suprimir la espermatogénesis. En general, los niveles de progestina deben ser suficientes como para inducir oligozoospermia o azoospermia. En los hombres cuyo esperma tenga una capacidad de fertilización menor que la normal, ya sea como resultado del método anticonceptivo, a causa de otros tratamientos o debido a factores naturales, podrá no requerirse una azoospermia total para una prevención efectiva de la concepción. En tales casos, los niveles de la progestina, tal como la NET, deberán ser meramente suficientes como para inducir oligozoospermia.

Por consiguiente, la formulación puede comprender progestina en una cantidad suficiente como para disminuir la concentración de esperma hasta no más de 3 millones/ml de semen, tal como no más de 2 millones/ml, 1 millón/ml, 0,5 millón/ml, 0,25 millón/ml o 0,1 millón/ml. Se prefiere, sin embargo, que la progestina esté en cantidades suficientes como para disminuir la concentración de esperma hasta no más de 0,1 millón/ml.

Además, los niveles de progestina en la formulación pueden ser tales que, después de seguir un método como los que se describen en la presente documentación, el índice de Pearl no sea mayor que 1,4, tal como no más de 1,2, 1,0, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o no más de 0,1.

Los niveles eficaces de progestina en la circulación

21

deberían sostenerse preferiblemente por no menos de 1 semana. La formulación y/o el método consecuente de administración se diseñarán preferiblemente de modo de mantener niveles eficaces de progestina en el sistema por tanto tiempo como lo desee el hombre, tal como por no menos de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 semanas.

Como se estableció anteriormente con relación a las realizaciones de la formulación que no comprenden además un andrógeno, la formulación que comprende una combinación de NET o sus derivados, o de NET o sus derivados, y el andrógeno deberá estar también en cantidades suficientes como para suprimir la espermatogénesis.

Preferiblemente, la formulación que comprende NET y un andrógeno comprende una dosis de NET, o del derivado de NET, que corresponde a una liberación diaria de NET que varía entre 1 y 10 mg, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 mg. Correspondientemente, la dosis de derivado de NET debería variar entre 100 y 500 mg para cada administración de 6 semanas, particularmente entre 200 y 400 mg para cada administración de 6 semanas, o alrededor de 200 mg para cada administración de 6 semanas.

En las formulaciones que comprenden la progestina y el andrógeno, la dosis de este último deberían corresponder a una liberación diaria del derivado de testosterona que correspondiera a una liberación diaria de testosterona en can-

tidades que variaran entre 6 y 35 mg, tales como las que correspondieran preferiblemente a una dosis diaria de testosterona que variara entre 15 y 30 mg.

En las realizaciones como tales que comprendan un andrógeno y en las cuales el andrógeno sea undecanoato de testosterona, se anticipará una dosis de undecanoato de testosterona que variará entre 800 y 1500 mg para cada administración de 6 semanas, tal como una dosis de alrededor de 100 mg para cada administración de 6 semanas.

En las formulaciones que comprendan la progestina y un andrógeno, donde la progestina sea enantato de NET, la dosis de la última debería corresponder a una liberación diaria del éster de NET que variara entre 1 y 10 mg. Más aún, la dosis del derivado de NET varía preferiblemente entre 100 y 500 mg para cada administración de 6 semanas, tal como entre 150 y 250 mg para cada administración de 6 semanas, tal como lo que correspondería para acetato de NET, de alrededor de 200 mg para cada administración de 6 semanas. En esta misma formulación, la dosis del andrógeno puede corresponder a una liberación diaria del derivado de testosterona que corresponda a una liberación diaria de testosterona en cantidades que varíen entre 5 y 35 mg, tal como las que correspondan preferiblemente a una dosis diaria de testosterona que varíe entre 15 y 30 mg. Por consiguiente, la dosis del derivado de testosterona puede corresponder a una dosis de testosterona

entre 500 y 1200 mg para cada administración de 6 semanas, tal como la que correspondería a una dosis de testosterona de alrededor de 1000, 800 ó 650 mg para cada administración de 6 semanas. Preferiblemente, el andrógeno es undecanoato de testosterona.

La formulación que comprende NET, o derivados de la misma, y el andrógeno debería preferiblemente estar en cantidades suficientes como para disminuir la concentración de esperma hasta no más de 3 millones/ml, más preferiblemente hasta concentraciones de esperma de no más de 0,1 millón/ml.

Es un objetivo de la invención proveer una formulación que comprende NET o derivados de la misma en cantidades suficientes, de modo tal que el índice de Pearl disminuye hasta no más de 1,4, tal como hasta no más de 1,2, 1,0, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o no más de 0,1.

Más aún, otro objetivo de la invención es proveer una formulación en la cual se sostengan los niveles eficaces en circulación de la combinación de progestina y andrógeno por no menos de 1 semana. Preferiblemente, la formulación y el método consecuente de administración son tales que se sostienen niveles eficaces de la combinación de progestina y andrógeno en circulación por no menos de 2 semanas, tal como por no menos de 3 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas o 12 semanas.

Métodos de Administración

El método de administración debería preferiblemente ser un medio que no fuera por vía oral, tal como por medio de una inyección intramuscular, un implante subcutáneo, un parche transdérmico o una aplicación percutánea. Así, la formulación puede adaptarse para ser administrada por medio de una inyección intramuscular, una inyección intravenosa, un implante subcutáneo, una inyección subcutánea o una preparación transdérmica.

Las inyecciones intramusculares de derivados de NET han conducido a niveles sorprendentemente efectivos en suero respecto de la supresión de la espermatogénesis. Dada la farmacodinámica de los derivados de NET, este método de administración se considera una realización particularmente atractiva para lograr cantidades efectivas de la progestina en el flujo sanguíneo. Más aún, al rodear el primer pasaje hepático, se requieren menores dosis para lograr cantidades efectivas.

Sin embargo, dado que el método de administración es un medio para lograr un fin, es decir, es un método para administrar la progestina en la formulación en cualquiera de las realizaciones a un nivel eficaz, se anticipan otros métodos de administración. La formulación farmacéutica puede administrarse parenteralmente por inyección, infusión o implantación (intravenosa, intramuscular, intraarticular, subcutánea o semejante) en formas de dosificación, formulaciones o,

por ejemplo, dispositivos o implantes de administración adecuados que contengan vehículos y coadyuvantes convencionales, no tóxicos y aceptables para el uso farmacéutico.

La formulación y la preparación de tales composiciones es bien conocida por aquellos entrenados en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden hallarse formulaciones específicas en el libro de texto titulado "Remington's Pharmaceutical Sciences".

Las composiciones para uso parenteral pueden presentarse bajo la forma de unidades de dosificación, por ejemplo, en ampollas o en recipientes que contengan varias dosis, y en los cuales puede agregarse un preservador adecuado. La composición puede tomar la forma de una solución, una suspensión, una emulsión, un dispositivo de infusión o un dispositivo de administración para implantación, o puede presentarse como un polvo seco para que sea reconstituido con agua o con otro vehículo adecuado antes de usarlo. Pueden emplearse también uno o más co-vehículos, tales como etanol. Aparte de la sustancia de la droga activa, las composiciones pueden comprender vehículos y/o excipientes adecuados aceptables para el uso farmacéutico, o puede incorporarse la sustancia de la droga activa en microesferas, microcápsulas, nanopartículas, liposomas o semejantes para una liberación controlada. Más aún, la composición puede, además, comprender convenientemente agentes suspensores, solubilizadores,

estabilizadores, de ajuste de pH y/o agentes dispersantes.

Como se indicó anteriormente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención puede comprender las sustancias de droga activa bajo la forma de una inyección estéril. Para preparar tal composición, se disuelven o se suspenden las sustancias de droga activa en un vehículo líquido aceptable para el uso farmacéutico. Entre los vehículos y los solventes adecuados que pueden emplearse están el agua, el agua ajustada hasta un pH adecuado mediante el agregado de una cantidad apropiada de ácido clorhídrico, hidróxido de sodio o de un buffer adecuado, el 1,3-butandiol, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. La formulación acuosa puede contener también uno o más preservadores, por ejemplo, metilo, etilo o p - hidroxibenzoato de n - propilo. En los casos en que la progestina, el andrógeno o ambos sean solamente escasa o levemente solubles en agua, podrá agregarse un agente que mejore la disolución o la solubilización, o el solvente aparte del agua podrá comprender entre 10 y 60% en peso en peso de propilenglicol o semejantes.

Como se mencionó, las composiciones parenterales de liberación controlada pueden tomar la forma de suspensiones acuosas, microesferas, microcápsulas, microesferas magnéticas, soluciones en aceite, suspensiones en aceite, emulsiones, o puede incorporarse la sustancia de droga activa en

vehículos biocompatibles, liposomas, nanopartículas, implantes o dispositivos de infusión.

Los materiales para su uso en la preparación de las microesferas y/o de las microcápsulas son, por ejemplo, polímeros biodegradables/bioerosionables tales como poliglactina, poli - (cianoacrilato de isobutilo), poli (2- hidroxietil -L- glutamina) y poli (ácido láctico).

Los vehículos biocompatibles que pueden usarse cuando se formula una formulación parenteral de liberación controlada son, por ejemplo, hidratos de carbono tales como los dextranos, proteínas tales como la albúmina, lipoproteínas o anticuerpos.

Los materiales para su uso en implantes son, por ejemplo, no biodegradables tales como, por ejemplo, el polidimetilsiloxano, o biodegradables tales como, por ejemplo, la poli (caprolactona), el poli (ácido láctico), el poli (ácido glicólico) o los poli (ortoésteres).

Puede seleccionarse una plétora de parches transdérmicos adecuados como sistemas de administración entre los tipos que se describen o a los que se alude en 'Transdermal Drug Delivery; Developmental Issues and Research Initiatives' (Hadgraft y Guy, Marcel Dekker Inc. 1989), por medio de parches transdérmicos como los que se describen en las Patentes de los EEUU N° 4743249, 4906169, 5198223, 48165406 5422119, o mediante el proceso de administración transdérmico.

ca que se describe en la Patente de los EEUU N° 5023084, o por medio de cualquier parche transdérmico conocido por aquél entrenado en la técnica. Más aún, pueden usarse potenciadores de la absorción o potenciadores de la permeabilidad de la piel del tipo que se describe en las Patente de los EEUU N° 4379454 ó 4973468, o puede usarse cualquier potenciador conocido por aquél entrenado en la técnica. Los parches transdérmicos son realizaciones atractivas del método de administración. Los sistemas terapéuticos transdérmicos, que contienen la progestina, el andrógeno o ambos componentes, pueden basarse en iontoforesis, difusión o una combinación de estos dos efectos.

Los sistemas de administración en los cuales la formulación se administra tópicamente sobre la piel para la absorción percutánea son formas de dosificación que contienen vehículos y excipientes convencionales, no tóxicos y aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo microesferas y liposomas. Aunque los parches transdérmicos son uno de los métodos preferidos de absorción percutánea, se anticipa que las formulaciones pueden adaptarse de modo que sean adecuadas para ser usadas como cremas, ungüentos, lociones, linimentos, geles, hidrogeles, soluciones, suspensiones, pali-llos, rocíos, pastas, yesos y otros tipos de sistemas de administración transdérmica de drogas. Los vehículos o excipientes aceptables para el uso farmacéutico pueden incluir

agentes emulsificadores, antioxidantes, agentes buffer, preservadores, humectantes, potenciadores de la penetración, agentes quelantes, agentes formadores de geles, bases para ungüentos, perfumes y agentes protectores de la piel.

Ejemplos de agentes emulsificadores son las gomas de ocurrencia natural, por ejemplo, la goma acacia o la goma tragacanto, los fosfátidos de ocurrencia natural, por ejemplo, la lecitina de soja, y los derivados de monooleato de sorbitan.

Ejemplos de antioxidantes son el hidroxí anisol butilado (BHA), el ácido ascórbico y los derivados del mismo, el tocoferol y los derivados del mismo, el hidroxí anisol butilado y la cisteína.

Ejemplos de preservadores son los parabenos, tales como el p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo, y el cloruro de benzalconio.

Ejemplos de humectantes son la glicerina, el propilenglicol el sorbitol y la urea.

Ejemplos de potenciadores de la penetración son el propilenglicol, el DMSO, la trietanolamina, la N, N - dimetilacetamida, la N, N - dimetilformamida, la 2- pirrolidona y derivados de los mismos, el alcohol tetrahidrofurfílico, el propilenglicol, el éter de monoetilo o de monometilo de dietilenglicol con monolaurato o metil laurato de propilenglicol, el eucaliptol, la lecitina, Transcutol® y Azone®.

50
27

la la tasa son híbridos que también están anticipados como un método de administración y pueden ser opcionalmente operados en forma mecánica.

