



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

CF..

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-128951

21. EXPEDIENTE No.

USO DE NUEVOS ESTERES DE ETONOGESTREL

54. TITULO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

AKZO NOBEL N.V.

DOMICILIO

Arnhem, Holanda.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C.,

ext. **SS** CF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04120951 00000000 Folios: 140
Fecha (AMD): 2004-12-27 17:04:38 m
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.
☐ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AKZO NOBEL N.V.
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Holanda
Dirección: Velperweg 76,
NL-6824 BM Arnhem,
Holanda
Domicilio: Arnhem,
Holanda

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyo.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Henrik DE NIJS
N.V. Organon,
P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda

2. Hendrikus Adrianus Antonius VAN DER VOORT
N.V. Organon,
P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda

3. Dirk LEYSEN
N.V. Organon,
P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda

4. Arlj Jan GROOTENHUIS
N.V. Organon,
P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda

5. Jaap VAN DER LOUW
N.V. Organon,
Postbus 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/050188 Fecha: 22 de Mayo de 2003

Publicación Internacional No. WO 2003/101374 A3 Fecha: 11 de Diciembre de 2003

6

Título (54)

USO DE NUEVOS ÉSTERES DE ETNOGESTREL

7

Clasificación Internacional (51) A61P 15/00

Esteroide phenolico 3-ketodesogestrel
A61K 31/565

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

30 de Mayo de 2002

(31) Número de Solicitud

02077118.4

9

Comprobante de pag No.: 04 - 94.419

Fecha: 6 de Diciembre de 2004

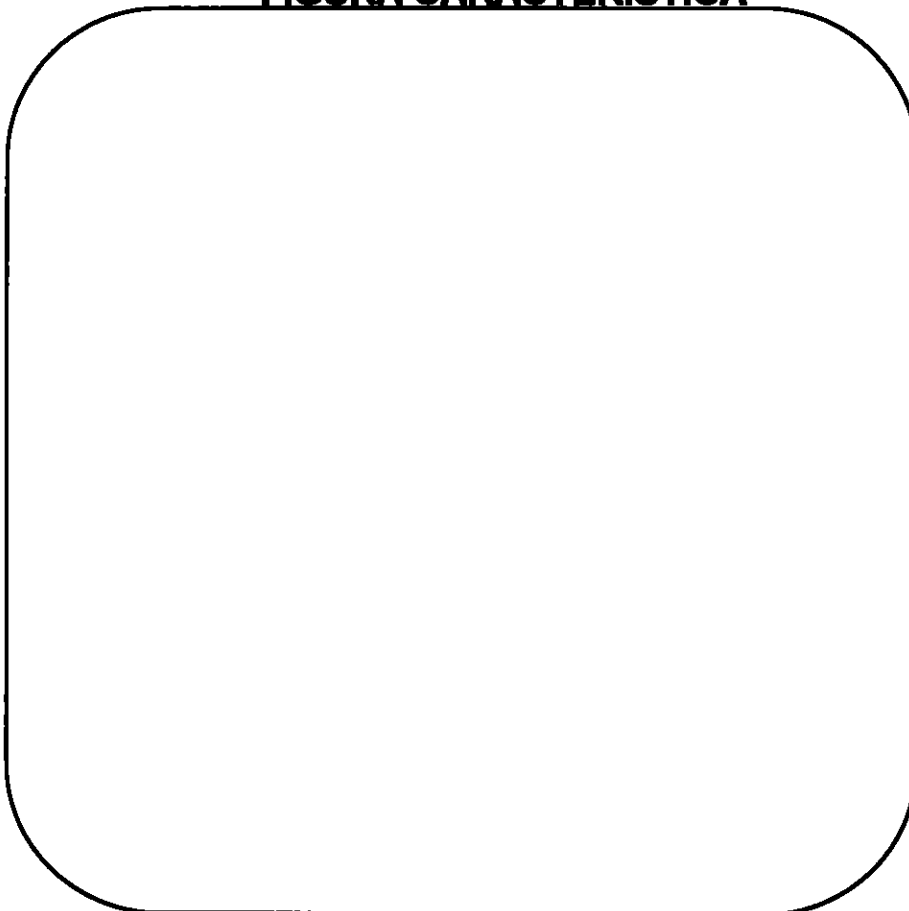
10

Anex s:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (a)

AKZO NOBEL N.V.

of/domiciliado (a) en Velperweg 76, 6824

BM Arnhem, THE NETHERLANDS

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primer o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate, depending on case, and the mere fact of exercising the exercise of the representation by the principal, the first or second alternate in their turn shall and as such be deemed to be a power of attorney.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose we authorize the said attorneys to represent me (us) before any entities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this /Dado y firmado hoy 6 AUG - 1998

F.G.M. Hermans

in/en Director Patents Pharma

Signature

AKZO NOBEL N.V.

E.H. Reerink

Deputy Director

Legal Affairs

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-179 (MINUTA N° 12.1.12.5)

TRADUCCION No. 18.11.98
MARIA ELVIRA MAFALO
Traductora e interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés

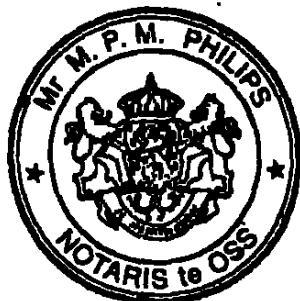
LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto las solicitudes que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate, on (1) the legal existence of the company, (2) that it is in accordance with the Power-of-Attorney, (2) that it is in accordance with the company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, the persons must show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

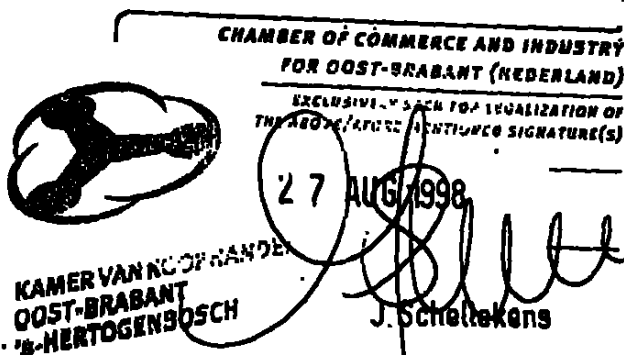
Seen for legalization of the signatures
of Mr. F.G.M. Hermans and Mr. E.H. Reerink
by me, Mr. Martinus Petrus Maria Philips,
notary public at Oss, the Netherlands,
on this 26th day of August 1998.



[Signature]

TRADUCCION No: 18.1/198
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

15499



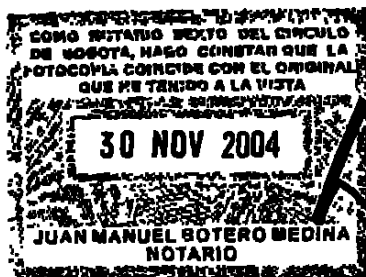
Gezien voor legalisatie van de handtekening
van dhr/mw *[Signature]*

's-Gravenhage, 9 SEP 1998



De Minister van
Buitenlandse Zaken
voor deze,

Leges f 20,- H.H. van POORTEN



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.



CONSULADO DE C LOMBIA

El suscrito Cónsul de Colombia en La Haya, Holanda,
vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

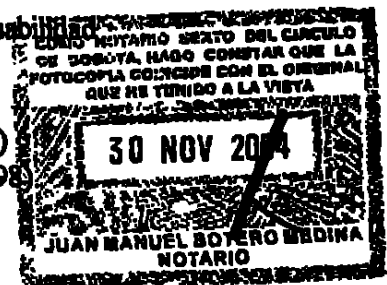
Que el Señor Martinus Petrus Maria PHILIPS, quien como Notario Público de Oss, Países Bajos, autenticó las firmas de los signatarios del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas, y su firma corresponde a la registrada en este Consulado.

Que la Compañía AKZO NOBEL N.V. es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de los Países Bajos, cumple su objeto conforme a las mismas y se halla registrada en la Cámara de Comercio y Fábricas de Centraal Gelderland, Arnhem, bajo el número 09007809;

Que los Señores Franciscus Guilielmus Maria HERMANS y Engbert Harmen REERINK, signatarios del presente documento, quienes en su carácter de Apoderados de la Empresa AKZO NOBEL N.V., conjuntamente tienen facultad para ello, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Público de Oss, Señor Martinus Petrus Maria PHILIPS, son los representantes legales de la citada Empresa en este País.

El Cónsul de Colombia en La Haya, Países Bajos, no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Esta certificación se expide en La Haya, Países Bajos, a los seis (06) días del mes de Noviembre de mil novecientos noventa y ocho (1998)



Impuesto de Timbre	US\$	6.00.
Derechos Consulares	US\$.	100.00
Costo Total Pagado	US\$.	106.00

Certificación No. 206

JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES
CONSUL DE COLOMBIA
LA HAYA

TRADUCCION No: 18.11/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Handwritten signature]
300803

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

30 NOV 19 11:56

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

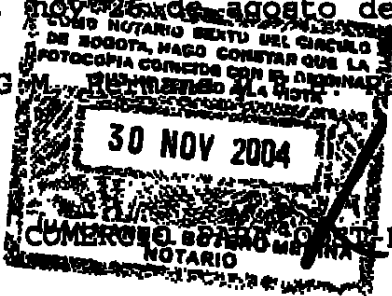
COMO CERTIFICADO DEL CIRCULO
DE NOTARIOS, HA SIDO CONSTATADO QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
EN TODO A LA VISTA
30 NOV 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

5

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 18.11/98 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia por Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual AKZO NOBEL N.V. otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER).. Dado y firmado el 6 de agosto de 1998. (Firma ilegible) F.G.M. Hermans, Director de Patentes Farmacéuticas. (Firma ilegible) E.H. Reerink, Subdirector de Asuntos Jurídicos. (Sello Corporativo) AKZO NOBEL N.V.

(Al dorso) Visto por mí, Sr. Martinus Petrus Maria Philips, notario público en Oss, Países Bajos, ~~nov 26 de agosto de 1998,~~ para legalización de las firmas de F.G.M. ~~nov 26 de agosto de 1998,~~ Reerink. (Firma ilegible).



(Legalización) CAMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO SEPTENTRIONAL-BRABANT (PAÍSES BAJOS). Visto exclusivamente para la legalización de la(s) firma(s) que antecede(n). Agosto 27 de 1998. (Firma ilegible) J. Schellenkens.

(Sello en holandés).

(En español) Certificación de las firmas que anteceden y de la existencia legal de AKZO NOBEL N.V. expedida por el Consulado de Colombia en La Haya el día 6 de noviembre de 1998, bajo el No.

206. Firmado JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES, Cónsul de Colombia, La Haya. Pagado impuesto de timbre.

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 300803 del 19 de NOVIEMBRE de 1998, firmado por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 11214-801-001-3

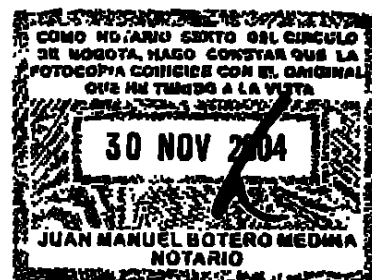
Id. 6

Nov. 20/98

Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 11198
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LOS ANTERIORES FIR-
MAS PUESTAS POR *[Firma]*
[Firma]
IDENTIFICADOS CON C.C. No. (s)
ES/SON AUTENTICA(S)
SANTA FE DE BOGOTA, 23 NOV. 1998

[Firma]
[Firma]



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
198457
[Firma]
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 NOV 24 PM 12: 06
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 7235
BOGOTÁ, C-COLOMBIA

374

2002.732 CO

CESSION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

DE NIJS, H
Henrik

VAN DER VOORT, H.A.A.
Hendrikus Adrianus Antonius

I (we), the undersigned

LEYSEN, D.
Dirk

GROOTENHUIS, A.J.
Arij Jan

VAN DER LOUW, J.
Jaap

domiciliado(s) en

of

All Residing at:

N.V. Organon
P.O. Box 20
5340 BH Oss
The Netherlands

declaro(stos) bajo juramento ser el/los(s) y verdadero(s) inventor(es) de la
invención:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

USE OF NEW ETONOGESTREL ESTERS

declaro(stos) así mismo que cedo(amos) y transiero(amos), sin
limitación, a favor de la sociedad

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

- Akzo Nobel N.V.

constituida y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

domiciliada en

Velperweg 78
6824 BM Arnhem
The Netherlands

domiciled in

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda
facilitada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en
la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby
is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the
Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/ Given and signed this

en/la

Firma

Signature

DE NIJS, H
Henrik

VAN DER VOORT, H.A.A.
Hendrikus Adrianus Antonius

LEYSEN, D.
Dirk

GROOTENHUIS, A.J.
Arij Jan

VAN DER LOUW, J.
Jaap

82

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de
200____ ante mí, Notario Público de _____
compareció(ron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que en(son) la(s) persona(s)
firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarla.

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____, 200____
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that
foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

Notario Público / Notary Public _____

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

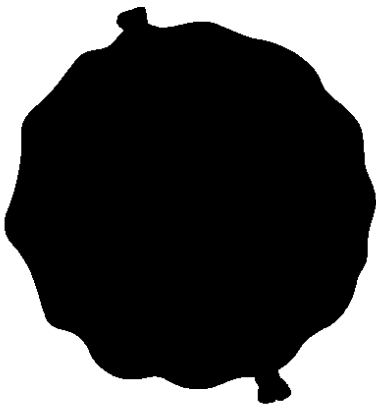
- | | |
|---------------|---------------|
| 5. at | 6. the |
| 7. by | |
| 8. No. | |
| 9. Seal/stamp | 10. Signature |

.....

Seen by me, mr. Robbert Alexander Gallas, civil-law notary practising in The Hague, for the authentication of the signatures on the attached document of:

- Mr Hendrik de Nijs, born on the third of November nineteenhundred forty-one in Amsterdam, The Netherlands, residing at Oss, The Netherlands, holder of a Dutch driver's licence, number 0082285931;
- Mr Jaap van der Louw, born on the twenty-first of October of nineteenhundred sixty in Hoorn, The Netherlands, residing at Oss, The Netherlands, holder of a Dutch passport, number M24023283;

The Hague, the twenty-fourth day of November twothousandfour.



All instructions are carried out on the basis of an agreement as meant in Section 400 of Book 7 of the Dutch Civil Code by Pels Rijcken & Droogleevers Fortuijn, a partnership consisting of private companies with limited liability. The agreement is subject to terms of business registered with the District Court at The Hague. A limitation of liability is included in these terms of business. The terms of business will be provided on request. These can also be accessed at www.prd.nl.

A P O S T I L L E

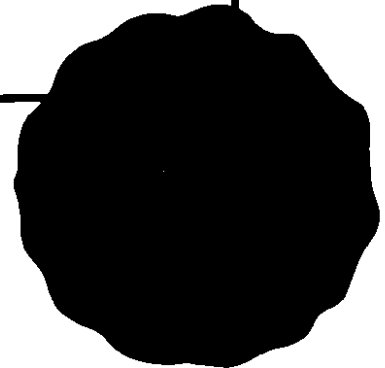
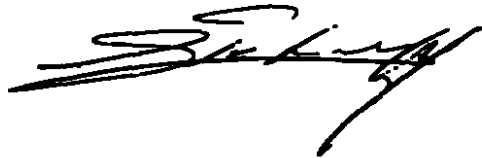
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: THE NETHERLANDS
This public document
2. has been signed by mr. M.A. Gallas
3. acting in the capacity of notary at 's-Gravenhage
4. bears the seal/stamp of aforesaid notary

Certified

5. at The Hague 6. the 26 november 2004
7. by the registrar of the District Court
8. no. 2004/4824-3
9. Seal/stamp: 10. Signature:

S. Petroni



10

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 12.07/04c realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión escrito en inglés y español por medio del cual los señores DE NIJS, H. Henrik; VAN DER VOORT, H.A.A, Hendrikus Adrianus Antonius; LEYSEN, D. Dirk; GROOTENHUIS, A.J. Arij Jan; VAN DER LOUW, J. Jaap, domiciliados en N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, Países Bajos, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención: USO DE NUEVOS ÉSTERES DE ETONOGESTREL y declaran así mismo que ceden y transfieren, sin limitación, a favor de Akzo Nobel N.V. una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Países Bajos, domiciliada en Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, Países Bajos, todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

DE NIJS, H	VAN DER VOORT, H.A.A.	LEYSEN, D.	GROOTENHUIS, A.J.	VAN DER LOUW, J.
Henrik	Hendrikus Adrianus Antonius	Dirk	Arij Jan	Jaap

Firma Ilegible

Firma Ilegible

(Anexo)

Examinado por mí, el Señor Robbert Alexander Gallas, Notario Público ejerciendo en La Haya, para la autenticación de las firmas en el documento adjunto de:

- El señor Hendrik de Nijs, nacido el tres de noviembre de mil novecientos cuarenta y uno en Ámsterdam, Países Bajos,

/

domiciliado en Oss, Países Bajos, portador de la licencia de conducción holandesa número 0082285931;

- El señor Jaap van der Louw, nacido el veintiuno de octubre de mil novecientos sesenta en Hoorn, Países Bajos, domiciliado en Oss, Países Bajos, portador del pasaporte holandés número M24023283;

La Haya, veinticuatro de noviembre de dos mil cuatro.

Sello Notarial: Sr. R.A. GALLAS NOTARIS TE 's-GRAVENHAGE

Firma Ilegible

Sello de oblea ilegible

Todas las instrucciones se realizan basadas en un acuerdo, como se establece en la Sección 400 del Libro 7 del Código Civil Holandés por parte de Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn, una sociedad conformada por sociedades privadas de responsabilidad limitada. El acuerdo está sujeto a términos comerciales registrados ante el Tribunal del Distrito en La Haya. Se incluye una limitación de responsabilidad en estos términos comerciales. Los términos comerciales serán suministrados a petición. Estos también pueden ser consultados en www.prdf.nl.

(RESPALDO)

A P O S T I L L A

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: PAÍSES BAJOS

Este documento público

2. ha sido firmado por el Señor R.A. Gallas
3. actuando en calidad de Notario en 's-Gravenhage
4. lleva el sello/estampilla del susodicho Notario

12

Certificado

5. en La Haya 6. el 26 de noviembre de 2004
7. por el Registrador de la Corte Distrital
8. No. 2004/4524-3
9. Sello/Estampilla 10. Firma
- S. Petronilla
- Firma Ilegible Sello

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-006283/WPCL002G/COLO 11214-841-025-4

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DEC 15 P 1:03

Diego
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

071185

Diego Vargas
COPIA FIRMA APARECE EN EL
LIBRO DE REGISTRO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Diego Acevedo
Vergara
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (EL LCC) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 15-01-2008



CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 7235
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA

374

2002.732 CO

CESSION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (a)

I (we), the undersigned

DE NIJS, H
Henrik

VAN DER VOORT, H.A.A.
Hendrikus Adrianus Antonius

LEYSEN, D.
Dirk

GROOTENHUIS, A.J.
Arij Jan

VAN DER LOUW, J.
Jaap

domiciliado(s) en

of

All Residing at:

N.V. Organon
P.O. Box 20
5340 BH Oss
The Netherlands

declaro(amos) bajo juramento ser el(los) y verdadero(s) inventor(es) de la
invención:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

USE OF NEW ETONOGESTREL ESTERS

declaro(amos) así mismo que cada(amos) y transfero(amos), sin
limitación, a favor de la sociedad

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

- Akzo Nobel N.V.

constituida y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

domiciliada en
Velperweg 76
6824 BM Arnhem
The Netherlands

domiciled in

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda
facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en
la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby
is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the
Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/ Given and signed this _

en/ya

Firma

Signature

DE NIJS, H
Henrik

VAN DER VOORT, H.A.A.
Hendrikus Adrianus Antonius

LEYSEN, D.
Dirk

GROOTENHUIS, A.J.
Arij Jan

VAN DER LOUW, J.
Jaap

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A las _____ días del mes de _____ de
200____ ante mí, Notario Público de _____
compareció(en) personalmente _____

a quien(en) doy fe de conocer y me consta que es(en) la(s) persona(s)
firmante(s) del documento que precede, y quien(en) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____, 200____
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that
foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

Notario Público / Notary Public _____

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: _____
This public document
2. has been signed by _____
3. acting in the capacity of _____
4. bears the seal/stamp of _____

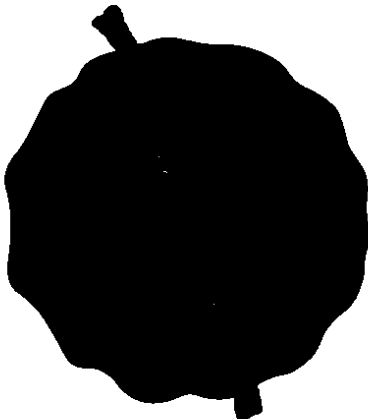
Certified

5. at _____ 6. the _____
7. by _____
8. No. _____
9. Seal/stamp _____ 10. Signature _____

Seen by me, mr. Robbert Alexander Gallas, civil-law notary practising in The Hague,
for the authentication of the signature on the attached document of:

- Mr Dirk Casimir Maria Leysen, born on the twenty-fifth of March
nineteenhundred fifty-eight in Herentals, residing at Lommel, Belgium, holder of
a Belgium driver's licence, number 061788;

The Hague, the twenty-fourth day of November twothousandfour.



All instructions are carried out on the basis of an agreement as meant in Section 400 of Book 7 of the Dutch Civil Code by Pels Rijcken & Droogleevers Fortuijn, a partnership consisting of private companies with limited liability. The agreement is subject to terms of business registered with the District Court at The Hague. A limitation of liability is included in these terms of business. The terms of business will be provided on request. These can also be accessed at www.prf.nl.

A P O S T I L L E

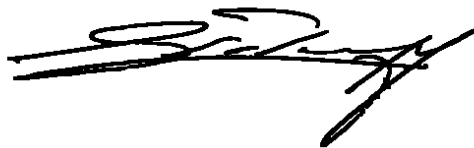
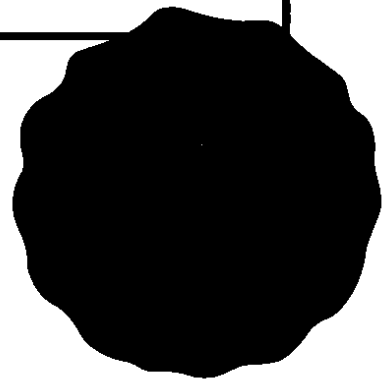
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: THE NETHERLANDS
This public document
2. has been signed by mr. R.A. Gallas
3. acting in the capacity of notary at 's-Gravenhage
4. bears the seal/stamp of aforesaid notary

Certified

5. at The Hague 6. the 26 november 2004
7. by the registrar of the District Court
8. no. 2004/4524-1
9. Seal/stamp: 10. Signature:

S. Petronilla

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'S. Petronilla', written in a cursive style.

16

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 12.07/04e realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión escrito en inglés y español por medio del cual los señores DE NIJS, H Henrik; VAN DER VOORT, H.A.A, Hendrikus Adrianus Antonius; LEYSEN, D. Dirk; GROOTENHUIS, A.J. Arij Jan; VAN DER LOUW, J. Jaap, domiciliados en N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, Países Bajos, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención: USO DE NUEVOS ÉSTERES DE ETONOGESTREL y declaran así mismo que ceden y transfieren, sin limitación, a favor de Akzo Nobel N.V. una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Países Bajos, domiciliada en Velperweg 76, 6824 BM ARNHEM, Países Bajos, todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

DE NIJS, H	VAN DER VOORT, H.A.A.	LEYSEN, D.	GROOTENHUIS, A.J.	VAN DER LOUW, J.
Henrik	Hendrikus Adrianus Antonius	Dirk	Arij Jan	Jaap

Firma Ilegible

(Anexo)

Examinado por mí, el Señor Robbert Alexander Gallas, Notario Público ejerciendo en La Haya, para la autenticación de las firmas en el documento adjunto de:

- El señor Dirk Casimir Maria Leysen, nacido el veinticinco de marzo de mil novecientos cincuenta y ocho en Herentals,

12

domiciliado en Lommel, Bélgica, portador de la licencia de
conducción belga número 061788;

La Haya, veinticuatro de noviembre de dos mil cuatro.

Sello Notarial: Sr. R.A. GALLAS NOTARIS TE 's-GRAVENHAGE

Firma Ilegible

Sello de oblea ilegible

Todas las instrucciones se realizan basadas en un acuerdo, como se establece en la Sección 400 del Libro 7 del Código Civil Holandés por parte de Pels Rijcken & Droogleevers Fortuijn, una sociedad conformada por sociedades privadas de responsabilidad limitada. El acuerdo está sujeto a términos comerciales registrados ante el Tribunal del Distrito en La Haya. Se incluye una limitación de responsabilidad en estos términos comerciales. Los términos comerciales serán suministrados a petición. Estos también pueden ser consultados en www.prdf.nl.

(RESPALDO)

A P O S T I L L A

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: PAÍSES BAJOS

Este documento público

2. ha sido firmado por el Señor R.A. Gallas

3. actuando en calidad de Notario en 's-Gravenhage

4. lleva el sello/estampilla del susodicho Notario

Certificado

5. en La Haya

6. el 26 de noviembre de 2004



9. Sello/Estampilla

S. Petronilla

Firma Ilegible

Sello

DVZ/ID-006285/WPCL002G/COLO 11214-841-025-4

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO.**

NO: 51334002

Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**

07181

011181
Diego Vargas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

[Handwritten signature]

CONCORDAN CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA.

15 DIC 2004



CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 7235
BOGOTÁ - COLOMBIA

374

2002.732 CO

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (a)

DE NIJS, H
Henrik

VAN DER VOORT, H.A.A.
Hendrikus Adrianus Antonius

I (we), the undersigned

LEYSEN, D.
Dirk

GROOTENHUIS, A.J.
Arij Jan

VAN DER LOUW, J.
Jaap

domiciliado(s) en

at

All Residing at:

N.V. Organon
P.O. Box 20
5340-BH Oss
The Netherlands

declaro(amos) bajo juramento ser el/los(a) y verdadero(s) inventor(es) de la
invención:

states) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

USE OF NEW ETONOGESTREL ESTERS

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos), sin
limitación, a favor de la sociedad

also as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

- Akzo Nobel N.V.

constituida y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

domiciliada en

Velperweg 78
6824 BM Arnhem
The Netherlands

domiciled in

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda
habilitada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en
la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby
is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the
Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/ Given and signed this

4th of November, 2004

en/In

Veghel, The Netherlands

Firma

Signature

DE NIJS, H
Henrik

VAN DER VOORT, H.A.A.
Hendrikus Adrianus Antonius

LEYSEN, D.
Dirk

GROOTENHUIS, A.J.
Arij Jan

VAN DER LOUW, J.
Jaap

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A las _____ días del mes de _____ de
200__ ante mí, Notario Público de _____
compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que en(son) la(s) persona(s)
firmante(s) del documento que presenta, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____, 200__
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that
aforesaid document, and who has (have) legal capacity to execute it.