Los dispositivos de reserva y de tipo matricial pueden comprender materiales tales como polidimetilsiloxano, tal como Silastic™ u otras gomas de silicona. Los materiales de matriz pueden contener polipropileno, polietileno, cloruro de polivinilo, acetato de etilvinilo, poliestireno y polimetacrilato insoluble, así como ésteres de tipo de palmitoestearato de glicerol, estearato de glicerol y behenato de glicerol. Los materiales pueden ser polímeros hidrofóbicos o hidrofílicos, y pueden comprender opcionalmente agentes solubilizadores.

En general, los dispositivos de implante subcutáneo pueden ser cápsulas de liberación lenta hechas con cualquier polímero adecuado, como se describe en las Patentes de los EEUU N° 5035891 y 4210644, que confieran tales propiedades, y se anticipa que pueden ser del tipo conocido por aquél entrenado en la técnica.

En general, al menos cuatro enfoques diferentes son aplicables con el fin de proveer un control de la tasa de liberación y de la permeabilidad transdérmica del compuesto de droga. Estos enfoques son: sistemas moderados por membranas, sistemas controlados por difusión adhesiva, sistemas de tipo de dispersión por matriz y sistemas de microrreservas.

Se aprecia que puede obtenerse una composición de liberación controlada percutánea y/o tópica usando una mezcla adecuada de los enfoques mencionados anteriormente.

En un sistema moderado por membrana, la sustancia de droga activa está presente en una reserva que está totalmente encapsulada en una compartimento bajo moldeado a partir de un laminado impermeable a la droga, tal como un laminado metálico plástico, y una membrana polimérica para el control de la tasa, tal como una membrana polimérica microporosa o no porosa, por ejemplo, un copolímero de etileno - acetato de vinilo. Se permite que la sustancia de droga activa se libere a través de la membrana polimérica de control de tasa. En la reserva de droga, la sustancia de droga activa puede estar dispersa en una matriz de polímero sólido o suspendida en un medio líquido no filtrable, viscoso, tal como un fluido de siliconas. Sobre la superficie externa de la membrana polimérica se aplica una capa delgada de polímero adhesivo para lograr un contacto íntimo del sistema transdérmico con la superficie de la piel. El polímero adhesivo es preferiblemente un polímero que resulta hipoalergénico y compatible con la sustancia de droga activa.

En un sistema controlado por difusión adhesiva, se forma una reserva de la sustancia de droga activa dispersando directamente la sustancia de droga activa en un polímero adhesivo y luego, por ejemplo, moldeando con solvente y dis-

persando el adhesivo que contiene la sustancia de droga activa sobre una lámina plana de un respaldo metálico plástico impermeable a la droga, de modo de formar una capa delgada de reserva de droga.

Un sistema de tipo de dispersión por matriz se caracteriza porque se forma una reserva de la sustancia de droga activa dispersando en una forma sustancialmente homogénea la sustancia de droga activa en una matriz hidrofílico o lipofílica de polímero, y luego moldeando el polímero que contiene la droga como un disco con un área sustancialmente bien definida y un grosor controlado. El polímero adhesivo se esparce a lo largo de la circunferencia para formar una tira de adhesivo alrededor del disco.

Puede considerarse un sistema de microrreserva como una combinación de los sistemas de reserva y de dispersión por matriz. En este caso, la reserva de la sustancia activa se forma suspendiendo primero las drogas sólidas en una solución acuosa de un polímero soluble en agua y luego dispersando la suspensión de droga en un polímero lipofílico para formar una multiplicidad de esferas microscópicas no filtrables de reservas de drogas.

En las realizaciones en las cuales una formulación comprenda progestina, los ejemplos no limitantes de métodos de administración fueron detallados con anterioridad. Más aún, en una combinación de las dos sustancias de los componentes

activos, se anticipa que cada componente estará en recipientes o vesículas separadas, o semejantes. Por ejemplo, los componentes pueden usar vehículos, solventes, buffers, vehículos o excipientes aceptables para el uso parenteral no idénticos, o la sustancia de droga activa puede ser incorporada independientemente en las microesferas, las microcápsulas, las nanopartículas, los liposomas o semejantes, de manera de obtener una liberación diferencial controlada. Además, las composiciones pueden comprender convenientemente agentes suspensores, solubilizadores, estabilizadores, de ajuste de pH y/o agentes dispersantes no idénticos. Las composiciones no idénticas comprenden una formulación en un paquete.

En una realización de la invención, la formulación que comprende progestina y andrógeno se administra por medios no orales, tales como los métodos de administración que se seleccionan del grupo que consiste en una inyección intramuscular, una inyección intravenosa, un implante subcutáneo, una inyección subcutánea y una preparación transdérmica.

En una adaptación alternativa de la formulación, los métodos de administración de la progestina se seleccionan del grupo que consiste en una inyección intramuscular, una inyección intravenosa, un implante subcutáneo, una inyección subcutánea y una preparación transdérmica, y los métodos de administración del andrógeno se seleccionan del grupo que consiste en una administración oral, una inyección intramus-

cular, una inyección intravenosa, un implante subcutáneo, una inyección subcutánea y una preparación transdérmica. Es decir, cada componente activo en la formulación se administra en dos formas de dosificación separadas, en dos composiciones no idénticas y/o por medio de dos métodos diferentes de administración.

Los métodos preferidos de administración son aquellos en los cuales ambos compuestos se administran por medio de un método seleccionado del grupo que comprende un implante subcutáneo, una inyección intramuscular y un parche transdérmico.

Otro aspecto de la invención se relaciona con el uso de NET, o de derivados de la misma, para la preparación de una composición farmacéutica que puede usarse como un anticonceptivo masculino. Preferiblemente, el derivado de NET es un éster carboxílico, particularmente enantato de NET o acetato de NET, preferiblemente enantato de NET.

Más aún, la invención abarca el uso de una combinación de NET, o de derivados de la misma, y un andrógeno para la preparación de una formulación anticonceptiva masculina. Así, el uso de una combinación de NET, o de derivados de la misma, y de un andrógeno para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino está definido por la presente invención. En particular, una realización de la invención abarca el uso de una combinación

55
32

de ésteres de NET y testosterona, o de derivados de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino. Preferiblemente, el derivado de NET es un éster carboxílico, particularmente enantato de NET o acetato de NET, preferiblemente enantato de NET. Preferiblemente, el derivado de testosterona es un éster de testosterona, particularmente propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, decanoato de testosterona, enantato de testosterona, cipionato de testosterona y buciclato de testosterona, preferiblemente undecanoato de testosterona.

Se prefiere mayormente que el enantato de NET y el undecanoato de testosterona se usen para la preparación de una composición farmacéutica que se usará como anticonceptivo masculino.

La invención abarca además un método para proveer la prevención de la concepción masculina que comprende administrar a un individuo NET o un derivado de la misma en una cantidad suficiente como para suprimir la espermatogénesis, tal como administrar una formulación no oral como la que se describió previamente.

Además, se prefiere que un método para proveer la prevención de la concepción masculina comprenda administrar a un individuo una combinación de NET o un derivado de la misma, y un andrógeno como una formulación no oral en una can-

tividad suficiente como para suprimir la espermatogénesis.

Se prefiere que en tal método, el andrógeno sea testosterona o un derivado de la misma, tal como un éster de testosterona, particularmente undecanoato de testosterona.

Una realización preferible del método para proveer la prevención de la concepción masculina comprende administrar a un individuo una combinación de enantato de NET y undecanoato de testosterona como una formulación no oral en una cantidad suficiente como para suprimir la espermatogénesis, particularmente por medio de un parche transdérmico, una inyección intramuscular o un implante subcutáneo.

La presente invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, de los que no se pretende en modo alguno que limiten el alcance de la invención tal como se la reivindica.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Diseño de Estudio Clínico

En este diseño de estudio (Tabla 1), los tres grupos A, B y C siguen regímenes separados. Al grupo A se le administran 200 mg de enantato de NET por vía intramuscular cada seis semanas, comenzando en el día 0, y undecanoato de testosterona por vía intramuscular (1000 mg) en las semanas 2 y seis, y en cada una de las siguientes seis semanas. Este régimen se sigue hasta la semana 18. Al grupo B se le adminis-

tran 400 mg de enantato de NET por vía intramuscular y undecanoato de testosterona por vía intramuscular (1000 mg) cada seis semanas comenzando el día 0. Este régimen se sigue hasta la semana 18. Al grupo C se le administran 10 mg de acetato de NET diariamente p o y 1000 mg de undecanoato de testosterona por vía intramuscular cada seis semanas por 18 semanas.

Los exámenes y los análisis se realizan en miembros del grupo a lo largo del período de administración para establecer la eficacia relativa y absoluta de cada uno de los regímenes. Más aún, los exámenes y los análisis se realizan hasta la semana 56.

En los estudios que combinan NET y un andrógeno, el uso de TU en las pruebas de prevención de la concepción masculina ofrece ventajas considerables en comparación con otros ésteres de testosterona debido a su intervalo de inyección favorable de 6 semanas. Sin embargo, el uso de otros ésteres de testosterona en dosis comparables con otros intervalos de inyección o por otros medios de administración ofrece medios anticonceptivos comparables cuando se los usa en combinación con ésteres de NET. La base para las ventajas de la presente invención reside en el uso de ésteres de NET, solos o en combinación con un andrógeno, preferiblemente por administración intramuscular u oral.

	Análisis		Inicio	Tratamiento										Observación			
Visita	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Evaluación	A	B ¹	Día 0 ²	S2 ³	S4	S6	S8	S12	S16	S18	S20	S24	S28	S36	S44	S56	
Grupo A																	
Administración de NET-EN (mg)			200			200		200		200							
Administración de TU (mg)				1000		1000		1000		1000							
Grupo B																	
Administración de NET-EN (mg)			400			400		400		400							
Administración de TU (mg)			1000			1000		1000		1000						/	
Grupo C																	
Administración de NET-A (mg) Dspendio de frascos			10 mg v 1/2	dia- ria	P o	V X		V5/6 /7									

4

	Análisis		Inicio	Tratamiento								Observación			
Administración de TU (mg)			1000			1000		1000		1000					
Consentimiento informado/ datos demográficos	ABC														
Verificación de inclusión/exclusión	ABC		ABC												
Distribución al azar/administrado diariamente			ABC												
Historia médica/andrológica/de medicación	ABC	ABC	ABC												
Signos vitales	ABC	ABC			ABC		ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Examen físico	ABC				ABC		ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Examen andrológico	ABC				ABC		ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Análisis de semen	ABC	ABC			ABC		ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Laboratorio general	ABC							ABC				ABC		ABC	ABC
Hormonas	ABC	ABC		A	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC

6

	Análisis		Inicio	Tratamiento								Observación			
Examen/ultrasonografía de próstata		ABC					ABC				ABC		ABC		ABC
Ultrasonografía de testículos		ABC					ABC				ABC		ABC		ABC
Revisión de diario/recipientes si están disponibles				C	C	C	C	C	C	C	C	C			
AE/medicación concomitante			A	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Cuestionario	ABC	ABC		ABC		ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC

¹Al menos 7 días después de la visita 1
²No más de 8 semanas después de la visita 1
³Se tolerará una desviación de ± 5 días

Ejemplo 2

Propiedades Estrogénicas

Los ensayos de unión a receptores, los ensayos de transactivación y los ensayos in vivo para establecer la actividad estrogénica se describen en Handbook of experimental Pharmacology, Volumen 135/II, Estrogens and Antiestrogens II, Pharmacology and Clinical Applications of Estrogens and Antiestrogens; M Ottel y E Schillinger (editores); K-H Fritzmeier y C Hegele-Hartung, In vitro and In Vivo Models to Characterise Estrogens and Antiestrogens; Springer-Verlag, Berlín, Heidelberg, 1999.

El principio básico detrás de los ensayos de unión a receptores descansa en que la unión de las sustancias a los receptores de estrógeno es un requisito previo para que el compuesto exhiba una actividad similar a la del estrógeno. Las afinidades de unión o las constantes de disociación se usan como medidas de la sustancia a unir con el receptor de estrógeno.

Los ensayos de transactivación para la detección de actividad estrogénica se basan en la capacidad del receptor de estrógeno de causar la activación genética en una manera dependiente del ligando. La unión de una sustancia estrogénica resulta en una formación activada por ligando de un dímero de receptor que luego se une a una secuencia específica de nucleótidos en el segmento promotor de un gen blanco.

Existe una cantidad de sistemas de prueba y de métodos para la caracterización in vivo de la actividad estrogénica. El ensayo de Allen-Doisy es uno de tales ensayos en los cuales se examina la citología vaginal de roedores ovariectomizados. Algunos compuestos estrogénicos dados inducen la proliferación y la queratinización del epitelio vaginal. El examen de cortes de la vagina de roedores ovariectomizados para la evaluación del grosor y de la cornificación del epitelio es un indicador confiable de la actividad estrogénica.

Otros sistemas de prueba in vivo para evaluar la estrogenicidad en la vagina incluyen la determinación de alteraciones en el índice mitótico del epitelio vaginal, de una reducción en el tetrazolio vaginal, de la abertura de la vagina en roedores inmaduros y de la respuesta vaginatrófica, así como la medición de la producción de ácido siálico en roedores hembra ovariectomizados.