Notario Público / Notary Public

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document

2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

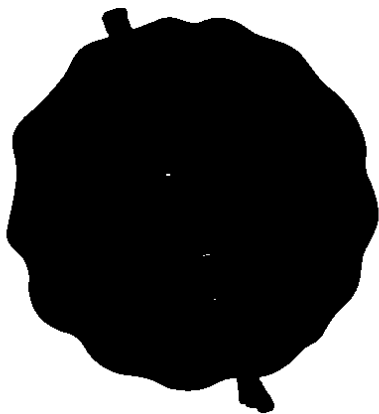
Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature
.....

Seen by me, mr. Robbert Alexander Gallas, civil-law notary practising in The Hague,
for the authentication of the signature on the attached document of:

- Mr Hendrikus Adrianus Antonius van der Voort, born on the eighteenth of
September nineteenhundred forty-three in Schijndel, The Netherlands, residing
at Veghel, The Netherlands, holder of a Dutch driver's licence, number
72160738;

The Hague, the twenty-fourth day of November twothousandfour.



All instructions are carried out on the basis of an agreement as meant in Section 400 of Book 7 of the Dutch Civil Code by Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn, a partnership consisting of private companies with limited liability. The agreement is subject to terms of business registered with the District Court at The Hague. A limitation of liability is included in these terms of business. The terms of business will be provided on request. These can also be accessed at www.prf.nl.

A P O S T I L L E

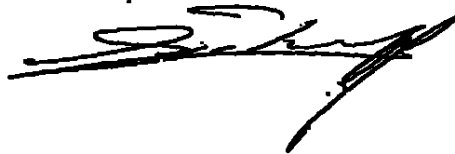
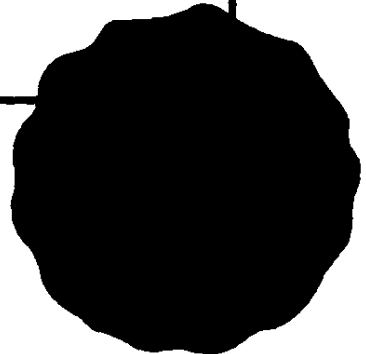
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: THE NETHERLANDS
- This public document
2. has been signed by mr. A.A. Gallas
3. acting in the capacity of notary at 's-Gravenhage
4. bears the seal/stamp of aforesaid notary

Certified

5. at The Hague 6. the 26 november 2004
7. by the registrar of the District Court
8. no. 2004/4524-2
9. Seal/stamp: 10. Signature:

S. Petronilla

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'S. Petronilla', written over a horizontal line.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 12.07/04d realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. .0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión escrito en inglés y español por medio del cual los señores DE NIJS, H Henrik; VAN DER VOORT, H.A.A, Hendrikus Adrianus Antonius; LEYSEN, D. Dirk; GROOTENHUIS, A.J. Arij Jan; VAN DER LOUW, J. Jaap, domiciliados en N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, Países Bajos, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención: USO DE NUEVOS ÉSTERES DE ETONOGESTREL y declaran así mismo que ceden y transfieren, sin limitación, a favor de Akzo Nobel N.V. una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Países Bajos, domiciliada en Velperweg 76, 6824 BM ARNHEM, Países Bajos, todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado el 4 de noviembre de 2004 en Veghel, Países Bajos

DE NIJS, H	VAN DER VOORT, H.A.A.	LEYSEN, D.	GROOTENHUIS, A.J.	VAN DER LOUW, J.
Henrik	Hendrikus Adrianus Antonius	Dirk	Arij Jan	Jaap
<i>Firma Ilegible</i>				

(Anexo)

Examinado por mí, el Señor Robbert Alexander Gallas, Notario Público ejerciendo en La Haya, para la autenticación de las firmas en el documento adjunto de:

- El señor Hendrikus Adrianus Antonius van der Voort, nacido el dieciocho de septiembre de mil novecientos cuarenta y tres en

Schijndel, Países Bajos, domiciliado en Veghel, Países Bajos,
portador de la licencia de conducción holandesa número
72160738;

La Haya, veinticuatro de noviembre de dos mil cuatro.

Sello Notarial: Sr. R.A. GALLAS NOTARIS TE 's-GRAVENHAGE

Firma Ilegible

Sello de oblea ilegible

Todas las instrucciones se realizan basadas en un acuerdo, como se establece en la Sección 400 del Libro 7 del Código Civil Holandés por parte de Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn, una sociedad conformada por sociedades privadas de responsabilidad limitada. El acuerdo está sujeto a términos comerciales registrados ante el Tribunal del Distrito en La Haya. Se incluye una limitación de responsabilidad en estos términos comerciales. Los términos comerciales serán suministrados a petición. Estos también pueden ser consultados en www.prdf.nl.

(RESPALDO)

A P O S T I L L A

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: PAÍSES BAJOS
Este documento público
2. ha sido firmado por el Señor R.A. Gallas
3. actuando en calidad de Notario en 's-Gravenhage
4. lleva el sello/estampilla del susodicho Notario

Certificado

5. en La Haya
6. el 26 de noviembre de 2004

- 7. por el Registrador de la Corte Distrital
- 8. No. 2004/4524-2
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma

S. Petronilla

Firma Ilegible

Sello

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-006284/WPCL002G/COLO 11214-841-025-4

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL JUEZ
2004 DEC 15 P 1:05
Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Diego Vargas
071188
BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Vosgo

COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA.

15 DEC 2004



CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 7235
BOGOTÁ, C- COLOMBIA

374

2002.732 CO

CESSION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

I (we), the undersigned

DE NIJS, H
Henrik

VAN DER VOORT, H.A.A.
Hendrikus Adrianus Antonius

LEYSSEN, D.
Dirk

GROOTENHUIS, A.J.
Arij Jan

VAN DER LOUW, J.
Jaap

domiciliado(s) en

of

All Residing at:

N.V. Organon
P.O. Box 20
5340 BH Oss
The Netherlands

declaro(amos) bajo juramento ser el/Diceo(s) y verdadero(s) inventor(es) de la
invención:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

USE OF NEW ETONOGESTREL ESTERS

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos), sin
limitación, a favor de la sociedad

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

- Akzo Nobel N.V.

constituida y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

domiciliada en

Velperweg 76
6824 BM Arnhem
The Netherlands

domicilled in

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda
habilitada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en
la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby
is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the
Republic of Colombia

Dado y firmado hoy! Given and signed this

en/la

Firma

Signatures

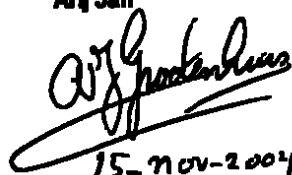
DE NIJS, H
Henrik

VAN DER VOORT, H.A.A.
Hendrikus Adrianus Antonius

LEYSSEN, D.
Dirk

GROOTENHUIS, A.J.
Arij Jan

VAN DER LOUW, J.
Jaap


15-nov-2004

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de
200__ ante mí, Notario Público de _____
compareció(en) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que en(son) la(s) persona(s)
firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____, 200__
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that
foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

Notario Público /Notary Public _____

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: _____
This public document
2. has been signed by _____
3. acting in the capacity of _____
4. bears the seal/stamp of _____

Certified

5. at _____ 6. the _____
7. by _____
8. No. _____
9. Seal/stamp 10. Signature

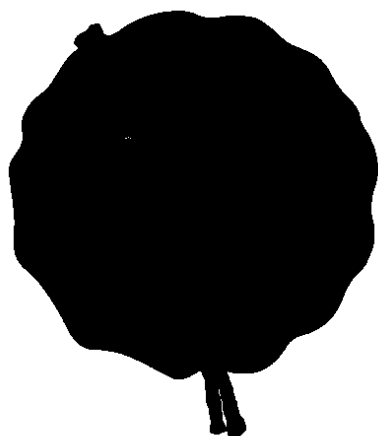
Seen by me, mr. Robbert Alexander Gallas, civil-law notary practising in The Hague,
for the authentication of the signature on the attached document of:

- Mr Arij Jan Grootenhuis, born on the sixteenth of April nineteenhundred sixty in Hollandia, The Netherlands, residing at Oss, The Netherlands, holder of a Dutch drivers licence, number 3162289026;

The Hague, the twenty-fourth day of November twothousandfour.



A long, flowing handwritten signature in black ink, extending from the notary seal towards the right side of the page.



All instructions are carried out on the basis of an agreement as meant in Section 400 of Book 7 of the Dutch Civil Code by Pels Rijcken & Droogleevers Fortuijn, a partnership consisting of private companies with limited liability. The agreement is subject to terms of business registered with the District Court at The Hague. A limitation of liability is included in these terms of business. The terms of business will be provided on request. These can also be accessed at www.prdi.nl.

A P O S T I L L E

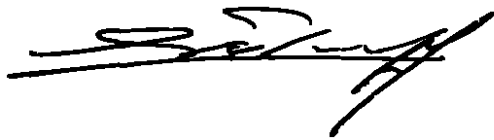
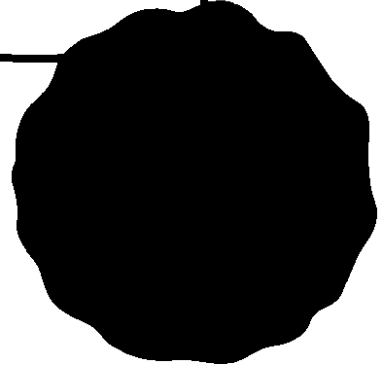
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: THE NETHERLANDS
This public document
2. has been signed by mr. M.A. Gallas
3. acting in the capacity of notary at 's-Gravenhage
4. bears the seal/stamp of aforesaid notary

Certified

5. at The Hague 6. the 26 november 2004
7. by the registrar of the District Court
8. no. 2004/4824
9. Seal/stamp: 10. Signature:

S. Petronilla

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'S. Petronilla', written over a horizontal line.

28

TRADUCCIÓN OFICIAL No.12.07/04f realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión escrito en inglés y español por medio del cual los señores DE NIJS, H Henrik; VAN DER VOORT, H.A.A, Hendrikus Adrianus Antonius; LEYSEN, D. Dirk; GROOTENHUIS, A.J. Arij Jan; VAN DER LOUW, J. Jaap, domiciliados en N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, Países Bajos, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención: USO DE NUEVOS ÉSTERES DE ETONOGESTREL y declaran así mismo que ceden y transfieren, sin limitación, a favor de Akzo Nobel N.V. una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Países Bajos, domiciliada en Velperweg 76, 6824 BM ARNHEM, Países Bajos, todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

DE NIJS, H	VAN DER VOORT, H.A.A.	LEYSEN, D.	GROOTENHUIS, A.J.	VAN DER LOUW, J.
Henrik	Hendrikus Adrianus Antonius	Dirk	Arij Jan	Jaap
				<i>Firma Ilegible</i>
				15 Nov. 2004

(Anexo)

Examinado por mí, el Señor Robbert Alexander Gallas, Notario Público ejerciendo en La Haya, para la autenticación de las firmas en el documento adjunto de:

- El señor Arij Jan Grootenhuis, nacido el dieciséis de abril de mil novecientos sesenta en Hollandia, Países Bajos,

domiciliado en Oss, Países Bajos, portador de la licencia de conducción holandesa número 3162289026;

La Haya, veinticuatro de noviembre de dos mil cuatro.

Sello Notarial: Sr. R.A. GALLAS NOTARIS TE 's-GRAVENHAGE

Firma Ilegible

Sello de oblea ilegible

Todas las instrucciones se realizan basadas en un acuerdo, como se establece en la Sección 400 del Libro 7 del Código Civil Holandés por parte de Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn, una sociedad conformada por sociedades privadas de responsabilidad limitada. El acuerdo está sujeto a términos comerciales registrados ante el Tribunal del Distrito en La Haya. Se incluye una limitación de responsabilidad en estos términos comerciales. Los términos comerciales serán suministrados a petición. Estos también pueden ser consultados en www.prdf.nl.

(RESPALDO)

A P O S T I L L A

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: PAÍSES BAJOS

Este documento público

2. ha sido firmado por el Señor R.A. Gallas

3. actuando en calidad de Notario en 's-Gravenhage

4. lleva el sello/estampilla del susodicho Notario

Certificado

5. en La Haya

6. el 26 de noviembre de 2004

7. por el Registrador de la Corte Distrital

30

8. No. 2004/4524

9. Sello/Estampilla

10. Firma

S. Petronilla

Firma Ilegible

Sello

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-006286/WPCL002G/COLO 11214-841-025-4

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DEC 15 P 1:04

ues
JEFE DE LEGATACIONES
CANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

07118b

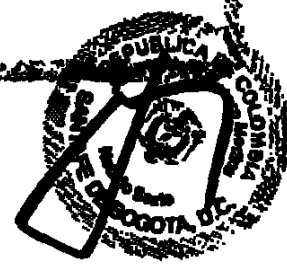
Diego Vargas
CIVIL FIRM. 10/11/2004
DOCUMENTO V.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

[Handwritten signature]

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (E: LOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA.

15 Dic 2004



15 Dic 2004

15 Dic 2004

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 December 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/101374 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K**
- (21) International Application Number: **PCT/EP03/50188**
- (22) International Filing Date: **22 May 2003 (22.05.2003)**
- (25) Filing Language: **English**
- (26) Publication Language: **English**
- (30) Priority Data:
02077118.4 30 May 2002 (30.05.2002) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): **AKZO NOBEL N.V. [NL/NL]; Velperweg 76, NL-6824 BM Arnhem (NL).**
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **DE NIJS, Henrik [NL/NL]; N.V. ORGANON, P.O. BOX 20, NL-5340 BH OSS (NL). VAN DER VOORT, Hendrikus Adrianus Antonius [NL/NL]; N.V. ORGANON, P.O. BOX 20, NL-5340 BH OSS (NL). LEYSEN, Dirk [BE/NL]; N.V. ORGANON, P.O. BOX 20, NL-5340 BH OSS (NL). GROOTENHUIS, Arij Jan [NL/NL]; N.V. ORGANON, P.O. BOX 20, NL-5340 BH OSS (NL). VAN DER LOUW, Jaap [NL/NL]; N.V. ORGANON, POSTBUS 20, NL-5340 BH OSS (NL).**
- (74) Agent: **VAN DEN BROEK, Ludovicus A.G.M.; P.O. BOX 20, NL-5340 BH OSS (NL).**
- (81) Designated States (national): **AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.**
- (84) Designated States (regional): **ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**
- Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: **USE OF NEW ETONOGESTREL ESTERS**

(57) Abstract: The subject invention provides a contraceptive and/or HRT kit comprising a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15.

WO 03/101374 A2

3
92USE OF NEW ETONOGESTREL ESTERS

FIELD OF THE INVENTION

5

The subject invention concerns the field of (male and female) contraception, (male and female) hormone replacement therapy (HRT) and treatment/prevention of gynaecological disorders.

10 BACKGROUND

Contraceptive methods for men and women are important for worldwide reproductive health.

15 However, no effective and efficient methods of male contraception are as of yet available.

Male contraception seeks to suppress spermatogenesis through the suppression of the gonadotropins luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH).

20 This results in a depletion of intratesticular testosterone and cessation of spermatogenesis.

Administration of progestagen results in a dose dependent suppression of pituitary gonadotrophins and consequently, a decrease in testosterone levels and a reversible
25 inhibition of spermatogenesis. An exogenous androgen is required to compensate for the reduced testosterone levels. In the same way, male HRT can be accomplished, resulting in replacement of testosterone by an exogenous androgen which is safer on the prostate than endogenous testosterone.

30 The use of progestogens together with androgens for use as male contraceptives and HRT is known (Guerin and Rollet (1988), International Journal of Andrology 11, 187-199).

However, the use of specific esters of etonogestrel for male contraception and HRT
35 has not been suggested.

In addition, the use of progestogens together with estrogens for use in female contraception and HRT is known (M. Tausk, J.H.H. Thijssen, Tj.B. van Wimersma Greidanus, "Pharmakologie der Hormone", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986).

- 5 Progestagens are widely used for female contraception and in female HRT. In contraception, the combination progestagen-estrogen oral contraceptives are the most widely used. Administration of such a combination results in a number of effects: it blocks ovulation, it interferes with phasic development of the endometrium which decreases the chance for successful implantation, and it causes the cervical mucus to
10 become so viscous that it hinders sperm penetration. Most progestagen-only-pills (POP's) aim at the last mentioned effect only.

- Female HRT is aimed at suppletion of endogenous estrogen for the treatment of peri- and postmenopausal complaints (hot flushes, vaginal dryness), and for prevention of
15 symptoms of long-term estrogen deficiency. The latter include osteoporosis, coronary artery disease, urogenital incontinence, and possibly also Alzheimer's disease and colorectal cancer. A drawback of long-term unopposed estrogen administration is the associated increase in endometrium proliferation, which in turn may increase the risk of endometrial cancer. For that reason, progestagens are co-administered in long-term
20 regimes, because of their ability to reduce the proliferative activity of endometrial epithelium and to induce secretory conversion.

- However, the use of specific esters of etonogestrel for female contraception, female HRT and treatment/prevention of gynaecological disorders has not been suggested.
25

The subject invention describes esters of etonogestrel with a fatty-chain length of C7-C15, preferably C10-C12, which have a good pharmacokinetic profile and enable a single-dose administration of a progestogen with a long duration of action.

SUMMARY OF THE INVENTION

The subject invention provides a male and female contraceptive and/or HRT kit comprising a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15, preferably C10-C12.

In addition, the use of these esters for treatment and prevention of female gynaecological disorders such as endometriosis, menorrhagia, meno-metrorrhagia, pre-menstrual syndrome and dysmenorrhoea are also contemplated.

10

FIGURES

Figure 1

15 Chemical structures of etonogestrel heptanoate (etonogestrel enanthate), etonogestrel nonanoate, etonogestrel decanoate, etonogestrel undecanoate, etonogestrel dodecanoate, etonogestrel tridecanoate, and etonogestrel pentadecanoate.

Figure 2a

20 Effect of one intramuscular (IM) injection of etonogestrel, etonogestrel heptanoate (etonogestrel enanthate), etonogestrel nonanoate and etonogestrel undecanoate on plasma levels of etonogestrel in male intact rabbits. Means and SEM of N=3.

Figure 2b

25 Effect of one intramuscular (IM) injection of etonogestrel heptanoate (etonogestrel enanthate), etonogestrel nonanoate, etonogestrel decanoate, etonogestrel undecanoate, etonogestrel dodecanoate, etonogestrel tridecanoate on plasma levels of etonogestrel in male intact rabbits. Means and SEM of N=3.

30 Figure 3

Chemical structure of MENT-undecanoate, MENT-buciclate, testosterone heptanoate (testosterone enanthate) and testosterone undecanoate.

Figure 4

35 Time dependent effects of one s.c injection of 20 mg/kg of MENT-undecanoate (MENT-U), MENT-buciclate (MENT-B), testosterone-heptanoate (testosterone-

enantate, TE) and testosterone-undecanoate (TU) in castrated male rabbits on serum MENT or testosterone (T). Results are means of N=3.

Figure 5

- 5 Pharmacokinetics of testosterone enanthate, testosterone undecanoate and testosterone buciclate after one IM injected in male hypogonadal men with indicated doses on the plasma levels of serum testosterone. Normal range of serum testosterone is indicated with a dashed line. Derived from E. Nieschlag and H.M. Behre. Testosterone Therapy. In: *Andrology, Male reproductive health and dysfunction.*, edited by E. Nieschlag and H. M. Behre, Berlin, Heidelberg and New York:Springer-Verlag, 1997, p. 297-309.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- 15 The subject invention provides a contraceptive and/or HRT kit comprising a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15, preferably C10-C12.

- In one embodiment, the kit further comprises a contraceptively and/or therapeutically effective amount of an androgen ester, preferably MENT undecanoate.

- In another embodiment, the kit further comprises a contraceptively and/or therapeutically effective amount of an estrogen, such as mestranol, ethynylestradiol, ethynylestradiol sulfonate, estradiol, estradiol valerate, estriol, estriol succinate, 25 quinestrol, estropipate, sodium estrone sulfate or sodium equilin sulfate.

- The subject invention further contemplates a use of a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15, preferably C10-C12, for the preparation of a medicament for 30 contraception and/or HRT.

- In one embodiment, the etonogestrel ester is used in conjunction with a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting androgen ester for the preparation of a medicament for male contraception and/or male HRT.
- 35 The long-acting androgen ester is preferably MENT undecanoate.

In another embodiment, the etonogestrel ester is used in conjunction with a contraceptively and/or therapeutically effective amount of an estrogen for the preparation of a medicament for female contraception and/or female HRT and/or for the treatment and/or prevention of a female gynaecological disorder such as endometriosis, menorrhagia, meno-metrorrhagia, pre-menstrual syndrome and dysmenorrhoea.

The subject invention also encompasses a method of contraception and/or HRT comprising administering to a subject a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15, preferably C10-C12.

In one embodiment, a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting androgen ester, preferably MENT undecanoate, is administered in conjunction with the etonogestrel ester.

In another embodiment, a contraceptively and/or therapeutically effective amount of an estrogen is administered in conjunction with the etonogestrel ester.

The subject invention further provides a method of treating and/or preventing a female gynaecological disorder comprising administering to a female subject a therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15, preferably C10-C12, effective to treat and/or prevent the disorder.

In the above aspects of the subject invention, the contraceptively and/or therapeutically effective amount of MENT undecanoate is 50-400 mg and the contraceptively and/or therapeutically effective amount of etonogestrel ester is 25-200 mg.

In a preferred embodiment, the contraceptively and/or therapeutically effective amount of MENT undecanoate is 50-200 mg and the contraceptively and/or therapeutically effective amount of etonogestrel ester is 50-100 mg.

In a specifically preferred embodiment, the contraceptively and/or therapeutically effective amount of MENT undecanoate is 100 mg and the contraceptively and/or therapeutically effective amount of etonogestrel ester is 50 mg.

The progestogen and testosterone esters can be prepared by dissolving it in a suitable amount of an oily medium, such as arachis oil, oleic acid, castor oil, ethyl undecanoate, almond oil, sesame oil, coconut oil, olive oil, soyabean oil, (purified) tri-
5 glycerised, propylene glycol esters, ethyl oleate and the like, including mixtures of oils. The amount of esters that can be dissolved differs per chosen medium, but will generally be within the range of from 100-400 mg. The preferred oil is arachis oil or ethyl undecanoate.

10 Additives common to injection fluids can be added to the solution if desired. Suitable additives are known to the person skilled in the art. Possible additives include liquids that serve to lower the viscosity of the formulation, e.g. benzyl alcohol, benzyl benzoate, benzyl propionate, ethyl oleate or ethyl undecanoate.

15 The compounds of the subject invention can principally be administered via any suitable route available to the skilled person.

In the case of oral administration, a solid dosage unit such as a tablet or a capsule is contemplated. The compounds of the invention can be formulated with a
20 pharmaceutically acceptable carrier, such as described in the standard reference, Gennaro *et al*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, (20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, see especially Part 5: Pharmaceutical Manufacturing). The compounds of the invention and the pharmaceutically acceptable carrier may be compressed into solid dosage units, such as pills, tablets, or be
25 processed into capsules or suppositories. By means of pharmaceutically suitable liquids the compounds can also be applied as an injection preparation in the form of a solution, suspension, emulsion, or as a spray, e.g. nasal spray. For making dosage units, e.g. tablets, the use of conventional additives such as fillers, colorants, polymeric binders, lubricants, flow enhancers, glidants and the like is contemplated.
30 In general any pharmaceutically acceptable additive which does not interfere with the function of the active compounds can be used. The compounds of the invention may also be included in an implant, a vaginal ring, a patch, a gel, and the like.

Suitable carriers with which the compositions can be administered include lactose,
35 starch, cellulose derivatives and the like, or mixtures thereof used in suitable amounts.

The dose of and regimen of administration of the compounds of the invention, or a pharmaceutical composition thereof, to be administered will depend on the therapeutic effect to be achieved and will vary with the route of administration, and the age and condition of the individual subject to whom the medicament is to be administered, and/or the particular contraceptive or HRT regimen in which it is used. Typical dosage amounts are 0.001-5 mg per kg body weight.

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.

10

EXAMPLES

EXAMPLE 1-Kinetics of etonogestrel C7, C9, C10, C11, C12 and C13 esters in rabbits

15

The following etonogestrel esters were prepared and tested in rabbits:

- Etonogestrel heptanoate
- Etonogestrel nonanoate
- 20 • Etonogestrel decanoate
- Etonogestrel undecanoate
- Etonogestrel dodecanoate
- Etonogestrel tridecanoate

25 Etonogestrel pentadecanoate was also prepared.

Figure 1 shows the chemical structure of these compounds.

As a reference, etonogestrel was also included.

30

Preparation of etonogestrel esters

General methodology for the preparation of esters from alcohols can be found in e.g. Greene, T.W. et al, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, NY, 1999 (third edition). Preparation of esters from tertiary alcohols (like etonogestrel) can be accomplished by several techniques, for instance:

35

- 1) tertiary alcohol, carboxylic acid, trifluoroacetic acid-anhydride, DE 1013284 (1956); 2) tertiary alcohol, acid chloride, pyridine, Watson, T.G. et al, Steroids 41, 255 (1983); 3) tertiary alcohol, acid chloride, TIOEt, Shafiee, A. et al, Steroids 41, 349 (1983), 4) tertiary alcohol, carboxylic acid-anhydride, TsOH, benzene, Johnson, A.L., Steroids, 20, 263 (1972); and 5) tertiary alcohol, carboxylic acid-anhydride, DMAP, CH₂Cl₂, Shafiee, A. et al, Steroids 41, 349 (1983).