Muchos ensayos que consisten en determinar la estrogenicidad en el útero de roedores y primates son conocidos para aquellos entrenados en la técnica.

Las pruebas sobre la influencia de los estrógenos sobre la retroalimentación del hipotálamo, la pituitaria y el ovario comprenden típicamente determinar el cambio en el peso gonadal dado el principio de que la administración de esteroides gonadales conduce al crecimiento reducido de los ovarios y los testículos. Como alternativa, puede medirse la

reducción en los niveles pico de las gonadotrofinas FSH/LH durante la fase preovulatoria en roedores hembra.

Ejemplo 3

Propiedades Androgénicas

Los ensayos, tanto in vivo como in vitro, para establecer la actividad androgénica se describen en Androgens II and Anti - Androgens, F. Neuman, F. Baher, J. Brotherton, K. - J. Gräf, S. H. Hasan, H. J. Horn, A. Hughes, G. W. Oertel, H. Steinbeck, H. E. Voss, R. K. Wagner, Springer - Verlag, Berlín, Heidelberg, 1974.

Las pruebas de receptores para analizar la androgenicidad son análogas a las pruebas de estrogenicidad y utilizan generalmente citosol de próstata de rata sobre receptores de andrógenos. Fuhrmann, Bengston, Repenthin, y Schillinger, (J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1992, 42(8), 787) han establecido un ensayo de transfección para el receptor de andrógenos. Se ha desarrollado una prueba de antiproliferación con la línea de células de cáncer de próstata humano LCNAP, que expresa el receptor de andrógenos y cuyo crecimiento puede ser estimulado por andrógenos. Si una única administración de un compuesto de prueba conduce a la estimulación del crecimiento, esto puede explicarse debido a la actividad androgénica del compuesto.

Referencias

- E. Nieschlag y H. M. Behre; Testosterone in Male Contra-

ception. En E. Nieschlag y H. M. Behre, eds. Testosterone: action, deficiency, substitution, 1998, Springer, Berlín, páginas 513-528.

- M. C. Merrigiola, W. J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli y C. Flamigni; Low Dose of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate for Contraception in Men, Hum Reprod. (1998) 13, 1225-1229.

- M. C. Merrigiola, W. J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli y C. Flamigni, An Oral Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Undecanoate for Spermatogenic Suppression in Men, Fertil. Steril. (1997); 68, 84-850.

- M. C. Merrigiola, W. J. Bremner, C. A. Paulsen, A. Valdiserri, L. Incorvaia, R. Motta, A. Pavani, M. Capelli y C. Flamigni, A Combined Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate as a Potentially Highly effective Male Contraceptive, J. Clin. Endocrinol. (1996); 81, 3018-3023.

- R. A. Bebb, B. D. Anawalt; R. B. Christensen, C. A. Paulsen, W. J. Bremner y A. M. Matsumoto, Combined Administration of Levonorgestrel and Testosterone Induces More Rapid and Effective Suppression of Spermatogenesis than Testosterone Alone: A Promising Contraceptive Approach, J. Clin Endocrinol. Metab. (1996) 81, 757-762.

- J. F. Guerin y J. Rollet, International Journal of Andrology, 1988, 11, páginas 187-199.

- Hadgraft y Guy; Transdermal Drug Delivery; Developmental

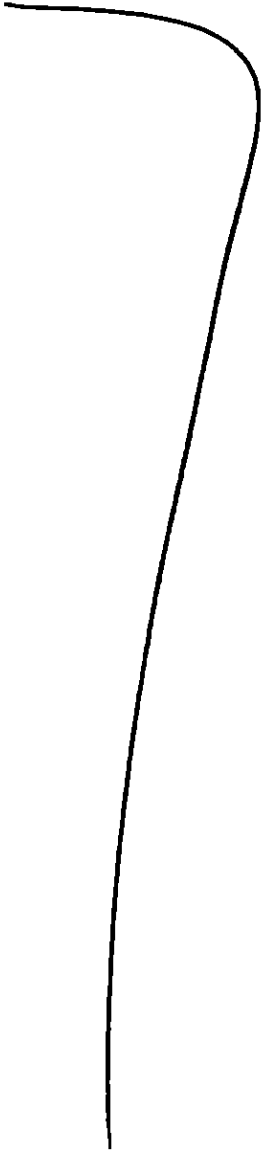
65
42

Issues and Research Initiatives, Marcel Dekker Inc. 1989.

- M. Ottel y E. Schillingeer (editores), Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 1351/1, Androgens and Antiestrogens II, Pharmacology and Clinical Applications of Estrogens and Antiestrogens; K. - H. Fritzemeier y C. Hegele - Hartung, In Vitro and In Vivo Models to Characterise Estrogens and Antiestrogens; Springer-Verlag, Berlín, Heidelberg, 1999.

- F. Neuman, F. Baher, J. Brotherton, K. - J. Gräf, S. H. Hasan, H. J. Horn, A. Hughes, G. W. Oertel, H. Steinbeck, H. E. Voss, R. K. Wagner, Androgens II and Anti - Androgens, Springer - Verlag, Berlín, Heidelberg, 1974.

- Fuhrmann, Bengston, Repenthin, y Schillinger, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1992, 42(8), 787.



REIVINDICACIONES

1. Una formulación anticonceptiva masculina que comprende una cantidad eficaz de una progestina, donde dicha progestina posee propiedades tanto androgénicas como estrogénicas.

2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la progestina es noretisterona (NET) o sus derivados, tales como sus ésteres carboxílicos, en particular su acetato o su enantato.

3. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que los niveles de dicha progestina son suficientes como para suprimir la espermatogénesis.

4. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que los niveles de dicha progestina son suficientes como para inducir la oligozoospermia o la azoospermia.

5. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 2 en la que la dosis del derivado de NET está entre 1 y 10 mg, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 mg.

6. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 2 en la que la dosis del derivado de NET corresponde a una dosis de 100 a 500 mg para cada administración de 6 semanas, particularmente entre 200 y 400 mg para cada administración de 6 semanas.

7. Una formulación de acuerdo con la reivindicación

44

ción 1 que comprende progestina en cantidades suficientes como para disminuir el índice de Pearl hasta no más de 1,4, tal como hasta no más de 1,2, 1,0, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 ó 0,1.

8. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende progestina en cantidades suficientes como para disminuir la concentración del esperma hasta no más de 3 millones/ml, tal como no más de 2 millones/ml, 1 millón/ml, 0,5 millón/ml, 0,25 millón/ml o no más de 0,1 millón/ml.

9. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende progestina en cantidades suficientes como para disminuir la concentración del esperma hasta no más de 1 millón/ml.

10. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que los niveles eficaces se sostienen por no menos de 1 semana, tal como por no menos de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 semanas.

11. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que es para una administración no oral.

12. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 11 que está adaptada para ser administrada por medio de una inyección intramuscular, una inyección intravenosa, un implante subcutáneo, una inyección subcutánea o una prepara-

ción transdérmica.

13. Una formulación anticonceptiva masculina que comprende una cantidad eficaz de una progestina, donde dicha progestina posee propiedades tanto androgénicas como estrogénicas, y que comprende además, en una misma composición, un andrógeno, donde dicha formulación es para una administración no oral.

14. Una formulación anticonceptiva masculina que comprende una cantidad eficaz de una progestina, donde dicha progestina posee propiedades tanto androgénicas como estrogénicas, y que comprende además, en una composición no idéntica, un andrógeno, donde dicha formulación es para una administración no oral.

15. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 en la que la progestina es noretisterona (NET) o sus derivados, tales como sus ésteres carboxílicos, en particular su éster de enantato.

16. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 en la que el andrógeno es testosterona o sus derivados, tales como un éster, tal como el 17-undecanoato de testosterona.

17. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 en la que la cantidad de andrógeno es suficiente como para no observar síntomas periféricos asociados con la deficiencia de andrógenos.

18. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 que comprende una combinación de NET o de derivados de la misma, y el andrógeno, en cantidades suficientes como para suprimir la espermatogénesis.

19. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 que comprende NET o derivados de la misma, y el andrógeno, en cantidades suficientes como para disminuir el índice de Pearl hasta no más de 1,4, tal como hasta no más de 1,2, 1,0, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 ó 0,1.

20. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 que comprende NET y derivados de la misma, y el andrógeno, en cantidades suficientes como para disminuir la concentración del esperma hasta no más de 3 millones/ml, tal como no más de 2 millones/ml, 1 millón/ml, 0,5 millón/ml, 0,25 millón/ml o no más de 0,1 millón/ml.

21. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 20 que comprende NET y derivados de la misma, y el andrógeno, en cantidades suficientes como para disminuir la concentración del esperma hasta no más de 1 millón/ml.

22. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 en la que los niveles eficaces se sostienen por no menos de 1 semana.

23. Una formulación de acuerdo con la reivindica-

ción 22 en la que el nivel eficaz de la NET y los derivados de la misma, y del andrógeno se sostienen por no menos de 2 semanas.

24. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 23 en la que el nivel eficaz de la NET y los derivados de la misma, y del andrógeno se sostienen por no menos de 4 semanas.

25. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 24 en la que el nivel eficaz de la NET y los derivados de la misma, y del andrógeno se sostienen por no menos de 6 semanas entre administraciones.

26. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 24 en la que el nivel eficaz de la NET y los derivados de la misma, y del andrógeno se sostienen por no menos de 8 semanas.

27. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 26 en la que el nivel eficaz de la NET y los derivados de la misma, y del andrógeno se sostienen por no menos de 10 semanas.

28. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 27 en la que el nivel eficaz de la NET y los derivados de la misma, y del andrógeno se sostienen por no menos de 12 semanas.

29. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 28 que está adaptada para ser ad-

ministrada por medio de una inyección intramuscular, una inyección intravenosa, un implante subcutáneo, una inyección subcutánea y una preparación transdérmica.

30. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 28 en la que los métodos de administración de la progestina se seleccionan del grupo que consiste en inyección intramuscular, inyección intravenosa, implante subcutáneo, inyección subcutánea y preparaciones transdérmicas, y los métodos para la administración del andrógeno se seleccionan del grupo que consiste en inyección intramuscular, inyección intravenosa, implante subcutáneo, inyección subcutánea y preparación transdérmica.

31. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 30 en la que los métodos de administración se seleccionan del grupo que consiste en implantes subcutáneos y parches transdérmicos.

32. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 30 en la que la dosis del derivado de NET corresponde a una liberación diaria del éster de NET que varía entre 1 y 20 mg.

33. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 30 en la que la dosis del derivado de NET varía entre 100 y 500 mg para cada administración de 6 semanas.

34. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 30 en la que la dosis del derivado de NET varía entre

150 y 250 mg para cada administración de 6 semanas.

35. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34 en la que el derivado de NET se selecciona entre enantato de NET y acetato de NET.

36. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 30 en la que la dosis del derivado de testosterona corresponde a una liberación diaria de testosterona en cantidades que varían entre 5 y 35 mg.

37. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 36 en la que la dosis del derivado de testosterona corresponde a una dosis diaria de testosterona que varía entre 15 y 30 mg.

38. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 30 en la que la dosis del derivado de testosterona corresponde a una dosis de testosterona que varía entre 500 y 1200 mg por cada administración de 6 semanas.

39. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 38 en la que la dosis del derivado de testosterona corresponde a una dosis de testosterona de 800 mg para cada aplicación de 6 semanas.

40. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 16 en la que la dosis de undecanoato de testosterona es de entre 800 y 1500 mg por cada administración de 6 semanas.

41. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 40 en la que la dosis de undecanoato de testosterona es

de 1000 mg por cada administración de 6 semanas.

42. El uso de NET o de derivados de la misma para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino.

43. El uso de una combinación de NET, o de derivados de la misma, y un andrógeno para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino.

44. El uso de una combinación de un éster de NET y testosterona, o un derivado de la misma, para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino.

45. Un uso de acuerdo con la reivindicación 43 en el que el andrógeno es un éster de testosterona.

46. Un uso de acuerdo con la reivindicación 43 en el que el andrógeno es undecanoato de testosterona.

47. Un uso de acuerdo con las reivindicación 42 ó 43 en el que el derivado de NET es enantato de NET o acetato de NET.

48. Un uso de acuerdo con la reivindicación 47 en el que el derivado de NET es enantato de NET.

49. El uso de enantato de NET y undecanoato de testosterona para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino.

50. Un método para proveer la prevención de la

concepción masculina que comprende administrar a un individuo NET o un derivado de la misma en una cantidad suficiente como para suprimir la espermatogénesis.

51. Un método de acuerdo con la reivindicación 50 que comprende administrar una formulación no oral.

52. Un método para proveer la prevención de la concepción masculina que comprende administrar a un individuo una combinación de NET, o un derivado de la misma, y un andrógeno, como una formulación no oral, en una cantidad suficiente como para suprimir la espermatogénesis.