Preparation of (17 α)-13-Ethyl-11-methylene-17-[[[(1-oxononyl)oxy]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (etonogestrel nonanoate)

- 10 a) A solution of nonanoic acid (1.95 g) in dry toluene (8 ml) was cooled to 0 °C and treated with trifluoroacetic acid anhydride (2.6 g). After 30 min. stirring, (17 α)-13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (etonogestrel, 2.0 g) in dry toluene (15 ml) was added and the reaction mixture was stirred for 17 h at room temperature. The reaction mixture was washed with
15 water, a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, water, and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (toluene/ethyl acetate 95:5). The product (2.08 g) was dissolved in ethyl acetate (40 ml), cooled to 0 °C, and stirred with aqueous sodium hydroxide (1 M, 13 ml)
20 for 2 h. The mixture was extracted with ethyl acetate; the combined organic phases were washed with ice-cold aqueous sodium hydroxide (1 M), water and brine, dried and concentrated under reduce pressure. Column chromatography afforded (17 α)-13-ethyl-11-methylene-17-[[[(1-oxononyl)oxy]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (1.25 g). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, J = 14.8, 9.5 and 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 2.69-2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.21 (m), 1.15 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Measured mass [M+H]⁺ 465.3358. Calculated mass [M+H]⁺ 465.3363.

- 30 In a manner analogous to the procedure described above, etonogestrel heptanoate, etonogestrel decanoate, etonogestrel undecanoate, etonogestrel dodecanoate, etonogestrel tridecanoate, and etonogestrel pentadecanoate were prepared:

- 35 b) (17 α)-13-Ethyl-11-methylene-17-[[[(1-oxoheptyl)oxy]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (etonogestrel heptanoate). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, J = 14.8, 9.5 and 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 12.6

- Hz), 2.68-2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.24 (m), 1.15 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Measured mass $[M+H]^+$ 437.3027. Calculated mass $[M+H]^+$ 437.3050.
- 5 c) (17 α)-13-Ethyl-11-methylene-17-[[[(1-oxododecyl)oxy]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (etonogestrel decanoate). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.84 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.67-2.18 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.21 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Measured mass $[M+H]^+$ 479.3508. Calculated mass $[M+H]^+$ 479.3519.
- 10 d) (17 α)-13-Ethyl-11-methylene-17-[[[(1-oxoundecyl)oxy]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (etonogestrel undecanoate). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, J = 14.8, 9.5 and 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.68-2.18 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.21 (m), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Measured mass $[M+H]^+$ 493.3664. Calculated mass $[M+H]^+$ 493.3676.
- 15 e) (17 α)-13-Ethyl-11-methylene-17-[[[(1-oxododecyl)oxy]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (etonogestrel dodecanoate). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.65-2.18 (m), 2.64 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Measured mass $[M+H]^+$ 507.3829. Calculated mass $[M+H]^+$ 507.3832.
- 20 f) (17 α)-13-Ethyl-11-methylene-17-[[[(1-oxotridecyl)oxy]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (etonogestrel tridecanoate). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.65-2.18 (m), 2.64 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Measured mass $[M+H]^+$ 521.4007. Calculated mass $[M+H]^+$ 521.3989.
- 25 g) (17 α)-13-Ethyl-11-methylene-17-[[[(1-oxopentadecyl)oxy]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (etonogestrel pentadecanoate). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.65-2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Measured mass $[M+H]^+$ 549.4278. Calculated mass $[M+H]^+$ 549.4302.
- 30

Pharmacokinetics studies in the rabbit

For the determination of the pharmacokinetic profile of the different etonogestrel-esters after parenteral application, i.m. application in the castrated rabbit model was chosen instead of s.c. Briefly, rabbits were injected once (day 1) with indicated etonogestrel-esters at 20 mg/kg in arachis oil (with a concentration of 40 mg/ml). At day 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 21, 28, 35, 49, 63, 77, 92, 106, 120 and 133 blood was collected from the ear arteria, in EDTA-containing tubes. EDTA plasma was prepared (1500g, 15 min) and stored at -20°C. With LC- MSMS the amount of parent compound (etonogestrel) was determined in these samples. The lower limit of this new assay is 0.5 nmol/l, from 0-250 nmol/l a linear curve was obtained with a correlation coefficient of 0,9998.

As shown in Figure 2a, etonogestrel itself resulted in very high peak levels (200 nmol/l), which declined in 28 days to levels of etonogestrel below 1 nmol/l. Etonogestrel-heptanoate also gave rise to high initial peak levels of etonogestrel (120 nmol/l). Etonogestrel nonanoate gave lower peak levels and extended duration with serum levels of etonogestrel above 1 nmol/l. As compared to the other two esters in Figure 2a, etonogestrel undecanoate gave the most optimal balance between initial peak levels (maximum of 13 nmol/l after eight days) and duration of action (more than 92 days above 1 nmol/l).

As shown in Figure 2b, etonogestrel decanoate gave an initial peak level of 24 nmol/l after 5 days whereas etonogestrel dodecanoate gave an initial peak level of 9 nmol/l after 8 days. With etonogestrel tridecanoate, no initial levels of etonogestrel were observed.

From Figures 2a and 2b, it can be seen that preferred etonogestrel esters are etonogestrel decanoate, etonogestrel undecanoate, and etonogestrel dodecanoate.

EXAMPLE 2-Kinetics of two MENT esters in rabbits

The pharmacokinetic profile of MENT-undecanoate and MENT-bucilate was compared to testosterone-enanthate and testosterone-undecanoate.

Figure 3 shows the chemical structures of these androgen esters.

Ment-undecanoate was prepared essentially as described in WO 99/67271. MENT-bucilate was prepared as described in WO 99/67270. Testosterone enanthate and undecanoate were commercially obtained from Diosynth, Oss, the Netherlands.

Pharmacokinetic studies in the rabbit

For the determination of the pharmacokinetic profile of the different androgen-esters, after s.c. application, the castrated rabbit model was selected as the model which is most similar to humans. Briefly, rabbits were injected once (day 1) with indicated androgen-esters at 20 mg/kg in arachis oil (with a concentration of 100 mg/ml). At day 2, 3, 4, 5, 8, 15, 22, 36, 44 and 58 blood was collected from the ear arteria, in EDTA-containing tubes. EDTA plasma was prepared (1500g, 15 min) and stored at -20°C. With LC-MSMS, the amount of parent compound (testosterone or MENT) was determined in these samples. The lower limit of this new assay is 2 nmol/l, from 0-500 nmol/l a linear curve was obtained with a correlation coefficient of 0,9998.

As shown in Figure 4, both with MENT-undecanoate and MENT-bucilate a pharmacokinetic profile of released MENT was found which is similar to that of the reference compound testosterone-undecanoate with respect to released testosterone. Testosterone-enanthate resulted in a high peak of testosterone 2 days after injection.

Thus, in the rabbit, with both MENT-esters no initial rise of MENT was observed on one hand and a prolonged release of MENT was observed on the other hand, suggestive for more optimal pharmacokinetic behaviour than the current standard testosterone-enanthate.

In humans, optimal pharmacokinetics were obtained with testosterone undecanoate: low initial release and steady-state levels of long duration (Figure 5). Since in rabbits the pharmacokinetic profile of the two MENT-esters was very similar to that of testosterone-undecanoate (Figure 4), optimal pharmacokinetics with both MENT esters in humans is expected.

EXAMPLE 3- Solubility and viscosity of MENT-undecanoate and etonogestrel undecanoate in various solvents

To determine the solubility and viscosity of MENT undecanoate and etonogestrel undecanoate, four different solvents were used:

- ethyl undecanoate
- ethyl undecanoate + 50% benzyl benzoate

- arachis oil
- arachis oil + 50% benzyl benzoate

Using these solvents, the following solutions were prepared:

5

- 100 mg/ml etonogestrel undecanoate in the different solvents
- 50 mg/ml etonogestrel undecanoate in the different solvents
- 200 mg/ml MENT undecanoate in the different solvents
- 100 mg/ml MENT undecanoate in the different solvents
- 50 mg/ml etonogestrel undecanoate + 100 mg/ml MENT undecanoate in the different solvents

10

The two combined solvents were prepared by addition of 50 gram of ethyl undecanoate or arachis oil to 50 gram of benzyl benzoate. The ethyl undecanoate + 50% benzyl benzoate solution was filtered over a 0.22 µm Durapore filter to obtain a clear colourless solution. The arachis oil + 50% benzyl benzoate solution was not filtered.

15

The solubility of the compounds in the solvents was determined visually. The viscosity was determined using a Brookfield model DV-III. The density of the solutions was determined using a Mettler Toledo DA-100M density meter.

20

Table 1: Appearance, viscosity and density of the solvents

Solvent	Appearance	Viscosity	Density
Ethyl undecanoate	Clear colourless solution	2.6	0.861
Ethyl undecanoate + 50% benzyl benzoate	Clear colourless solution	3.9	0.975
Arachis oil	Clear yellowish solution	64.1	0.913
Arachis oil + 50% benzyl benzoate	Clear yellowish solution	22.9	1.007
Benzyl benzoate	Clear yellowish solution	8.5	1.117

25

Ethyl undecanoate, ethyl undecanoate + 50% benzyl benzoate and arachis oil + 50% benzyl benzoate solutions did not need to be heated. To dissolve 200 mg/ml MENT undecanoate in arachis oil, heating to approximately 50°C was necessary.

- 5 The concentrations tested were 100 mg/ml etonogestrel undecanoate, 200 mg/ml MENT undecanoate and 50 mg/ml etonogestrel undecanoate + 100 mg/ml MENT undecanoate in the different solvents. The results are summarized in table 2.

Table 2: Appearance, viscosity and density of the final solutions

10

Solvent	Etonogestrel undecanoate (mg/ml)	MENT undecanoate (mg/ml)	Appearance	Viscosity (cps)	Density (g/ml)
Ethyl undecanoate	50	-	Clear colourless solution	3.2	0.870
	-	100	Clear colourless solution	4.0	0.879
	50	100	Clear colourless solution	4.4	0.886
			Clear colourless solution		
Ethyl undecanoate + 50% benzyl benzoate	50	-	Clear colourless solution	4.7	0.978
	-	100	Clear colourless solution	6.1	0.979
	50	100	Clear colourless solution	7.0	0.979
			Clear colourless solution		
Arachis oil	50	-	Clear yellowish solution	76.6	0.919
	-	100	Clear yellowish solution	97.2	0.924
	50	100	Clear yellowish solution	99.7	0.935
			Clear yellowish solution		
Arachis oil + 50% benzyl benzoate	50	-	Clear yellowish solution	28.1	1.006
	-	100	Clear yellowish solution	35.0	1.009
	50	100	Clear yellowish solution	39.1	1.008
			Clear yellowish solution		

The combination of etonogestrel-undecanoate and MENT-undecanoate was visually dissolved at a desired concentration of 50 mg/ml etonogestrel-undecanoate and 100 mg/ml MENT-undecanoate in all four tested solvents. Both etonogestrel-undecanoate

and MENT-undecanoate could be dissolved at two times the desired concentration in all four solvents tested. No precipitation occurred at room temperature when 50 mg/ml etonogestrel-undecanoate and 100 mg/ml MENT-undecanoate were dissolved in all four solvents.

5

The viscosity of ethyl undecanoate and ethyl undecanoate + 50% benzyl benzoate was significantly lower than the viscosity of arachis oil and arachis oil + 50% benzyl benzoate. The viscosity of the desired formulation 50 mg/ml etonogestrel undecanoate + 100 mg/ml MENT undecanoate in the four different solvents was the lowest (4 cps) for the ethyl undecanoate solution, followed by the ethyl undecanoate + 50% benzyl benzoate (7 cps) and the arachis oil + 50% benzyl benzoate solution (39 cps). The viscosity of the arachis oil solution was significantly higher than the viscosity of the other solutions (100 cps).

15 EXAMPLE 4 – Pharmacological action of etonogestrel esters in the male

The pharmacological action of etonogestrel esters in the male are evaluated for the suppressing activity of endogenous testosterone in the rabbit as described in *Wu, F.C., Balasubramanian, R., Mulders, T. M. and Coelingh-Bennink H.J., Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis, and lipid metabolism, J.Clin.Endocrinol.Metab 84 (1):112-122, 1999*. Briefly, the effect of one sc/im injection of the different etonogestrel esters on serum testosterone at day 7 of mature male rabbits will be monitored.

25

EXAMPLE 5 – The pharmacological action of etonogestrel esters in the female

The pharmacological action of etonogestrel esters in the female are tested in the classical Clauberg test. Briefly, immature female rabbits, primed with oestradiol for 8 days, are treated once sc/im with the different etonogestrel esters (day 8 afternoon). Autopsy is performed in the afternoon of day 13 and the progestagenic activity is evaluated on sections of the uterine according to *McPhail et al., The assay of progestin. J. of Physiology, 1934, 83:145-156*.

35

1. A contraceptive and/or HRT kit comprising a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15.
5
2. A kit according to claim 1 wherein the etonogestrel ester is etonogestrel undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate.
10
3. A kit according to claim 1 or 2 further comprising a contraceptively and/or therapeutically effective amount of an androgen ester.
4. A kit according to claim 3 wherein the androgen ester is MENT undecanoate.
15
5. A kit according to claim 4 wherein the contraceptively and/or therapeutically effective amount of MENT undecanoate is 50-400 mg and the contraceptively and/or therapeutically effective amount of etonogestrel ester is 25-200 mg.
20
6. A kit according to claim 5 wherein the contraceptively and/or therapeutically effective amount of MENT undecanoate is 50-200 mg and the contraceptively and/or therapeutically effective amount of etonogestrel ester is 50-100 mg.
25
7. A kit according to claim 6 wherein the contraceptively and/or therapeutically effective amount of MENT undecanoate is 100 mg and the contraceptively and/or therapeutically effective amount of etonogestrel ester is 50 mg.
30
8. A kit according to claim 1 or 2 further comprising a contraceptively and/or therapeutically effective amount of an estrogen.