53. Un método de acuerdo con la reivindicación 52 en el que el andrógeno es testosterona o un derivado de la misma.

54. Un método de acuerdo con la reivindicación 53 en el que el andrógeno es un éster de testosterona.

55. Un método de acuerdo con la reivindicación 54 en el que el andrógeno es undecanoato de testosterona.

56. Un método para proveer la prevención de la concepción masculina que comprende administrar a un individuo una combinación de acetato de NET y undecanoato de testosterona, como una formulación no oral, en una cantidad suficiente como para suprimir la espermatogénesis.

RESUMEN

Una formulación para prevenir la concepción masculina que comprende una progestina que posee propiedades tanto androgénicas como estrogénicas es sorprendentemente eficaz para suprimir la espermatogénesis en varones. Se emplean la progestina Noretisterona (NET), particularmente sus derivados acetato de Noretisterona y enantato de Noretisterona en dosis suficientes como para inducir la oligozoospermia o la azoospermia en machos. Las formulaciones que comprenden además un andrógeno, tal como un derivado de testosterona tal como un éster de testosterona, particularmente undecanoato de testosterona, son especialmente eficaces como formulaciones anticonceptivas masculinas.

Formulación anticonceptiva masculina que comprende Noretisterona

MEMORIA DESCRIPTIVA

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona con una formulación anticonceptiva masculina que comprende una progestina, así como con métodos anticonceptivos masculinos que utilizan progestinas. Más aún, la invención se relaciona con una formulación que comprende además un andrógeno, así como con métodos que usan formulaciones que comprenden una progestina y un andrógeno para suprimir la espermatogénesis.

ANTECEDENTES GENERALES

Los métodos anticonceptivos para el hombre se consideran un componente esencial de la salud reproductiva mundial (Nielschlag y Behre; Testosterone: action; deficiency, substitution, 1998, Springer, Berlín, página 514). Los métodos anticonceptivos masculinos de tipo hormonal ofrecen las ventajas de su alta reversibilidad y eficacia. En la prevención normal de la concepción masculina, se busca la supresión de la espermatogénesis a través de la supresión de las gonadotropinas hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante de los folículos (FSH) hasta niveles no detectables dentro del mecanismo de retroalimentación endócrina que opera entre la glándula pituitaria y el hipotálamo. Poco ventajosamente, la supresión de estas gonadotrofinas induce también síntomas relacionados con la deficiencia de andrógenos (Nielschlag y Behre; 1998, páginas 513-528).

Los métodos anticonceptivos masculinos buscan suprimir la FSH y la LH, lo que resulta en un agotamiento de la tes-

tosterona intratesticular y en la cesación de la espermatogénesis, al tiempo que se sustituye la testosterona periférica con otro andrógeno. Este andrógeno ha sido típicamente la testosterona misma y tiene una función endócrina androgénica similar a la de la testosterona, tal como el mantenimiento de la libido, de las características sexuales masculinas, del anabolismo de proteínas y de la hematopoyesis, entre otras. Brevemente, el objetivo es agotar la testosterona de los testículos mientras se mantienen sus niveles en la circulación general.

La supresión de la espermatogénesis mediante la administración de testosterona sola no ha sido efectiva para inducir la azoospermia. La administración de antagonistas de hormonas liberadoras de gonadotrofinas (antagonistas de GnRH) ha solucionado parte del problema con la administración de altos niveles de testosterona sola, pero los antagonistas de GnRH son poco atractivos para su uso clínico en las preparaciones actuales y resultan generalmente costosos de preparar.

El uso de las progestinas acetato de ciproterona o levonorgestrel no fue efectivo para la supresión de la espermatogénesis o, en mayores dosis, condujo a disminuciones significativas en el conteo de células rojas (Merrigota et al, 1997; Merrigota et al, 1996; Bebb et al, 1996).

El uso de una mezcla de dos compuestos, uno, un andrógeno, y el otro, un estrógeno, se ha descrito en la Patente de los EEUU N° 4210644.

Se ha descrito un método para la inhibición de la espermatogénesis en hombres mediante la administración de testosterona por vía percutánea u oral, y de la progestina nore-

7-8
7

tisterona por vía oral (Guerin y Rollet, 1988). Sin embargo, se requirieron dosis mayores respecto de las cantidades requeridas de cada componente para lograr la azoospermia en la presente invención.

Así, no existen actualmente métodos disponibles que resulten efectivos y eficientes para la prevención de la concepción masculina, y que puedan ser usados en una formulación anticonceptiva masculina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención que se describe en la presente documentación soluciona este problema de la siguiente manera:

En un primer aspecto, una formulación anticonceptiva masculina que comprende una cantidad eficaz de una progestina, donde dicha progestina posee propiedades tanto androgénicas como estrogénicas. Más preferiblemente, la formulación comprende la progestina enantato de noretisterona. Además, la formulación puede comprender noretisterona (NET) o derivados de la misma, y un andrógeno. Más preferiblemente, en las formulaciones que comprenden NET o derivados de la misma, y un andrógeno, el andrógeno es undecanoato de testosterona.

Un segundo aspecto de la invención se relaciona con el uso de NET, o de derivados de la misma, para la preparación de una composición farmacéutica que podrá usarse como anticonceptivo masculino. Particularmente, se define en la presente documentación el uso de enantato de NET o de acetato de NET para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino.

De manera similar, se define en la presente documentación el uso de una combinación de NET, o de derivados de la

F

misma, y un andrógeno para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino. Más aún, el uso de una combinación de enantato de NET o acetato de NET, y undecanoato de testosterona para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino.

Se define también en la presente documentación el uso de una combinación de ésteres de NET y testosterona, o derivados de la misma, para la preparación de una formulación anticonceptiva masculina.

Un tercer aspecto de la invención se relaciona con un método para proveer la prevención de la concepción masculina que comprende administrar a un individuo NET o un derivado de la misma en una cantidad suficiente como para suprimir la espermatoogénesis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente solicitud, se usará una cantidad de términos que se usan comúnmente en el campo farmacéutico. Se brinda en los siguientes párrafos una explicación de algunos de estos términos y conceptos especiales relevantes para la presente.

estrogénico

- El término estrogénico, cuando se lo usa solo o cuando se lo aplica al término propiedades, se refiere a las características de compuestos que muestran actividades semejantes a las del estrógeno, tal como se las define mediante ensayos in vitro de unión a receptores, ensayos de transactivación o ensayos in vivo como los que se describen en el Ejemplo 2.

androgénico

- El término androgénico, cuando se lo usa solo o cuando se lo aplica al término propiedades, se refiere a las características de compuestos que muestran actividades semejantes a las de los andrógenos, tal como se las define mediante ensayos in vitro de antiproliferación, ensayos de transfección o ensayos in vivo como los que se describen en el Ejemplo 3.

espermatogénesis

- El término espermatogénesis se refiere al proceso completo de gametogénesis en el varón. La espermatogénesis tiene lugar en los túbulos seminíferos y es regulada directamente por los niveles de hormona estimulante de los folículos y los andrógenos en la periferia de los túbulos seminíferos, particularmente entre las células de Sertoli.

azoospermia

- El término azoospermia representa un contenido de espermia en una muestra de semen debajo de 1 millón por ml (millón/ml) que se aproxima a niveles de conteo de cero espermia, y es el resultado de la supresión de la espermatogénesis.

oligozoospermia

- El término oligozoospermia representa un contenido de espermia en el semen de entre 20 y un millón por ml (millón/ml), y es el resultado de niveles inhibidos de espermatogénesis.

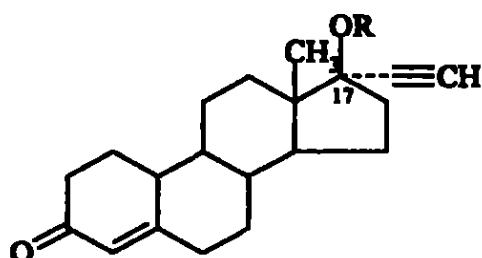
índice de Pearl

- El término índice de Pearl se refiere a la cantidad de embarazos por cada 1200 meses.

derivados de NET

- EL término derivados, cuando se lo aplica al término NET, se refiere a derivados de 19-noretisterona, conocidos

bajo una variedad de nombres, incluyendo 17-hidroxí-19-norpreg-4-en-20-in-3-ona. Los derivados de NET pretenden abarcar cualquier modificación del grupo 17-hidroxilo sin cambiar el estado de oxidación del carbono 17 del compuesto, tal como se lo ilustra en la fórmula A. Así, R puede seleccionarse entre cualquier cantidad de grupos químicos. Éstos incluyen grupos que puedan formar éteres, ésteres carboxílicos, sililo, fosfato, sulfonato y sulfato.



A

El término éter pretende indicar que R se selecciona del grupo que comprende C₁₋₁₈-alquilo, C₂₋₁₈-alquenilo, C₂₋₁₈-alquinilo, C₃₋₈-cicloalquilo, heterociclilo, y arilo opcionalmente sustituido. En el presente contexto, el término "C₁₋₁₈-alquilo", usado solo o como parte de otro grupo, designa un grupo lineal o ramificado de hidrocarburos saturados que tiene de uno a dieciocho átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, ciclobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, pivalilo, undecanilo, dodecanilo, miristilo (tetradecanilo), palmitilo (hexadecanilo) y estearilo (octadecanilo). En el presente contexto, el término "C₂₋₁₈-alquenilo" se refiere a un grupo lineal o ramificado de hidrocarburos que tiene de dos a dieciocho átomos de carbono, y que contiene uno o más enlaces dobles. Los ejemplos de grupos C₂₋₁₈-alquenilo incluyen olefi-

9

nas tales como alilo, homo-alilo, vinilo, crotilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo. Los ejemplos de grupos C_{2-8} -alquenilo con más de un enlace doble incluyen grupos butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, hexatrienilo, heptatrienilo y octatrienilo, así como formas ramificadas de éstos. En el presente contexto, el término " C_{2-18} -alquinilo" se refiere a grupos lineales o ramificados de hidrocarburos que contienen de dos a dieciocho átomos de carbono, y contienen uno o más enlaces triples. Los ejemplos de grupos C_{2-18} -alquinilo incluyen grupos acetileno, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo, así como formas ramificadas de éstos. En el presente contexto, el término " C_{3-8} -cicloalquilo" pretende cubrir anillos de tres, cuatro, cinco, seis, siete y ocho miembros que comprenden átomos de carbono solamente cuando el término "heterociclilo" pretenda significar anillos de tres, cuatro, cinco, seis, siete y ocho miembros en los cuales los átomos de carbono junto con 1 a 3 heteroátomos constituyen dicho anillo. Los heteroátomos se seleccionan independientemente entre oxígeno, azufre, y nitrógeno. Tales anillos, denominados C_{3-8} -cicloalquilo y heterociclilo, pueden no contener enlaces no saturados o pueden contener uno o más enlaces no saturados. Sin embargo, si están presentes, se localizan de una manera en la que no surge un sistema aromático de electrones π .

Los ejemplos de " C_{3-8} -cicloalquilos" son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno, 1,4-ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, 1,2-cicloheptadieno, 1,3-cicloheptadieno, 1,4-cicloheptadieno y 1,3,5-ciclohepta-

trieno.

Los ejemplos de "heterociclicos" son 2H-tipirano, 3H-tipirano, 4H-tipirano, tetrahidrotiopirano, 2H-pirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,2-ditiina, 1,2-ditiano, 1,3-ditiina, 1,3-ditiano, 1,4-ditiina, 1,4-ditiano, 1,2-dioxina, 1,2-dioxano, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,2-oxatiina, 1,2-oxatiano, 4H-1,3-oxatiina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,4-oxatiano, 2H-1,2-tiazina, tetrahidro-1,2-tiazina, 2H-1,3-tiazina, 4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-4H-tiazina, 4H-1,4-tiazina, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, 4H-1,2-oxazina, 6H-1,2-oxazina, 2H-1,3-oxazina, 4H-1,3-oxazina, 4H-1,4-oxazina, morfolina, trioxano, 4H-1,2,3-tritiina, 1,2,3-tritiano, 1,3,5-tritiano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,2-dioxol, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 3H-1,2-ditiol, 1,2-ditiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, tiazolina, tiozolidina, 3H-1,2-oxatiol, 1,2-oxatiolano, 5H-1,2-oxatiol, 1,3-oxatiol, 1,3-oxatiolano, 1,2,3-tritiol, 1,2,3-tritiolano, 1,2,4-tritiolano, 1,2,3-trioxol, 1,2,3-trioxolano, 1,2,4-trioxolano, 1,2,3-triazolina y 1,2,3-triazolidina.