9. A use of a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15 for the preparation of a medicament for contraception and/or HRT.
- 5 10. A use according to claim 9 wherein the ester is etonogestrel undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate.
- 10 11. A use of a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15 in conjunction with a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting androgen ester for the preparation of a medicament for male contraception and/or male HRT.
- 15 12. A use according to claim 11 wherein the etonogestrel ester is etonogestrel undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate and the androgen ester is MENT undecanoate.
- 20 13. A use according to claim 12 wherein the contraceptively and/or therapeutically effective amount of MENT undecanoate is 50-400 mg and the contraceptively and/or therapeutically effective amount of etonogestrel ester is 25-200 mg.
- 25 14. A use according to claim 13 wherein the contraceptively and/or therapeutically effective amount of MENT undecanoate is 50-200 mg and the contraceptively and/or therapeutically effective amount of etonogestrel ester is 50-100 mg.
- 30 15. A use according to claim 14 wherein the contraceptively and/or therapeutically effective amount of MENT undecanoate is 100 mg and the contraceptively and/or therapeutically effective amount of etonogestrel ester is 50 mg.
- 35 16. A use of a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15 in conjunction with a contraceptively and/or therapeutically effective amount

of an estrogen for the preparation of a medicament for female contraception and/or female HRT.

- 5 17. A use according to claim 16 wherein the etonogestrel ester is etonogestrel undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate.
- 10 18. A method of contraception and/or HRT comprising administering to a subject a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15.
- 15 19. A method according to claim 18 wherein the ester is etonogestrel undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate.
- 20 20. A method according to claim 18 wherein a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting androgen ester is administered in conjunction with the etonogestrel ester.
- 25 21. A method according to claim 20 wherein the etonogestrel ester is etonogestrel undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate and the androgen ester is MENT undecanoate.
- 30 22. A method according to claim 21 wherein the contraceptively and/or therapeutically effective amount of MENT undecanoate is 50-400 mg and the contraceptively and/or therapeutically effective amount of etonogestrel ester is 25-200 mg.
- 35 23. A method according to claim 22 wherein the contraceptively and/or therapeutically effective amount of MENT undecanoate is 50-200 mg and the contraceptively and/or therapeutically effective amount of etonogestrel ester is 50-100 mg.
24. A method according to claim 23 wherein the contraceptively and/or therapeutically effective amount of MENT undecanoate is 100 mg and the

contraceptively and/or therapeutically effective amount of etonogestrel ester is 50 mg.

- 5 25. A method according to claim 18 or 19 wherein a contraceptively and/or therapeutically effective amount of an estrogen is administered in conjunction with the etonogestrel ester.
- 10 26. A use of a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15 for the preparation of a medicament for the treatment and/or prevention of a female gynaecological disorder.
- 15 27. A use according to claim 26 wherein the etonogestrel ester is etonogestrel undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate.
- 20 28. A use according to claim 26 or 27 wherein the female gynaecological disorder is selected from the group consisting of endometriosis, menorrhagia, meno-metrorrhagia, pre-menstrual syndrome and dysmenorrhoea.
- 25 29. A method of treating and/or preventing a female gynaecological disorder comprising administering to a female subject a therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15 effective to treat and/or prevent the disorder.
- 30 30. A method according to claim 29 wherein the etonogestrel ester is etonogestrel undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate.
- 35 31. A method according to claim 29 or 30 wherein the female gynaecological disorder is selected from the group consisting of endometriosis, menorrhagia, meno-metrorrhagia, pre-menstrual syndrome and dysmenorrhoea.

COLL 11214-84-025-9

Figure 1

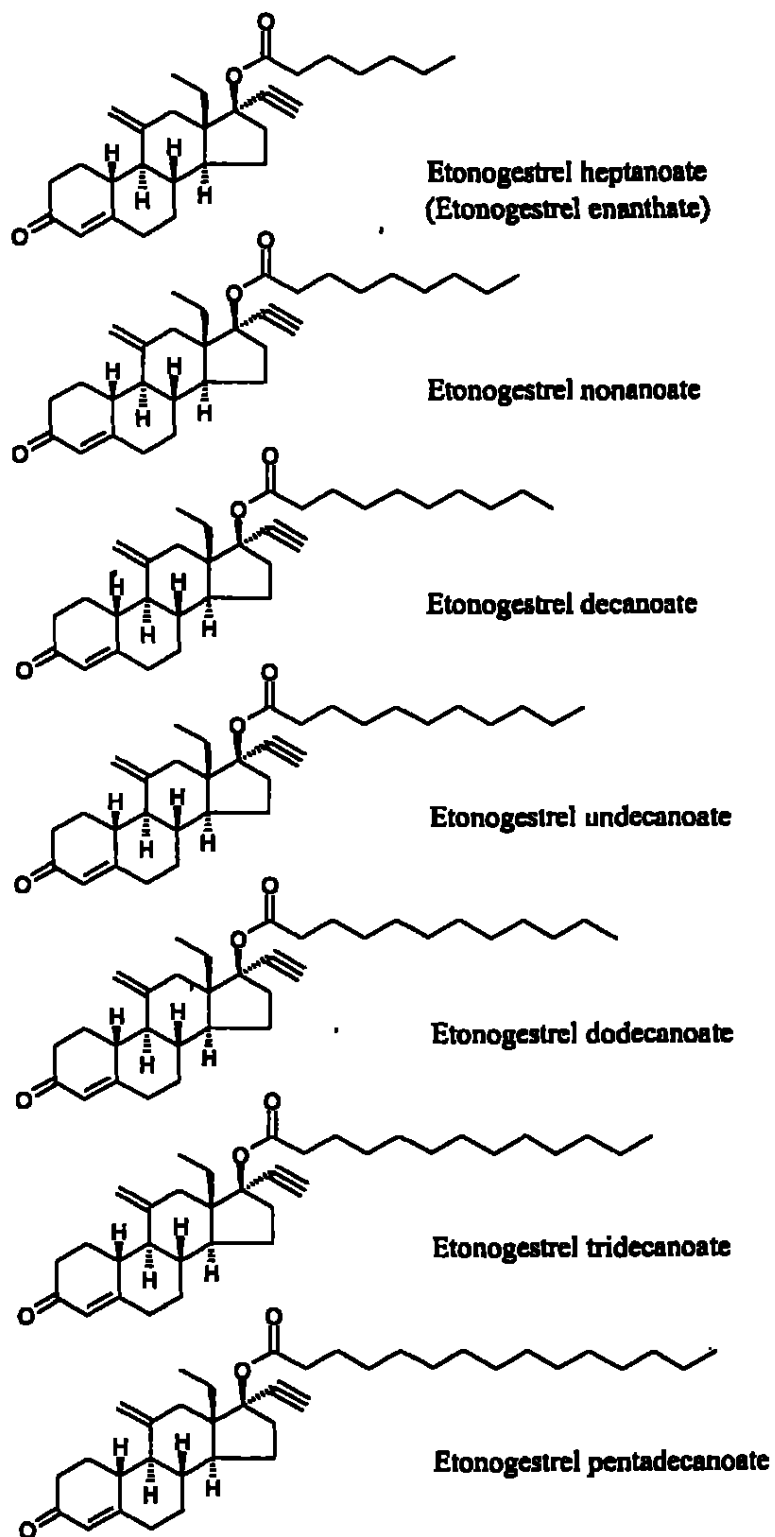


Figure 2a

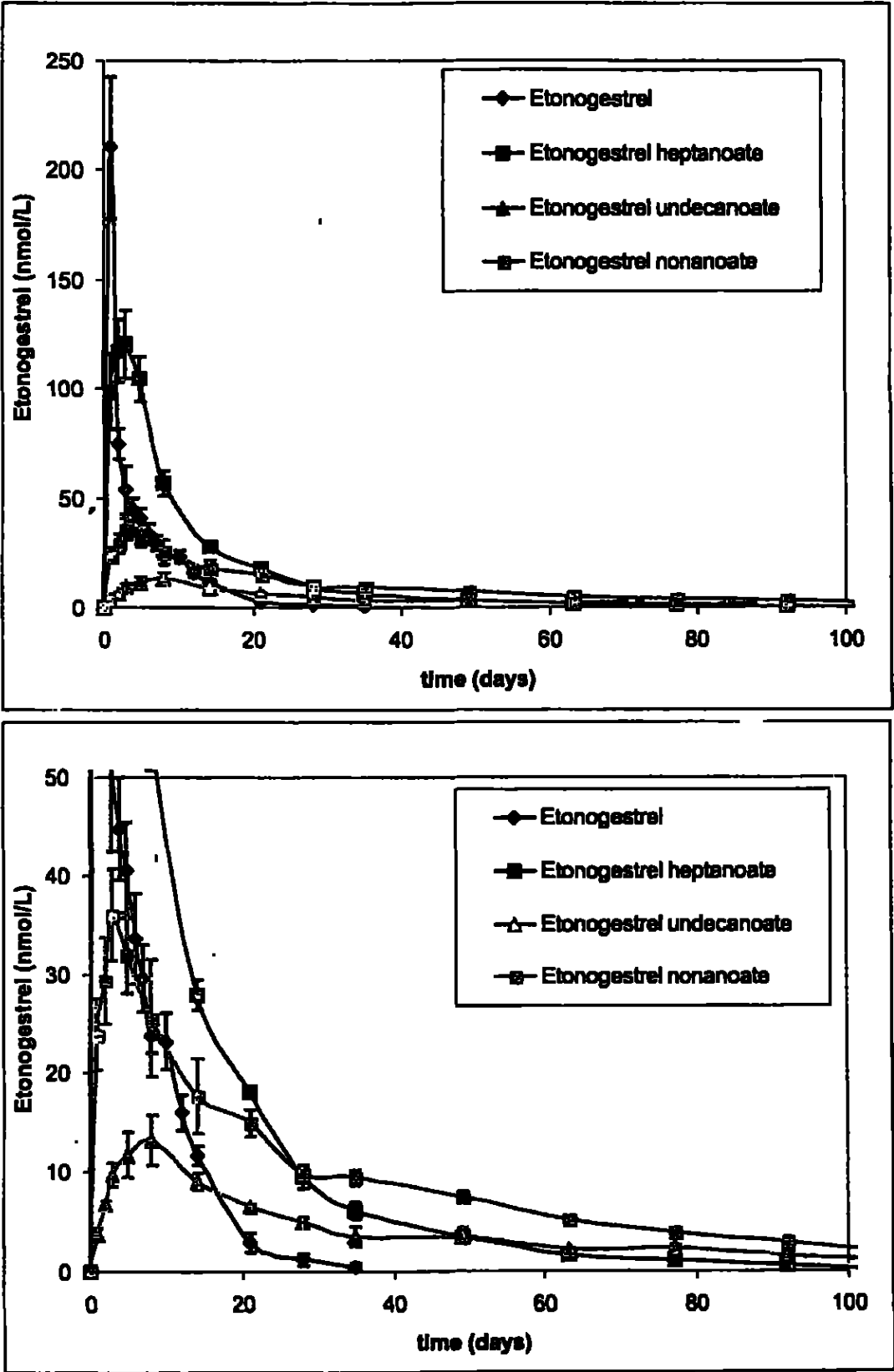
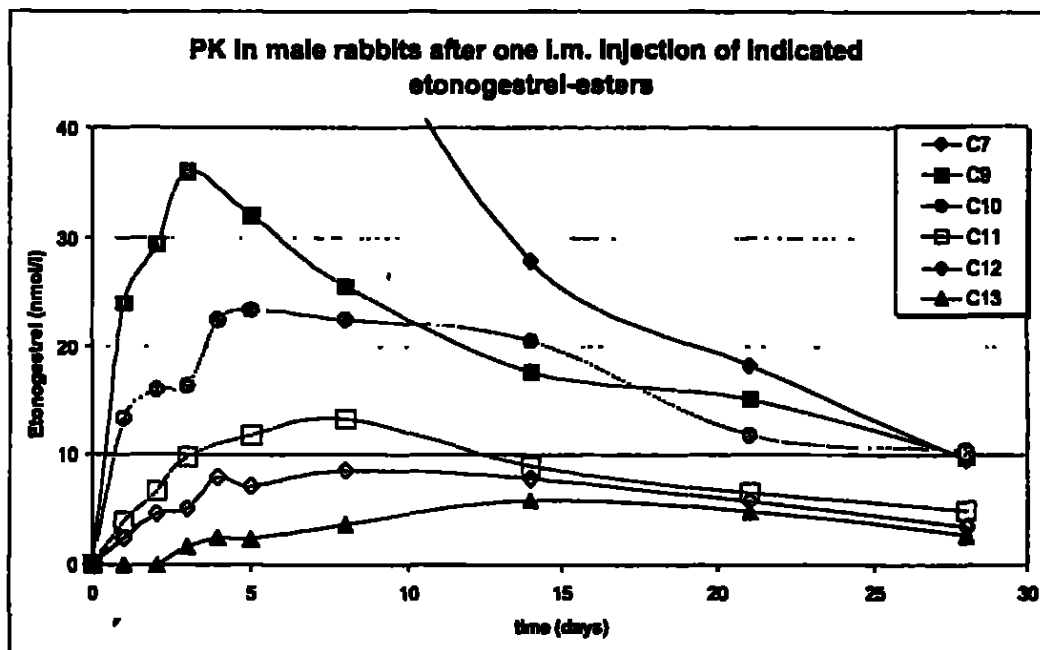