El término "arilo" pretende comprender sistemas de heteroarilo y de arilo fusionado. Cuando se los usa por sí mismos o cuando se los describe como sustituidos o como opcionalmente sustituidos, pretenden abarcar la clase de compuestos cíclicos que poseen por sí mismos o cuyas porciones poseen aromaticidad química. Los arilos comprenden radicales de fenilo

opcionalmente mono, di, tri, o tetra sustituido. En el presente contexto, el término "arilo", usado solo o como parte de otro grupo, se refiere a un sistema aromático. El término "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo en el cual se ha reemplazado uno o más átomos de carbono con heteroátomos tales como átomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno. Éstos incluyen un monorradical seleccionado del grupo que comprende un arilo opcionalmente sustituido, tal como furanilo, tiofenilo, pirrolilo, fenoxazonilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, triazolilo, tiadiazolilo, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, y triazinilo mono, di, tri, o tetra sustituido. "Arilos fusionados" comprende generalmente sistemas de anillos fusionados entre al menos dos arilos, al menos un arilo fusionado con al menos un heteroarilo, dos heteroarilos, al menos un arilo fusionado con un C₃₋₈-cicloalquilo, al menos un arilo fusionado con un heterociclilo, al menos un heteroarilo fusionado con un heterociclilo o al menos un heteroarilo fusionado con un C₃₋₈-cicloalquilo. Los sistemas de anillos fusionados, sean fusiones entre sistemas aromáticos o entre un sistema de anillos aromático y otro no aromático, pretenden abarcar aquellos sistemas en los cuales dos anillos comparten al menos un enlace químico. Los ejemplos de arilos fusionados comprenden naftalenilo, fenantrenilo, antracenilo, acenaftilenilo, fluorenilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzopirazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolizininilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, cumarani-

lo, cumarinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, cromanilo, isocromanilo, tienfuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tiantrenilo y azuleno.

El término éster carboxílico, cuando se lo aplica a NET, se refiere a derivados de ácidos carboxílicos de NET en los cuales R es el monorradical $-C(=O)-R'$. R' puede ser C_{1-18} -alquilo, C_{2-18} -alqueno, C_{2-18} -alquino, C_{3-8} -cicloalquilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos, como se los definió previamente. Los ejemplos específicos de derivados de ácidos carboxílicos de NET son aquellos en los cuales el ácido carboxílico o del derivado usado en la condensación con la NET se selecciona entre ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico (para dar enantato), ácido undecanoico, ácido benzoico, ácido toluico, ácido salicílico, ácido 3-ciclopentil) - propiónico (para dar el cipionato), ácido ciclohexancarboxílico y ácido 4- (butil) - ciclohexancarboxílico (para dar el buciclato), ácido pivalico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido acrílico, ácido oleico y ácido nicotínico.

Los términos sililo, sulfonato y sulfato indican que R es los radicales de $-SiR'R''R'''$. $-SO-R'$, $-SO_2-R'$, respectivamente, donde R' , R'' y R''' se seleccionan independientemente entre los grupos C_{1-18} -alquilo, C_{2-18} -alqueno, C_{2-18} -alquino, C_{3-8} -cicloalquilo, heterociclilo y arilo, como se los definió anteriormente. El término fosfato se refiere a que R es los radicales de $-P(O)(OR')(OR'')(OR''')$, donde R' , R'' y R''' se seleccionan independientemente entre los grupos C_{1-18} -alquilo,

C₂₋₁₈-alquenilo, C₂₋₁₈-alquinilo, C₃₋₈-cicloalquilo, heterocicli-
lo y arilo, como se los definió anteriormente, o hidrógeno.

Progestina

- El término progestina es sinónimo del término proges-
tágeno y comprende una clase de hormonas presentes natural-
mente en el cuerpo, así como los derivados sintéticos y semi-
- sintéticos de las mismas.

Un enfoque único de la formulación anticonceptiva que se
describe en la presente documentación es que tiene una canti-
dad eficaz de una única progestina que posee propiedades tan-
to androgénicas como estrogénicas.

En una formulación anticonceptiva masculina, el uso de
un compuesto con alta actividad androgénica suprime la esper-
matogénesis testicular y minimiza el potencial de efectos la-
terales asociados con la deficiencia de andrógenos mientras
regula por retroalimentación la LH y la FSH del hipotálamo y
de la glándula pituitaria. El efecto estrogénico de suprimir
la secreción de gonadotrofinas resulta en una supresión sor-
prendentemente rápida y profunda de la LH y de la FSH. Se ha
hallado sorprendentemente que el uso de un único compuesto
con propiedades estrogénicas y androgénicas es un medio efec-
tivo para suprimir la espermatogénesis. Se ha hallado que una
formulación que comprende un único compuesto que posee pro-
piedades estrogénicas y androgénicas es efectivo en la pre-
vención de la concepción masculina.

La formulación que se define en la presente invención
tiene efectos tanto estrogénicos como androgénicos. La pro-
gestina noretisterona (NET) posee ambas propiedades y se la
prefiere entonces particularmente como progestina de elec-

C₂₋₁₈-alquenilo, C₂₋₁₈-alquinilo, C₃₋₈-cicloalquilo, heterocicli-
lo y arilo, como se los definió anteriormente, o hidrógeno.

Progestina

- El término progestina es sinónimo del término proges-
tágeno y comprende una clase de hormonas presentes natural-
mente en el cuerpo, así como los derivados sintéticos y semi-
- sintéticos de las mismas.

Un enfoque único de la formulación anticonceptiva que se
describe en la presente documentación es que tiene una canti-
dad eficaz de una única progestina que posee propiedades tan-
to androgénicas como estrogénicas.

En una formulación anticonceptiva masculina, el uso de
un compuesto con alta actividad androgénica suprime la esper-
matogénesis testicular y minimiza el potencial de efectos la-
terales asociados con la deficiencia de andrógenos mientras
regula por retroalimentación la LH y la FSH del hipotálamo y
de la glándula pituitaria. El efecto estrogénico de suprimir
la secreción de gonadotrofinas resulta en una supresión sor-
prendentemente rápida y profunda de la LH y de la FSH. Se ha
hallado sorprendentemente que el uso de un único compuesto
con propiedades estrogénicas y androgénicas es un medio efec-
tivo para suprimir la espermatogénesis. Se ha hallado que una
formulación que comprende un único compuesto que posee pro-
piedades estrogénicas y androgénicas es efectivo en la pre-
vención de la concepción masculina.

La formulación que se define en la presente invención
tiene efectos tanto estrogénicos como androgénicos. La pro-
gestina noretisterona (NET) posee ambas propiedades y se la
prefiere entonces particularmente como progestina de elec-

4

ción. Igualmente, los derivados de noretisterona son adecuados para satisfacer la función doble de la progestina. En particular, los ésteres carboxílicos del grupo 17-hidroxilo son realizaciones preferidas de la invención. Se considera que el acetato de noretisterona (NET-A) y el enantato de noretisterona (NET-EN) son realizaciones particularmente atractivas.

En una realización particularmente interesante, la formulación comprende además un andrógeno. La testosterona o los derivados de testosterona son andrógenos como tales que resultan preferidos. Más preferiblemente, se seleccionan ésteres de testosterona como andrógenos. Como es conocido para aquellos entrenados en la técnica, existe una gran cantidad de ésteres de testosterona que son andrógenos efectivos y que pueden seleccionarse entre el grupo que comprende propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, enantato de testosterona, cipionato de testosterona y buciclato de testosterona. En una realización particularmente preferida, el andrógeno es undecanoato de testosterona.

Se prefiere que, en las formulaciones que comprendan una progestina y un andrógeno, se seleccione la progestina entre la NET o sus derivados, tales como sus ésteres carboxílicos. Particularmente, se prefiere que, en estos casos, la progestina sea enantato de NET o acetato de NET, más particularmente enantato de NET. Una de tales formulaciones preferidas comprende undecanoato de testosterona y enantato de noretisterona.

El uso de un compuesto, tal como un derivado de NET, que tiene propiedades androgénicas y propiedades estrogénicas fuertes resulta ventajoso debido a que su fuerte actividad

androgénica minimiza los efectos laterales potenciales relacionados con la deficiencia de andrógenos. La actividad estrogénica de la NET, por el otro lado, suprime la secreción de gonadotrofinas. Una formulación que comprende progestina y andrógeno suprime efectiva y rápidamente la espermatogénesis en estudios de prueba. Sin limitarse a un mecanismo en particular, se teoriza que la rapidez de la supresión, en comparación con las pruebas que usan progestinas que no son fuertemente androgénicas o estrogénicas, sino que son anti - androgénicas o solamente débilmente androgénicas, no se debe solamente a la actividad anti - gonadotrofínica de la NET, sino que también se debe a un efecto adicional directo y fuerte sobre los testículos. Este efecto testicular directo probablemente esté mediado a través de la actividad androgénica y estrogénica de la NET.

Dosis

Preferiblemente, la formulación comprende una dosis de NET o del derivado de NET que corresponde a una liberación diaria del derivado de NET que varía entre 1 y 10 mg, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 mg.

Correspondientemente, la dosis de derivado de NET debería variar entre 100 y 500 mg para cada administración de 6 semanas, particularmente entre 200 y 400 mg para cada administración de 6 semanas, o alrededor de 200 mg para cada administración de 6 semanas.

Los niveles de la progestina, tal como la NET o sus derivados, deben ser suficientes como para suprimir la espermatogénesis. En general, los niveles de progestina deben ser suficientes como para inducir oligozoospermia o azoospermia.

En los hombres cuyo esperma tenga una capacidad de fertilización menor que la normal, ya sea como resultado del método anticonceptivo, a causa de otros tratamientos o debido a factores naturales, podrá no requerirse una azoospermia total para una prevención efectiva de la concepción. En tales casos, los niveles de la progestina, tal como la NET, deberán ser meramente suficientes como para inducir oligozoospermia.

Por consiguiente, la formulación puede comprender progestina en una cantidad suficiente como para disminuir la concentración de esperma hasta no más de 3 millones/ml de semen, tal como no más de 2 millones/ml, 1 millón/ml, 0,5 millón/ml, 0,25 millón/ml o 0,1 millón/ml. Se prefiere, sin embargo, que la progestina esté en cantidades suficientes como para disminuir la concentración de esperma hasta no más de 0,1 millón/ml.

Además, los niveles de progestina en la formulación pueden ser tales que, después de seguir un método como los que se describen en la presente documentación, el índice de Pearl no sea mayor que 1,4, tal como no más de 1,2, 1,0, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o no más de 0,1.

Los niveles eficaces de progestina en la circulación deberían sostenerse preferiblemente por no menos de 1 semana. La formulación y/o el método consecuente de administración se diseñarán preferiblemente de modo de mantener niveles eficaces de progestina en el sistema por tanto tiempo como lo desee el hombre, tal como por no menos de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 semanas.

Como se estableció anteriormente con relación a las realizaciones de la formulación que no comprenden además un an-

drógeno, la formulación que comprende una combinación de NET o sus derivados, o de NET o sus derivados, y el andrógeno deberá estar también en cantidades suficientes como para suprimir la espermatogénesis.

Preferiblemente, la formulación que comprende NET y un andrógeno comprende una dosis de NET, o del derivado de NET, que corresponde a una liberación diaria de NET que varía entre 1 y 10 mg, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 mg. Correspondientemente, la dosis de derivado de NET debería variar entre 100 y 500 mg para cada administración de 6 semanas, particularmente entre 200 y 400 mg para cada administración de 6 semanas, o alrededor de 200 mg para cada administración de 6 semanas.

En las formulaciones que comprenden la progestina y el andrógeno, la dosis de este último deberían corresponder a una liberación diaria del derivado de testosterona que correspondiera a una liberación diaria de testosterona en cantidades que variaran entre 6 y 35 mg, tales como las que correspondieran preferiblemente a una dosis diaria de testosterona que variara entre 15 y 30 mg.

En las realizaciones como tales que comprendan un andrógeno y en las cuales el andrógeno sea undecanoato de testosterona, se anticipará una dosis de undecanoato de testosterona que variará entre 800 y 1500 mg para cada administración de 6 semanas, tal como una dosis de alrededor de 100 mg para cada administración de 6 semanas.

En las formulaciones que comprendan la progestina y un andrógeno, donde la progestina sea enantato de NET, la dosis de la última debería corresponder a una liberación diaria del

éster de NET que variara entre 1 y 10 mg. Más aún, la dosis del derivado de NET varía preferiblemente entre 100 y 500 mg para cada administración de 6 semanas, tal como entre 150 y 250 mg para cada administración de 6 semanas, tal como lo que correspondería para acetato de NET, de alrededor de 200 mg para cada administración de 6 semanas. En esta misma formulación, la dosis del andrógeno puede corresponder a una liberación diaria del derivado de testosterona que corresponda a una liberación diaria de testosterona en cantidades que varíen entre 5 y 35 mg, tal como las que correspondan preferiblemente a una dosis diaria de testosterona que varíe entre 15 y 30 mg. Por consiguiente, la dosis del derivado de testosterona puede corresponder a una dosis de testosterona entre 500 y 1200 mg para cada administración de 6 semanas, tal como la que correspondería a una dosis de testosterona de alrededor de 1000, 800 ó 650 mg para cada administración de 6 semanas. Preferiblemente, el andrógeno es undecanoato de testosterona.

La formulación que comprende NET, o derivados de la misma, y el andrógeno debería preferiblemente estar en cantidades suficientes como para disminuir la concentración de espermatozoos hasta no más de 3 millones/ml, más preferiblemente hasta concentraciones de espermatozoos de no más de 0,1 millón/ml.

Es un objetivo de la invención proveer una formulación que comprende NET o derivados de la misma en cantidades suficientes, de modo tal que el índice de Pearl disminuye hasta no más de 1,4, tal como hasta no más de 1,2, 1,0, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o no más de 0,1.

Más aún, otro objetivo de la invención es proveer una

formulación en la cual se sostengan los niveles eficaces en circulación de la combinación de progestina y andrógeno por no menos de 1 semana. Preferiblemente, la formulación y el método consecuente de administración son tales que se sostienen niveles eficaces de la combinación de progestina y andrógeno en circulación por no menos de 2 semanas, tal como por no menos de 3 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas o 12 semanas.

Métodos de Administración

El método de administración debería preferiblemente ser un medio que no fuera por vía oral, tal como por medio de una inyección intramuscular, un implante subcutáneo, un parche transdérmico o una aplicación percutánea. Así, la formulación puede adaptarse para ser administrada por medio de una inyección intramuscular, una inyección intravenosa, un implante subcutáneo, una inyección subcutánea o una preparación transdérmica.

Las inyecciones intramusculares de derivados de NET han conducido a niveles sorprendentemente efectivos en suero respecto de la supresión de la espermatogénesis. Dada la farmacodinámica de los derivados de NET, este método de administración se considera una realización particularmente atractiva para lograr cantidades efectivas de la progestina en el flujo sanguíneo. Más aún, al rodear el primer pasaje hepático, se requieren menores dosis para lograr cantidades efectivas.

Sin embargo, dado que el método de administración es un medio para lograr un fin, es decir, es un método para administrar la progestina en la formulación en cualquiera de las realizaciones a un nivel eficaz, se anticipan otros métodos

de administración. La formulación farmacéutica puede administrarse parenteralmente por inyección, infusión o implantación (intravenosa, intramuscular, intraarticular, subcutánea o semejante) en formas de dosificación, formulaciones o, por ejemplo, dispositivos o implantes de administración adecuados que contengan vehículos y coadyuvantes convencionales, no tóxicos y aceptables para el uso farmacéutico.

La formulación y la preparación de tales composiciones es bien conocida por aquellos entrenados en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden hallarse formulaciones específicas en el libro de texto titulado "Remington's Pharmaceutical Sciences".

Las composiciones para uso parenteral pueden presentarse bajo la forma de unidades de dosificación, por ejemplo, en ampollas o en recipientes que contengan varias dosis, y en los cuales puede agregarse un preservador adecuado. La composición puede tomar la forma de una solución, una suspensión, una emulsión, un dispositivo de infusión o un dispositivo de administración para implantación, o puede presentarse como un polvo seco para que sea reconstituido con agua o con otro vehículo adecuado antes de usarlo. Pueden emplearse también uno o más co-vehículos, tales como etanol. Aparte de la sustancia de la droga activa, las composiciones pueden comprender vehículos y/o excipientes adecuados aceptables para el uso farmacéutico, o puede incorporarse la sustancia de la droga activa en microesferas, microcápsulas, nanopartículas, liposomas o semejantes para una liberación controlada. Más aún, la composición puede, además, comprender convenientemente agentes suspensores, solubilizadores, estabilizadores, de

ajuste de pH y/o agentes dispersantes.

Como se indicó anteriormente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención puede comprender las sustancias de droga activa bajo la forma de una inyección estéril. Para preparar tal composición, se disuelven o se suspenden las sustancias de droga activa en un vehículo líquido aceptable para el uso farmacéutico. Entre los vehículos y los solventes adecuados que pueden emplearse están el agua, el agua ajustada hasta un pH adecuado mediante el agregado de una cantidad apropiada de ácido clorhídrico, hidróxido de sodio o de un buffer adecuado, el 1,3-butandiol, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. La formulación acuosa puede contener también uno o más preservadores, por ejemplo, metilo, etilo o p - hidroxibenzoato de n - propilo. En los casos en que la progestina, el andrógeno o ambos sean solamente escasa o levemente solubles en agua, podrá agregarse un agente que mejore la disolución o la solubilización, o el solvente aparte del agua podrá comprender entre 10 y 60% en peso en peso de propilenglicol o semejantes.

Como se mencionó, las composiciones parenterales de liberación controlada pueden tomar la forma de suspensiones acuosas, microesferas, microcápsulas, microesferas magnéticas, soluciones en aceite, suspensiones en aceite, emulsiones, o puede incorporarse la sustancia de droga activa en vehículos biocompatibles, liposomas, nanopartículas, implantes o dispositivos de infusión.

Los materiales para su uso en la preparación de las microesferas y/o de las microcápsulas son, por ejemplo, polímeros biodegradables/bioerosionables tales como poliglactina,

poli - (cianoacrilato de isobutilo), poli (2- hidroxietil -L- glutamina) y poli (ácido láctico).

Los vehículos biocompatibles que pueden usarse cuando se formula una formulación parenteral de liberación controlada son, por ejemplo, hidratos de carbono tales como los dextranos, proteínas tales como la albúmina, lipoproteínas o anticuerpos.

Los materiales para su uso en implantes son, por ejemplo, no biodegradables tales como, por ejemplo, el polidimetilsiloxano, o biodegradables tales como, por ejemplo, la poli (caprolactona), el poli (ácido láctico), el poli (ácido glicólico) o los poli (ortoésteres).

Puede seleccionarse una plétora de parches transdérmicos adecuados como sistemas de administración entre los tipos que se describen o a los que se alude en 'Transdermal Drug Delivery; Developmental Issues and Research Initiatives' (Hargraft y Guy, Marcel Dekker Inc. 1989), por medio de parches transdérmicos como los que se describen en las Patentes de los EEUU N° 4743249, 4906169, 5198223, 4816540 ó 5422119, o mediante el proceso de administración transdérmica que se describe en la Patente de los EEUU N° 5023084, o por medio de cualquier parche transdérmico conocido por aquél entrenado en la técnica. Más aún, pueden usarse potenciadores de la absorción o potenciadores de la permeabilidad de la piel del tipo que se describe en las Patente de los EEUU N° 4379454 ó 4973468, o puede usarse cualquier potenciador conocido por aquél entrenado en la técnica. Los parches transdérmicos son realizaciones atractivas del método de administración. Los sistemas terapéuticos transdérmicos, que contienen la proges-

tina, el andrógeno o ambos componentes, pueden basarse en iontoforesis, difusión o una combinación de estos dos efectos.

Los sistemas de administración en los cuales la formulación se administra tópicamente sobre la piel para la absorción percutánea son formas de dosificación que contienen vehículos y excipientes convencionales, no tóxicos y aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo microesferas y liposomas. Aunque los parches transdérmicos son uno de los métodos preferidos de absorción percutánea, se anticipa que las formulaciones pueden adaptarse de modo que sean adecuadas para ser usadas como cremas, ungüentos, lociones, linimentos, geles, hidrogeles, soluciones, suspensiones, palillos, rocíos, pastas, yesos y otros tipos de sistemas de administración transdérmica de drogas. Los vehículos o excipientes aceptables para el uso farmacéutico pueden incluir agentes emulsificadores, antioxidantes, agentes buffer, preservadores, humectantes, potenciadores de la penetración, agentes quelantes, agentes formadores de geles, bases para ungüentos, perfumes y agentes protectores de la piel.

Ejemplos de agentes emulsificadores son las gomas de ocurrencia natural, por ejemplo, la goma acacia o la goma tragacanto, los fosfatidos de ocurrencia natural, por ejemplo, la lecitina de soja, y los derivados de monooleato de sorbitan.

Ejemplos de antioxidantes son el hidroxil anisol butilado (BHA), el ácido ascórbico y los derivados del mismo, el tocoferol y los derivados del mismo, el hidroxil anisol butilado y la cisteína.

Ejemplos de preservadores son los parabenes, tales como

el p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo, y el cloruro de benzalconio.

Ejemplos de humectantes son la glicerina, el propilenglicol el sorbitol y la urea.

Ejemplos de potenciadores de la penetración son el propilenglicol, el DMSO, la trietanolamina, la N, N - dimetilacetamida, la N, N - dimetilformamida, la 2- pirrolidona y derivados de los mismos, el alcohol tetrahidrofurfílico, el propilenglicol, el éter de monoetilo o de monometilo de dietilenglicol con monolaurato o metil laurato de propilenglicol, el eucaliptol, la lecitina, Transcutol® y Azone®.

Ejemplos de agentes quelantes son el EDTA sodio, el ácido cítrico y el ácido fosfórico.

Ejemplos de agentes formadores de gel son Carbopol, los derivados de celulosa, la bentonita, los alginatos, la gelatina y la polivinilpirrolidona.

Los implantes subcutáneos son bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica y una pluralidad de tales implantes son métodos adecuados de administración. Los métodos de implante subcutáneo son preferiblemente no irritantes y mecánicamente resistentes. Los implantes pueden ser de tipo matricial, de tipo de reserva o híbridos de los mismos. En los dispositivos tipo matricial, el material vehículo puede ser poroso o no poroso, sólido o semisólido, y permeable o impermeable al compuesto o a los compuestos activos. El material vehículo puede ser biodegradable o puede erosionarse lentamente después de la administración. En algunas instancias, la matriz no es degradable pero, en su lugar, se basa en la difusión del compuesto activo a través de la matriz pa-

ra degradar el material activo. Un método alternativo de implante subcutáneo utiliza dispositivos reserva en los cuales el compuesto o los compuestos activos están rodeados por una membrana para el control de la tasa, idealmente por una membrana independiente de la concentración de componentes (que posee una cinética de orden cero). Los dispositivos que consisten en una matriz rodeada por una membrana que controla la tasa son híbridos que también están anticipados como un método de administración y pueden ser opcionalmente operados en forma mecánica.

Los dispositivos de reserva y de tipo matricial pueden comprender materiales tales como polidimetilsiloxano, tal como Silastic™ u otras gomas de silicona. Los materiales de matriz pueden contener polipropileno, polietileno, cloruro de polivinilo, acetato de etilvinilo, poliestireno y polimetacilato insoluble, así como ésteres de tipo de palmitoestearato de glicerol, estearato de glicerol y behenato de glicerol. Los materiales pueden ser polímeros hidrofóbicos o hidrofílicos, y pueden comprender opcionalmente agentes solubilizadores.

En general, los dispositivos de implante subcutáneo pueden ser cápsulas de liberación lenta hechas con cualquier polímero adecuado, como se describe en las Patentes de los EEUU N° 5035891 y 4210644, que confieran tales propiedades, y se anticipa que pueden ser del tipo conocido por aquél entrenado en la técnica.

En general, al menos cuatro enfoques diferentes son aplicables con el fin de proveer un control de la tasa de liberación y de la permeabilidad transdérmica del compuesto de droga. Estos enfoques son: sistemas moderados por membranas,

sistemas controlados por difusión adhesiva, sistemas de tipo de dispersión por matriz y sistemas de microrreservas. Se aprecia que puede obtenerse una composición de liberación controlada percutánea y/o tópica usando una mezcla adecuada de los enfoques mencionados anteriormente.

En un sistema moderado por membrana, la sustancia de droga activa está presente en una reserva que está totalmente encapsulada en un compartimento bajo moldeado a partir de un laminado impermeable a la droga, tal como un laminado metálico plástico, y una membrana polimérica para el control de la tasa, tal como una membrana polimérica microporosa o no porosa, por ejemplo, un copolímero de etileno - acetato de vinilo. Se permite que la sustancia de droga activa se libere a través de la membrana polimérica de control de tasa. En la reserva de droga, la sustancia de droga activa puede estar dispersa en una matriz de polímero sólido o suspendida en un medio líquido no filtrable, viscoso, tal como un fluido de siliconas. Sobre la superficie externa de la membrana polimérica se aplica una capa delgada de polímero adhesivo para lograr un contacto íntimo del sistema transdérmico con la superficie de la piel. El polímero adhesivo es preferiblemente un polímero que resulta hipoalergénico y compatible con la sustancia de droga activa.

En un sistema controlado por difusión adhesiva, se forma una reserva de la sustancia de droga activa dispersando directamente la sustancia de droga activa en un polímero adhesivo y luego, por ejemplo, moldeando con solvente y dispersando el adhesivo que contiene la sustancia de droga activa sobre una lámina plana de un respaldo metálico plástico im-

permeable a la droga, de modo de formar una capa delgada de reserva de droga.

Un sistema de tipo de dispersión por matriz se caracteriza porque se forma una reserva de la sustancia de droga activa dispersando en una forma sustancialmente homogénea la sustancia de droga activa en una matriz hidrofílico o lipofílica de polímero, y luego moldeando el polímero que contiene la droga como un disco con un área sustancialmente bien definida y un grosor controlado. El polímero adhesivo se esparce a lo largo de la circunferencia para formar una tira de adhesivo alrededor del disco.