Figure 2b



C7: Etonogestrel heptanoate

5 C9: Etonogestrel nonanoate

C10: Etonogestrel decanoate

C11: Etonogestrel undecanoate

C12: Etonogestrel dodecanoate

C13: Etonogestrel tridecanoate

10

Figure 3

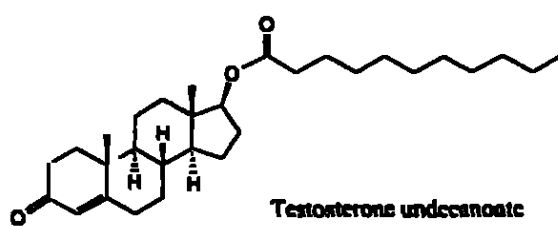
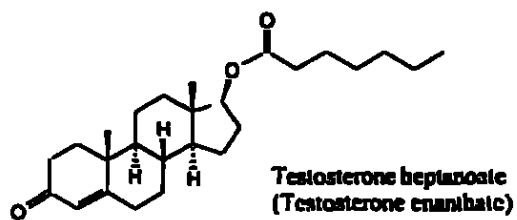
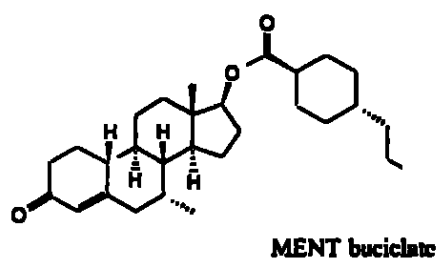
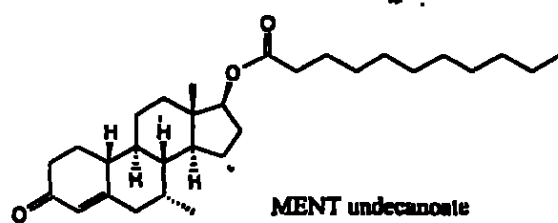
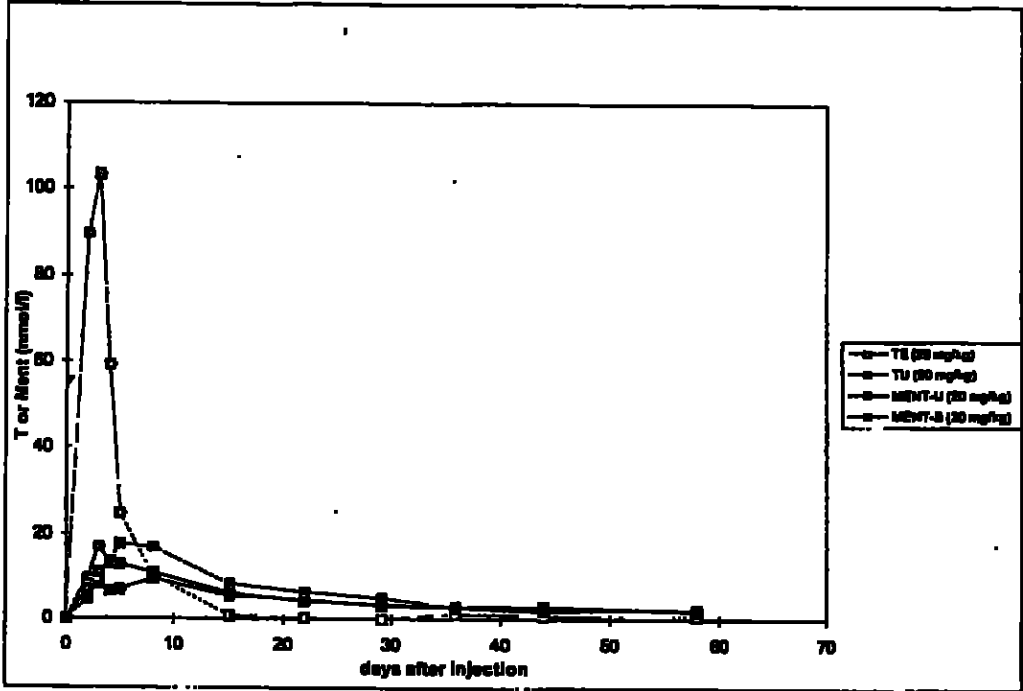


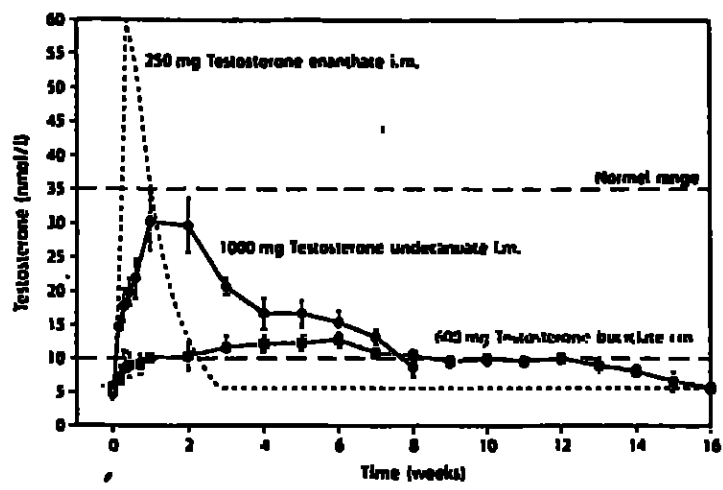
Figure 4



5

46

Figure 5



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 December 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/101374 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61P 15/00,
A61K 31/569, 31/565

(74) Agent: VAN DEN BROEK, Ludovicus A.G.M.; P.O.
BOX 20, NL-5340 BH OSS (NL).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/050188

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 22 May 2003 (22.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02077118.4 30 May 2002 (30.05.2002) HP

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KB, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): AKZO
NOBEL N.V. [NL/NL]; Velperweg 76, NL-6824 BM Arn-
hem (NL).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): DE NLJS, Henrik
[NL/NL]; N.V. ORGANON, P.O. BOX 20, NL-5340 BH
OSS (NL). VAN DER VOORT, Hendrikus Adrianus
Antonius [NL/NL]; N.V. ORGANON, P.O. BOX 20,
NL-5340 BH OSS (NL). LEYSEN, Dirk [BE/NL]; N.V.
ORGANON, P.O. BOX 20, NL-5340 BH OSS (NL).
GROOTENHUIS, Arty Jan [NL/NL]; N.V. ORGANON,
P.O. BOX 20, NL-5340 BH OSS (NL). VAN DER
LOUW, Jaap [NL/NL]; N.V. ORGANON, POSTBUS 20,
NL-5340 BH OSS (NL).

(88) Date of publication of the international search report:
26 February 2004

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: USE OF NEW ETONOGESTREL ESTERS

(57) Abstract: The subject invention provides a contraceptive and/or HRT kit comprising a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting etonogestrel ester with a fatty-chain length of C7-C15.

WO 2003/101374 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/50188

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P15/00 A61K31/569 A61K31/565

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 737 477 A (AKZO NOBEL NV) 16 October 1996 (1996-10-16) page 2, line 48-51 page 2, column 5-11; claim 1 page 4, column 38-46; claims 16-21	1, 2, 8-10, 16-19, 25
X	WO 97 03709 A (SCHERING AG) 6 February 1997 (1997-02-06)	1, 8, 9, 16, 18, 25, 26, 28, 29
A	page 1 -page 2, paragraph 3; claims 1-4, 14, 15 page 10, paragraph 6 -page 11, paragraph 2 -/-	2, 8, 10, 17, 19, 27, 30, 31

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

23 December 2003

Date of mailing of the international search report

13/01/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/50188

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 42942 A (PLACE VIRGIL A) 27 July 2000 (2000-07-27) page 8, line 18 -page 9, line 3; claims 1,5	1,3,4,9, 11,18,20
Y	WO 99 67271 A (AKZO NOBEL NV) 29 December 1999 (1999-12-29) cited in the application page 3, line 1-17; claim 6	1,3,4,9, 11,18,20
Y	WO 99 67270 A (AKZO NOBEL NV) 29 December 1999 (1999-12-29) cited in the application page 3, line 18 -page 4, line 2; claim 10	1,3,9, 11,18,20
A	WO 94 04157 A (SCHERING AG) 3 March 1994 (1994-03-03) page 3, paragraph 1; claims 1,2,12,13; examples 2,4	1,2, 8-10, 16-19, 25-31
A	DE 42 40 806 A (SCHERING AG) 9 June 1994 (1994-06-09) column 2, line 16-28	1,2, 8-10, 16-19, 25-27, 29,30
A	DATABASE WPI Week 199524 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1995-182895 XP002265978 & JP 07 101884 A (SEKISUI CHEM IND CO LTD) , 18 April 1995 (1995-04-18) abstract	1,9,18, 26,29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/50188

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 18-25 and 29-31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 3, 8, 11, 16, 20 and 25 relate to compositions, uses and methods involving an extremely large number of possible compounds by use of the terms "androgen ester" and "estrogen".

Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds specifically claimed and disclosed in the description and figures.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/50188

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0737477	A	16-10-1996	AU 692504 B2	11-06-1998
			AU 1281895 A	17-07-1995
			BR 9408457 A	05-08-1997
			EP 0737477 A1	16-10-1996
			FI 962618 A	25-06-1996
			NO 962694 A	26-06-1996
			NZ 277552 A	26-01-1998
			CA 2176824 A1	06-07-1995
			CN 1135716 A	13-11-1996
			CZ 9601877 A3	15-01-1997
			HU 75159 A2	28-04-1997
			WO 9517896 A1	06-07-1995
			ZA 9410333 A	04-12-1995
WO 9703709	A	06-02-1997	DE 19613698 A1	23-01-1997
			AU 6614096 A	18-02-1997
			WO 9703709 A1	06-02-1997
			EP 0848620 A1	24-06-1998
			JP 11509222 T	17-08-1999
			ZA 9606083 A	19-06-1998
WO 0042942	A	27-07-2000	US 6180682 B1	30-01-2001
			AU 2513800 A	07-08-2000
			WO 0042942 A2	27-07-2000
WO 9967271	A	29-12-1999	AT 215961 T	15-04-2002
			AU 756739 B2	23-01-2003
			AU 4610199 A	10-01-2000
			BR 9911344 A	13-03-2001
			CA 2333985 A1	29-12-1999
			CN 1305488 T	25-07-2001
			DE 69901250 D1	16-05-2002
			DE 69901250 T2	17-10-2002
			DK 1087986 T3	17-06-2002
			WO 9967271 A1	29-12-1999
			EP 1087986 A1	04-04-2001
			ES 2175989 T3	16-11-2002
			HK 1034263 A1	02-08-2002
			HU 0102274 A2	28-12-2001
			JP 2002518514 T	25-06-2002
			NO 20006455 A	18-12-2000
			NZ 508299 A	29-04-2003
			PL 344987 A1	19-11-2001
			PT 1087986 T	30-08-2002
			SK 19402000 A3	10-07-2001
			TR 200003743 T2	23-07-2001
			US 6437158 B1	20-08-2002
			ZA 200006813 A	21-02-2002
WO 9967270	A	29-12-1999	AU 4513099 A	10-01-2000
			WO 9967270 A1	29-12-1999
WO 9404157	A	03-03-1994	DE 4227989 A1	09-06-1994
			AT 162945 T	15-02-1998
			AU 687013 B2	19-02-1998
			AU 4950493 A	15-03-1994
			CA 2141690 A1	03-03-1994
			DE 59308124 D1	12-03-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/50188

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9404157	A	DK 655916 T3 WO 9404157 A1 EP 0655916 A1 ES 2115071 T3 FI 950774 A GR 3026627 T3 HU 69406 A2 JP 8500584 T NO 950626 A	23-09-1998 03-03-1994 07-06-1995 16-06-1998 20-02-1995 31-07-1998 28-09-1995 23-01-1996 20-02-1995
DE 4240806	A	09-06-1994 DE 4240806 A1	09-06-1994
JP 7101884	A	18-04-1995 NONE	

PCT REQUEST

1/4

2002.732_WO

Original (for SUBMISSION) - printed on Thursday, 22 May, 2003 12:24:04 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	epoline® online filing PCT plug-in (updated 01.07.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	2002.732 WO
I	Title of invention	USE OF NEW ETONOGESTREL ESTERS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	AKZO NOBEL N.V.
II-5	Address:	Akzo Nobel N.V. Velperweg 76 NL-6824 BM Arnhem Netherlands
II-6	State of nationality	NL
II-7	State of residence	NL
II-8	Telephone No.	+31 (0) 412 666380
II-9	Facsimile No.	+31 (0) 412 650 592
II-10	e-mail	patent@organon.com
II-11	Applicant's registration No. with the Office	0200751.6
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	DE NIJS, Henrik
III-1-5	Address:	N.V. ORGANON P.O. BOX 20 NL-5340 BH OSS Netherlands
III-1-6	State of nationality	NL
III-1-7	State of residence	NL

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	VAN DER VOORT, Hendrikus Adrianus Antonius
III-2-5	Address:	N.V. ORGANON P.O. BOX 20 NL-5340 BH OSS Netherlands
III-2-6	State of nationality	NL
III-2-7	State of residence	NL
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	LEYSEN, Dirk
III-3-5	Address:	N.V. ORGANON P.O. BOX 20 NL-5340 BH OSS Netherlands
III-3-6	State of nationality	BE
III-3-7	State of residence	NL
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	GROOTENHUIS, Arij Jan
III-4-5	Address:	N.V. ORGANON P.O. BOX 20 NL-5340 BH OSS Netherlands
III-4-6	State of nationality	NL
III-4-7	State of residence	NL
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	VAN DER LOUW, Jaap
III-5-5	Address:	N.V. ORGANON POSTBUS 20 NL-5340 BH OSS Netherlands
III-5-6	State of nationality	NL
III-5-7	State of residence	NL