Puede considerarse un sistema de microrreserva como una combinación de los sistemas de reserva y de dispersión por matriz. En este caso, la reserva de la sustancia activa se forma suspendiendo primero las drogas sólidas en una solución acuosa de un polímero soluble en agua y luego dispersando la suspensión de droga en un polímero lipofílico para formar una multiplicidad de esferas microscópicas no filtrables de reservas de drogas.

En las realizaciones en las cuales una formulación comprenda progestina, los ejemplos no limitantes de métodos de administración fueron detallados con anterioridad. Más aún, en una combinación de las dos sustancias de los componentes activos, se anticipa que cada componente estará en recipientes o vesículas separadas, o semejantes. Por ejemplo, los componentes pueden usar vehículos, solventes, buffers, vehículos o excipientes aceptables para el uso parenteral no idénticos, o la sustancia de droga activa puede ser incorporada independientemente en las microesferas, las microcápsu-

las, las nanopartículas, los liposomas o semejantes, de manera de obtener una liberación diferencial controlada. Además, las composiciones pueden comprender convenientemente agentes suspensores, solubilizadores, estabilizadores, de ajuste de pH y/o agentes dispersantes no idénticos. Las composiciones no idénticas comprenden una formulación en un paquete.

En una realización de la invención, la formulación que comprende progestina y andrógeno se administra por medios no orales, tales como los métodos de administración que se seleccionan del grupo que consiste en una inyección intramuscular, una inyección intravenosa, un implante subcutáneo, una inyección subcutánea y una preparación transdérmica.

En una adaptación alternativa de la formulación, los métodos de administración de la progestina se seleccionan del grupo que consiste en una inyección intramuscular, una inyección intravenosa, un implante subcutáneo, una inyección subcutánea y una preparación transdérmica, y los métodos de administración del andrógeno se seleccionan del grupo que consiste en una administración oral, una inyección intramuscular, una inyección intravenosa, un implante subcutáneo, una inyección subcutánea y una preparación transdérmica. Es decir, cada componente activo en la formulación se administra en dos formas de dosificación separadas, en dos composiciones no idénticas y/o por medio de dos métodos diferentes de administración.

Los métodos preferidos de administración son aquellos en los cuales ambos compuestos se administran por medio de un método seleccionado del grupo que comprende un implante subcutáneo, una inyección intramuscular y un parche transdérmico.

Otro aspecto de la invención se relaciona con el uso de NET, o de derivados de la misma, para la preparación de una composición farmacéutica que puede usarse como un anticonceptivo masculino. Preferiblemente, el derivado de NET es un éster carboxílico, particularmente enantato de NET o acetato de NET, preferiblemente enantato de NET.

Más aún, la invención abarca el uso de una combinación de NET, o de derivados de la misma, y un andrógeno para la preparación de una formulación anticonceptiva masculina. Así, el uso de una combinación de NET, o de derivados de la misma, y de un andrógeno para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino está definido por la presente invención. En particular, una realización de la invención abarca el uso de una combinación de ésteres de NET y testosterona, o de derivados de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino. Preferiblemente, el derivado de NET es un éster carboxílico, particularmente enantato de NET o acetato de NET, preferiblemente enantato de NET. Preferiblemente, el derivado de testosterona es un éster de testosterona, particularmente propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, decanoato de testosterona, enantato de testosterona, cipionato de testosterona y buciclato de testosterona, preferiblemente undecanoato de testosterona.

Se prefiere mayormente que el enantato de NET y el undecanoato de testosterona se usen para la preparación de una composición farmacéutica que se usará como anticonceptivo masculino.

La invención abarca además un método para proveer la

prevención de la concepción masculina que comprende administrar a un individuo NET o un derivado de la misma en una cantidad suficiente como para suprimir la espermatogénesis, tal como administrar una formulación no oral como la que se describió previamente.

Además, se prefiere que un método para proveer la prevención de la concepción masculina comprenda administrar a un individuo una combinación de NET o un derivado de la misma, y un andrógeno como una formulación no oral en una cantidad suficiente como para suprimir la espermatogénesis.

Se prefiere que en tal método, el andrógeno sea testosterona o un derivado de la misma, tal como un éster de testosterona, particularmente undecanoato de testosterona.

Una realización preferible del método para proveer la prevención de la concepción masculina comprende administrar a un individuo una combinación de enantato de NET y undecanoato de testosterona como una formulación no oral en una cantidad suficiente como para suprimir la espermatogénesis, particularmente por medio de un parche transdérmico, una inyección intramuscular o un implante subcutáneo.

La presente invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, de los que no se pretende en modo alguno que limiten el alcance de la invención tal como se la reivindica.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Diseño de Estudio Clínico

En este diseño de estudio (Tabla 1), los tres grupos A, B y C siguen regímenes separados. Al grupo A se le adminis-

tran 200 mg de enantato de NET por vía intramuscular cada seis semanas, comenzando en el día 0, y undecanoato de testosterona por vía intramuscular (1000 mg) en las semanas 2 y seis, y en cada una de las siguientes seis semanas. Este régimen se sigue hasta la semana 18. Al grupo B se le administran 400 mg de enantato de NET por vía intramuscular y undecanoato de testosterona por vía intramuscular (1000 mg) cada seis semanas comenzando el día 0. Este régimen se sigue hasta la semana 18. Al grupo C se le administran 10 mg de acetato de NET diariamente p o y 1000 mg de undecanoato de testosterona por vía intramuscular cada seis semanas por 18 semanas.

Los exámenes y los análisis se realizan en miembros del grupo a lo largo del período de administración para establecer la eficacia relativa y absoluta de cada uno de los regímenes. Más aún, los exámenes y los análisis se realizan hasta la semana 56.

En los estudios que combinan NET y un andrógeno, el uso de TU en las pruebas de prevención de la concepción masculina ofrece ventajas considerables en comparación con otros ésteres de testosterona debido a su intervalo de inyección favorable de 6 semanas. Sin embargo, el uso de otros ésteres de testosterona en dosis comparables con otros intervalos de inyección o por otros medios de administración ofrece medios anticonceptivos comparables cuando se los usa en combinación con ésteres de NET. La base para las ventajas de la presente invención reside en el uso de ésteres de NET, solos o en combinación con un andrógeno, preferiblemente por administración intramuscular u oral.

	Analysis		Initio	Tratamiento									Observacion			
	1	2		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Visita	A	B ¹	Dia 0 ²	S2 ³	S4	S6	S8	S12	S16	S18	S20	S24	S28	S36	S44	S56
Grupo A																
Administración de NET EN (mg)			200			200		200		200						
Administración de TU (mg)				1000		1000		1000		1000						
Grupo B																
Administración de NET EN (mg)			400			400		400		400						
Administracion de TU (mg)			1000			1000		1000		1000						
Grupo C																
Administración de NET-A (mg)Dispendio de frascos			10 mg V 1/2	dia- V ria	P o	V ½		V5/6 /7								

904

	Análisis		Ini- cio	Tratamiento								Observación			
Administración de TU (mg)			1000			1000		1000		1000					
Consentimiento in- formado/ datos de demográficos	ABC														
Verificación de inclu- sión/exclusión	ABC		ABC												
Distribución al azar/administrado diariamente			ABC												
Historia médi- ca/andrológica/de medicación	ABC	ABC	ABC												
Signos vitales	ABC	ABC			ABC		ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Examen físico	ABC				ABC		ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Examen andrológico	ABC				ABC		ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Análisis de semen	ABC	ABC			ABC		ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC

107

	Análisis		Ini- cio	Tratamiento									Observación			
Laboratorio gene- ral	ABC							ABC				ABC		ABC		ABC
Hormonas	ABC	ABC		A	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Examen/ultrasono- grafía de próstata		ABC						ABC				ABC		ABC		ABC
Ultrasonografía de testículos		ABC						ABC				ABC		ABC		ABC
Revisión de dia- rio/recipientes si están disponibles					C	C	C	C	C	C	C	C	C			
AE/medicacion con- comitante				A	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
Cuestionario	ABC	ABC			ABC		ABC	ABC	ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC

¹Al menos 7 días después de la visita 1

²No más de 8 semanas después de la visita 1

³Se tolerará una desviación de ± 5 días

47

Ejemplo 2

Propiedades Estrogénicas

Los ensayos de unión a receptores, los ensayos de transactivación y los ensayos in vivo para establecer la actividad estrogénica se describen en Handbook of experimental Pharmacology, Volumen 135/II, Estrogens and Antiestrogens II, Pharmacology and Clinical Applications of Estrogens and Antiestrogens; M Ottel y E Schillinger (editores); K-H Fritzmeier y C Hegele-Hartung, In vitro and In Vivo Models to Characterise Estrogens and Antiestrogens; Springer-Verlag, Berlín, Helderberg, 1999.

El principio básico detrás de los ensayos de unión a receptores descansa en que la unión de las sustancias a los receptores de estrógeno es un requisito previo para que el compuesto exhiba una actividad similar a la del estrógeno. Las afinidades de unión o las constantes de disociación se usan como medidas de la sustancia a unir con el receptor de estrógeno.

Los ensayos de transactivación para la detección de actividad estrogénica se basan en la capacidad del receptor de estrógeno de causar la activación genética en una manera dependiente del ligando. La unión de una sustancia estrogénica resulta en una formación activada por ligando de un dímero de receptor que luego se une a una secuencia específica de nucleótidos en el segmento promotor de un gen blanco.

Existe una cantidad de sistemas de prueba y de métodos para la caracterización in vivo de la actividad estrogénica. El ensayo de Allen-Doisy es uno de tales ensayos en los cuales se examina la citología vaginal de roedores ovariectomi-

zados. Algunos compuestos estrogénicos dados inducen la proliferación y la queratinización del epitelio vaginal. El examen de cortes de la vagina de roedores ovariectomizados para la evaluación del grosor y de la cornificación del epitelio es un indicador confiable de la actividad estrogénica.

Otros sistemas de prueba in vivo para evaluar la estrogenicidad en la vagina incluyen la determinación de alteraciones en el índice mitótico del epitelio vaginal, de una reducción en el tetrazolio vaginal, de la abertura de la vagina en roedores inmaduros y de la respuesta vaginatrófica, así como la medición de la producción de ácido siálico en roedores hembra ovariectomizados.

Muchos ensayos que consisten en determinar la estrogenicidad en el útero de roedores y primates son conocidos para aquellos entrenados en la técnica.

Las pruebas sobre la influencia de los estrógenos sobre la retroalimentación del hipotálamo, la pituitaria y el ovario comprenden típicamente determinar el cambio en el peso gonadal dado el principio de que la administración de esteroides gonadales conduce al crecimiento reducido de los ovarios y los testículos. Como alternativa, puede medirse la reducción en los niveles pico de las gonadotrofinas FSH/LH durante la fase preovulatoria en roedores hembra.

Ejemplo 3

Propiedades Androgénicas

Los ensayos, tanto in vivo como in vitro, para establecer la actividad androgénica se describen en Androgens II and Anti - Androgens, F. Neuman, F. Baher, J. Brotherton, K. - J. Gräf, S. H. Hasan, H. J. Horn, A. Hughes, G. W. Oertel, H.

Steinbeck, H. E. Voss, R. K. Wagner, Springer - Verlag, Berlín, Heidelberg, 1974.

Las pruebas de receptores para analizar la androgenicidad son análogas a las pruebas de estrogenicidad y utilizan generalmente citosol de próstata de rata sobre receptores de andrógenos. Fuhrmann, Bengston, Repenthin, y Schillinger, (J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1992, 42(8), 787) han establecido un ensayo de transfección para el receptor de andrógenos. Se ha desarrollado una prueba de antiproliferación con la línea de células de cáncer de próstata humano LCNaP, que expresa el receptor de andrógenos y cuyo crecimiento puede ser estimulado por andrógenos. Si una única administración de un compuesto de prueba conduce a la estimulación del crecimiento, esto puede explicarse debido a la actividad androgénica del compuesto.

Referencias

- E. Nieschlag y H. M. Behre; Testosterone in Male Contraception. En E. Nieschlag y H. M. Behre, eds. Testosterone: action, deficiency, substitution, 1998, Springer, Berlín, páginas 513-528.
- M. C. Merrigiola, W. J. Bremner, A. Constantino, A. Pavan, M. Capelli y C. Flamigni; Low Dose of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate for Contraception in Men, Hum Reprod. (1998) 13, 1225-1229.
- M. C. Merrigiola, W. J. Bremner, A. Constantino, A. Pavan, M. Capelli y C. Flamigni, An Oral Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Undecanoate for Spermatogenic Suppression in Men, Fertil. Steril. (1997); 68, 84-850.
- M. C. Merrigiola, W. J. Bremner, C. A. Paulsen, A. Valdi-

serri, L. Incorvaia, R. Motta, A. Pavani, M. Capelli y C. Flamigni, A Combined Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate as a Potentially Highly effective Male Contraceptive, J. Clin. Endocrinol. (1996); 81, 3018-3023.