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW ME SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-6	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier regional application	
VI-1-1	Filing date	30 May 2002 (30.05.2002)
VI-1-2	Number	02077118.4
VI-1-3	Regional Office	EP

✓

PCT REQUEST

2002.732_WO

Original (for SUBMISSION) - printed on Thursday, 22 May, 2003 12:24:04 PM

VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search	04 April 2003 (04.04.2003) 02077118.4 EP	
VII-2-1	Date		
VII-2-2	Number		
VII-2-3	Country (or regional Office)		
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	-
IX-2a	Specification	19	2002.732._wo_descr.pdf
IX-2b	Pre-conversion archive	-	2002.732.zip
IX-5	Drawings	6	2002.732_wo_draw.pdf
IX-7	TOTAL	29	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. 59.6	general_authorization_59.pdf
IX-17	PCT-EASY diskette	-	-
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

PCT REQUEST

1/2

2002.732_WO

Original (for SUBMISSION) - printed on Thursday, 22 May, 2003 12:24:04 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	epoline® online filing PCT plug-in (updated 01.07.2002)		
0-9	Applicant's or agent's file reference	2002.732_WO		
2	Applicant	AKZO NOBEL N.V., et al.		
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	total amounts (EUR)	
12-1	Transmittal fee T	⇒	100	
12-2	Search fee S	⇒	945	
12-3	International fee			
	Basic fee (first 30 sheets) b1	444		
12-4	Remaining sheets	0		
12-5	Additional amount (X)	10		
12-6	Total additional amount b2	0		
12-7	b1 + b2 = B	444		
12-8	Designation fees			
	Number of designations contained in international application	95		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5		
12-10	Amount of designation fee (X)	96		
12-11	Total designation fees D	480		
12-12	epoline® online filing reduction R	-137		
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒	787	
12-14	Fee for priority document			
	Number of priority documents requested	1		
12-15	Fee per document (X)	30		
12-16	Total priority document fee P	⇒	30	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+B+P)	⇒	1,862	
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions			
	The receiving Office:	European Patent Office (EPO) (RO/EP)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓		

16

PCT REQUEST

2002.732_WO

Original (for SUBMISSION) - printed on Thursday, 22 May, 2003 12:24:04 PM

12-21	Deposit account No.	28090012
12-22	Date	22 May 2003 (22.05.2003)
12-23	Name and signature	

VALIDATION LOG AND REMARKS

	1.Request	
	2.State	
	3.Names	
		Green Applicant 3: Where several first/given names are indicated, they should preferably be separated by a comma. Please verify.
		Green Applicant 5: Where several first/given names are indicated, they should preferably be separated by a comma. Please verify.
	4.Priority	
	5.Biology	
	6.Declarations	
	7.Contents	
		Green Figure of the drawings which should accompany the abstract not specified. Please verify.
	8.Fees	
		Green Please confirm that fee schedule utilized is the latest available
		Green Int'l fee: PCT-EASY reduction has not been applied as the abstract has not been attached in electronic form on the Contents page.
	9.Payment	
		Green Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
	10.Annotate	

7

uns übermitteln die 3 Blätter 1004.1-3 dem EPA in München, Direktion S.1.1, und beachten Sie Blatt 1004.4, insbesondere Nr.3 b.
Please forward the 3 sheets 1004.1-3 to the EPO at Munich, Directorate S.1.1 and pay attention to sheet 1004.4, especially point 3 b.
Prépare de faire parvenir les 3 feuilles 1004.1-3 à l'OEI à Munich, Direction S.1.1 et de tenir compte de la feuille 1004.4, notamment du point 3 b.

**ALLGEMEINE VOLLMACHT
GENERAL AUTHORIZATION
POUVOIR GENERAL**

Nur für amtlichen Gebrauch / For official use only
Cadre réservé à l'administration
Nr. der allgemeinen Vollmacht / General Authorization No.
N° du pouvoir général

59 (rev.)

Ich (Wir) / (We) / Je (Nous)

Akzo Nobel N.V.
Velperweg 76
6824 BM Arnhem
The Netherlands

bevollmächtigte(n) hiermit / do hereby authorize / autorise (authorizations) par la présente

Schalkwijk, Pieter Cornelia
Van Deursen, Petrus Hubertus
Quelle-Fontijn, Monique
Hesseldink, Dinah E.
Zonneveld, Hendrik Jan
De Vries, Adriaan Jacobus
Afferink, Petrus Johannes Theodorus
Van den Broek, Ludovicus, A.G.M.

Address of place of business:
Akzo Nobel N.V.
Intellectual Property Department (Dept. AIP)
P.O. Box 9300
6800 SB Arnhem
The Netherlands

mich (uns) in den durch das Europäische Patentübereinkommen geschaffenen Verfahren in allen meinen (unseren) Patentangelegenheiten zu vertreten, alle Handlungen für mich (uns) vorzunehmen und Zahlungen für mich (uns) in Empfang zu nehmen.

to represent me (us) in all proceedings established by the European Patent Convention and to act for me (us) in all patent transactions and to receive payments on my (our) behalf.

à me (nous) représenter pour ce qui concerne toutes mes (nos) affaires de brevet dans toute procédure instituée par la Convention sur le brevet européen et, à ce titre, à agir en mon (notre) nom et à recevoir des paiements pour mon (notre) compte.

☒ Die Vollmacht gilt auch für Verfahren nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentrechts.
This authorization shall also apply to the same extent to any proceedings established by the Patent Cooperation Treaty.
Ce pouvoir s'applique également à toute procédure instituée par le Traité de coopération en matière de brevets.

☒ Weitere Vertreter sind auf einem gesonderten Blatt angegeben. / Additional representatives indicated on supplementary sheet.
Les autres mandataires sont mentionnés sur une feuille supplémentaire.

☒ Untervollmacht kann erteilt werden. / Sub-authorization may be given. / Le pouvoir pourra être délégué.

☒ Bitte die gelbe Kopie, ergänzt um die Nr. der allgemeinen Vollmacht, an den Vollmachtgeber zurücksenden.
Please return the yellow copy, supplemented by the General Authorization No., to the authorizer.
Prépare de renvoyer la copie jaune au mandant, munie du n° du pouvoir général.

Ort/Place/Lieu Arnhem, the Netherlands

Datum / Date December 4 2002

Unterschrift(en) / Signature(s)

P.C. Schalkwijk
(Holder of Proxy)

P.H. van Deursen
(Holder of Proxy)

Das Formular muß von (von den) Vollmachtgeber(n) (bei juristischen Personen von Unterschriftsberechtigten) eigenhändig unterschrieben sein. Nach der Unterschrift bitte den (den) Namen des (der) Unterschrifteten mit Unterschriftsbezeichnung (bei juristischen Personen die Stellung des Unterschriftsberechtigten) handschriftlich angeben.

The form must bear the personal signature(s) of the authorizer(s). (In the case of legal persons, that of the officer empowered to sign). After the signature, please type the name(s) of the signatory(ies) adding, in the case of legal persons, his (their) position within the company.

Le formulaire doit être signé de la propre main du (des) mandant(s) (dans le cas de personnes morales, de la personne ayant qualité pour signer). Veuillez ajouter à la machine, après la signature, le (les) nom(s) du (des) signataire(s) en précisant, dans le cas de personnes morales, ses (leurs) fonctions au sein de la société.

SUPPLEMENTARY SHEET

This sheet is part of:
concerning:
signed in the name of:
dated:

EPA/EPO/OEB Form 1004 1 04.92
General Authorisation No. 59 (rev.)
Akzo Nobel N.V.
December 4, 2002

Additional representatives:

Address of place of business:

KRAAK, Hajo
HOGENBIRK, Marijke
VAN WEZENBEEK, Petrus Maria
Gerardus Franciscus
ROVERS, Arnoldina Maria Aloysia

N.V. Organon
Global Patent Department
P.O. Box 20
5340 BH Oss
The Netherlands

MESTROM, Joannes Jozef Louis
VAN GENT, Marieke
KEUS, Jacobus Albertus Ronald

Intervet International B.V.
Patent Department
P.O. Box 31
5830 AA Boxmeer
The Netherlands

SCHÖLD, Zaid Olof
JÖNSSÉN, Christer

Eka Chemicals AB
Patent Department
Box 11556
S-100 61 Stockholm
Sweden

ANDERSSON, Rolf Erling

Akzo Nobel Surface Chemistry AB
Intellectual Property Department
S-444 85 Stanungsund
Sweden

19

**Power of Attorney
(Concerning a Given International Application)**

**PATENT CO-OPERATION TREATY
APPOINTMENT OF AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE**

POWER OF ATTORNEY

The undersigned applicant(s):

DE NIJS, H
Henrik
P.O. Box 20
5340 BH Oss
The Netherlands

VAN DER VOORT, H.A.A.
Hendrikus Adrianus Antonius
P.O. Box 20
5340 BH Oss
The Netherlands

LEYSEN, D.
Dirk
P.O. Box 20
5340 BH Oss
The Netherlands

GROOTENHUIS, A.J.
Arij Jan
P.O. Box 20
5340 BH Oss
The Netherlands

VAN DER LOUW, J.
Jaap
P.O. Box 20
5340 BH Oss
The Netherlands

hereby appoints (appoint) Mr. (Ms., Miss, Mrs.) [Name, address]:

KRAAK, H.

HOGENBIRK, M.

VAN WEZENBEEK, P.M.G.F.

VAN DEN BROEK, L. A.G.M.

ROVERS, A.M.A.

*All residing at:
Postbus 20
5340 BH Oss
The Netherlands*

☒ [X] as agent

☐ [] as common representative

to act on his (her, their) behalf before the competent International Authorities in connection with the international application on [title of the invention, applicant's or agent's file reference, if any has been indicated in the request, international application number, if already available]:

International application number: EP03/50188

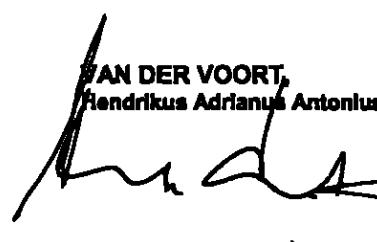
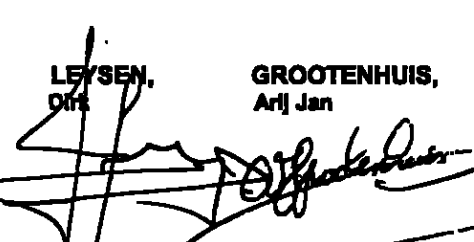
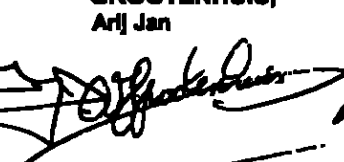
Our ref.: 2002.732 WO

Title: "USE OF NEW ETONOGESTREL ESTERS"

filed with the [name of the Office]: *EPO*
as receiving Office and to make or receive payments on his (her, their) behalf.

Place: *On* Date: *20 May 2003*

Signature of the applicant (where there are several applicants, each of them must sign):

DE NIJS, Henrik 	VAN DER VOORT, Hendrikus Adrianus Antonius 	LEYSEN, Dirk 	GROOTENHUIS, Arij Jan 	VAN DER LOUW, Jaap 
---	--	---	--	--

[Type the name under the (each) signature and add, in case of legal persons, an indication of the capacity in which the person signs]

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 2002.732.WO	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/50188	International filing date (day/month/year) 22/05/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/05/2002
Applicant AKZO NOBEL N.V.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/50188

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P15/00 A61K31/569 A61K31/565

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 737 477 A (AKZO NOBEL NV) 16 October 1996 (1996-10-16) page 2, line 48-51 page 2, column 5-11; claim 1 page 4, column 38-46; claims 16-21	1,2, 8-10, 16-19,25
X	WO 97 03709 A (SCHERING AG) 6 February 1997 (1997-02-06)	1,8,9, 16,18, 25,26, 28,29
A	page 1 -page 2, paragraph 3; claims 1-4,14,15 page 10, paragraph 6 -page 11, paragraph 2 -/-	2,8,10, 17,19, 27,30,31

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

23 December 2003

Date of mailing of the international search report

13/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/50188

62

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 42942 A (PLACE VIRGIL A) 27 July 2000 (2000-07-27) page 8, line 18 -page 9, line 3; claims 1,5	1,3,4,9, 11,18,20
Y	WO 99 67271 A (AKZO NOBEL NV) 29 December 1999 (1999-12-29) cited in the application page 3, line 1-17; claim 6	1,3,4,9, 11,18,20
Y	WO 99 67270 A (AKZO NOBEL NV) 29 December 1999 (1999-12-29) cited in the application page 3, line 18 -page 4, line 2; claim 10	1,3,9, 11,18,20
A	WO 94 04157 A (SCHERING AG) 3 March 1994 (1994-03-03) page 3, paragraph 1; claims 1,2,12,13; examples 2,4	1,2, 8-10, 16-19, 25-31
A	DE 42 40 806 A (SCHERING AG) 9 June 1994 (1994-06-09) column 2, line 16-28	1,2, 8-10, 16-19, 25-27, 29,30
A	DATABASE WPI Week 199524 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1995-182895 XP002265978