- R. A. Bebb, B. D. Anawalt; R. B. Christensen, C. A. Paulsen, W. J. Bremner y A. M. Matsumoto, Combined Administration of Levonorgestrel and Testosterone Induces More Rapid and Effective Suppression of Spermatogenesis than Testosterone Alone: A Promising Contraceptive Approach, J. Clin Endocrinol. Metab. (1996) 81, 757-762.

- J. F. Guerin y J. Rollet, International Journal of Andrology, 1988, 11, páginas 187-199.

- Hadgraft y Guy; Transdermal Drug Delivery; Developmental Issues and Research Initiatives, Marcel Dekker Inc. 1989.

- M. Ottel y E. Schillingeer (editores), Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 1351/1, Androgens and Antiestrogens II, Pharmacology and Clinical Applications of Estrogens and Antiestrogens; K. - H. Fritzemeier y C. Hegele - Hartung, In Vitro and In Vivo Models to Characterise Estrogens and Antiestrogens; Springer - Verlag, Berlín, Heidelberg, 1999.

- F. Neuman, F. Baher, J. Brotherton, K. - J. Gräf, S. H. Hasan, H. J. Horn, A. Hughes, G. W. Oertel, H. Steinbeck, H. E. Voss, R. K. Wagner, Androgens II and Anti - Androgens, Springer - Verlag, Berlín, Heidelberg, 1974.

- Fuhrmann, Bengston, Repenthin, y Schillinger, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1992, 42(8), 787.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación anticonceptiva masculina CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad eficaz de una progestina, donde dicha progestina posee propiedades tanto androgénicas como estrogénicas.

2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE la progestina es noretisterona (NET) o sus derivados, tales como sus ésteres carboxílicos, en particular su acetato o su enantato.

3. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE los niveles de dicha progestina son suficientes como para suprimir la espermatogénesis.

4. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE los niveles de dicha progestina son suficientes como para inducir la oligozoospermia o la azoospermia.

5. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 2 CARACTERIZADA PORQUE la dosis del derivado de NET está entre 1 y 10 mg, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 mg.

6. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 2 CARACTERIZADA PORQUE la dosis del derivado de NET corresponde a una dosis de 100 a 500 mg para cada administración de 6 semanas, particularmente entre 200 y 400 mg para cada administración de 6 semanas.

7. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE comprende progestina en cantidades suficientes como para disminuir el índice de Pearl hasta no más de 1,4, tal como hasta no más de 1,2, 1,0, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 ó 0,1.

8. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE comprende progestina en cantidades suficientes como para disminuir la concentración del espermatozoos hasta no más de 3 millones/ml, tal como no más de 2 millones/ml, 1 millón/ml, 0,5 millón/ml, 0,25 millón/ml o no más de 0,1 millón/ml.

9. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE comprende progestina en cantidades suficientes como para disminuir la concentración del espermatozoos hasta no más de 1 millón/ml.

10. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE los niveles eficaces se sostienen por no menos de 1 semana, tal como por no menos de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 semanas.

11. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes CARACTERIZADA PORQUE es para una administración no oral.

12. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 11 CARACTERIZADA PORQUE está adaptada para ser administrada por medio de una inyección intramuscular, una inyección intravenosa, un implante subcutáneo, una inyección subcutánea o una preparación transdérmica.

13. Una formulación anticonceptiva masculina CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad eficaz de una progestina, donde dicha progestina posee propiedades tanto androgénicas como estrogénicas, y que comprende además, en una misma composición, un andrógeno, donde dicha formulación es para una administración no oral.

14. Una formulación anticonceptiva masculina CA-

78

RACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad eficaz de una progestina, donde dicha progestina posee propiedades tanto androgénicas como estrogénicas, y que comprende además, en una composición no idéntica, un andrógeno, donde dicha formulación es para una administración no oral.

15. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 CARACTERIZADA PORQUE la progestina es noretisterona (NET) o sus derivados, tales como sus ésteres carboxílicos, en particular su éster de enantato.

16. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 CARACTERIZADA PORQUE el andrógeno es testosterona o sus derivados, tales como un éster, tal como el 17-undecanoato de testosterona.

17. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de andrógeno es suficiente como para no observar síntomas periféricos asociados con la deficiencia de andrógenos.

18. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 CARACTERIZADA PORQUE comprende una combinación de NET o de derivados de la misma, y el andrógeno, en cantidades suficientes como para suprimir la espermatogénesis.

19. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 CARACTERIZADA PORQUE comprende NET o derivados de la misma, y el andrógeno, en cantidades suficientes como para disminuir el índice de Pearl hasta no más de 1,4, tal como hasta no más de 1,2, 1,0, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 ó 0,1.

20. Una formulación de acuerdo con cualquiera de

18

las reivindicaciones 13 ó 14 CARACTERIZADA PORQUE comprende NET y derivados de la misma, y el andrógeno, en cantidades suficientes como para disminuir la concentración del esperma hasta no más de 3 millones/ml, tal como no más de 2 millones/ml, 1 millón/ml, 0,5 millón/ml, 0,25 millón/ml o no más de 0,1 millón/ml.

21. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 20 CARACTERIZADA PORQUE comprende NET y derivados de la misma, y el andrógeno, en cantidades suficientes como para disminuir la concentración del esperma hasta no más de 1 millón/ml.

22. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 CARACTERIZADA PORQUE los niveles eficaces se sostienen por no menos de 1 semana.

23. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 22 CARACTERIZADA PORQUE el nivel eficaz de la NET y los derivados de la misma, y del andrógeno se sostienen por no menos de 2 semanas.

24. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 23 CARACTERIZADA PORQUE el nivel eficaz de la NET y los derivados de la misma, y del andrógeno se sostienen por no menos de 4 semanas.

25. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 24 CARACTERIZADA PORQUE el nivel eficaz de la NET y los derivados de la misma, y del andrógeno se sostienen por no menos de 6 semanas entre administraciones.

26. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 24 CARACTERIZADA PORQUE el nivel eficaz de la NET y los derivados de la misma, y del andrógeno se sostienen por no

menos de 8 semanas.

27. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 26 CARACTERIZADA PORQUE el nivel eficaz de la NET y los derivados de la misma, y del andrógeno se sostienen por no menos de 10 semanas.

28. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 27 CARACTERIZADA PORQUE el nivel eficaz de la NET y los derivados de la misma, y del andrógeno se sostienen por no menos de 12 semanas.

29. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 28 CARACTERIZADA PORQUE está adaptada para ser administrada por medio de una inyección intramuscular, una inyección intravenosa, un implante subcutáneo, una inyección subcutánea y una preparación transdérmica.

30. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 28 CARACTERIZADA PORQUE los métodos de administración de la progestina se seleccionan del grupo que consiste en inyección intramuscular, inyección intravenosa, implante subcutáneo, inyección subcutánea y preparaciones transdérmicas, y los métodos para la administración del andrógeno se seleccionan del grupo que consiste en inyección intramuscular, inyección intravenosa, implante subcutáneo, inyección subcutánea y preparación transdérmica.

31. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 30 CARACTERIZADA PORQUE los métodos de administración se seleccionan del grupo que consiste en implantes subcutáneos y parches transdérmicos.

32. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 30 CARACTERIZADA PORQUE la dosis del derivado de NET co-

responde a una liberación diaria del éster de NET que varía entre 1 y 20 mg.

33. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 30 CARACTERIZADA PORQUE la dosis del derivado de NET varía entre 100 y 500 mg para cada administración de 6 semanas.

34. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 30 CARACTERIZADA PORQUE la dosis del derivado de NET varía entre 150 y 250 mg para cada administración de 6 semanas.

35. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34 CARACTERIZADA PORQUE el derivado de NET se selecciona entre enantato de NET y acetato de NET.

36. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 30 CARACTERIZADA PORQUE la dosis del derivado de testosterona corresponde a una liberación diaria de testosterona en cantidades que varían entre 5 y 35 mg.

37. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 36 CARACTERIZADA PORQUE la dosis del derivado de testosterona corresponde a una dosis diaria de testosterona que varía entre 15 y 30 mg.

38. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 30 CARACTERIZADA PORQUE la dosis del derivado de testosterona corresponde a una dosis de testosterona que varía entre 500 y 1200 mg por cada administración de 6 semanas.

39. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 38 CARACTERIZADA PORQUE la dosis del derivado de testosterona corresponde a una dosis de testosterona de 800 mg para cada aplicación de 6 semanas.

40. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 16 CARACTERIZADA PORQUE la dosis de undecanoato de tes-

tosterona es de entre 800 y 1500 mg por cada administración de 6 semanas.

41. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 40 CARACTERIZADA PORQUE la dosis de undecanoato de testosterona es de 1000 mg por cada administración de 6 semanas.

42. El uso de NET o de derivados de la misma CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino.

43. El uso de una combinación de NET, o de derivados de la misma, y un andrógeno CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino.

44. El uso de una combinación de un éster de NET y testosterona, o un derivado de la misma, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo masculino.

45. Un uso de acuerdo con la reivindicación 43 CARACTERIZADO PORQUE el andrógeno es un éster de testosterona.

46. Un uso de acuerdo con la reivindicación 43 CARACTERIZADO PORQUE el andrógeno es undecanoato de testosterona.

47. Un uso de acuerdo con las reivindicación 42 ó 43 CARACTERIZADO PORQUE el derivado de NET es enantato de NET o acetato de NET.

48. Un uso de acuerdo con la reivindicación 47 CARACTERIZADO PORQUE el derivado de NET es enantato de NET.

49. El uso de enantato de NET y undecanoato de testosterona CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de una composición farmacéutica que se usa como anticonceptivo

masculino.

50. Un método para proveer la prevención de la concepción masculina CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un individuo NET o un derivado de la misma en una cantidad suficiente como para suprimir la espermatogénesis.

51. Un método de acuerdo con la reivindicación 50 CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar una formulación no oral.

52. Un método para proveer la prevención de la concepción masculina CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un individuo una combinación de NET, o un derivado de la misma, y un andrógeno, como una formulación no oral, en una cantidad suficiente como para suprimir la espermatogénesis.

53. Un método de acuerdo con la reivindicación 52 CARACTERIZADO PORQUE el andrógeno es testosterona o un derivado de la misma.

54. Un método de acuerdo con la reivindicación 53 CARACTERIZADO PORQUE el andrógeno es un éster de testosterona.

55. Un método de acuerdo con la reivindicación 54 CARACTERIZADO PORQUE el andrógeno es undecanoato de testosterona.

56. Un método para proveer la prevención de la concepción masculina CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un individuo una combinación de acetato de NET y undecanoato de testosterona, como una formulación no oral, en una cantidad suficiente como para suprimir la espermatogénesis.

→ 51?

Formulación anticonceptiva masculina que comprende
Noretisterona

RESUMEN

Una formulación para prevenir la concepción masculina que comprende una progestina que posee propiedades tanto androgénicas como estrogénicas es sorprendentemente eficaz para suprimir la espermatogénesis en varones. Se emplean la progestina Noretisterona (NET), particularmente sus derivados acetato de Noretisterona y enantato de Noretisterona en dosis suficientes como para inducir la oligozoospermia o la azoospermia en machos. Las formulaciones que comprenden además un andrógeno, tal como un derivado de testosterona tal como un éster de testosterona, particularmente undecanoato de testosterona, son especialmente eficaces como formulaciones anticonceptivas masculinas.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

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 de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 INDICACION : Oficina de Trámite
 Fecha (MM/DD/AA) : 2001-02-13 17:16:11
 Trámite : 602 PATENTES D 1 Actiblan/ 411 Presbiana
 Dependencia: ciclo de gestión de la innovación

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21-2-3-4
 Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
 Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO SUPERINTENDENCIA

Expediente 01-10963 .

Fecha: 30 de Marzo del 2001

Se certifica que:

Desde fecha 15 de Enero de 1974 ,
del folio 2899 al folio 2902 del
libro de Protocolo N° 14 , obra el poder N°
605 conferido por SCHERING
AKTIENGESELLSCHAFT

_____domiciliado(a) en
Berlin y Bergkamen, Alemania

al doctor Gustavo Hollmann Restrepo

Representante en Santafé de Bogotá D.C. los mismos
 _____ . Facultad para
 desistir y sustituir si _____ .

Revisado_____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-10963
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1022
	Folios	001

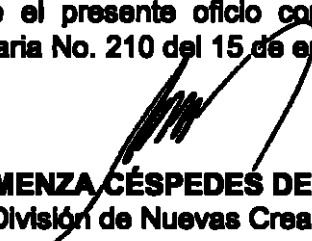
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Para efectos de entendimiento, y posterior digitalización de la solicitud es importante que los documentos aportados se encuentren completos, por lo tanto se sugiere enviar un nuevo capítulo reivindicatorio, ya que el presentado con la solicitud contiene defectos en la numeración.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) 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 artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 ABR. 2001.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia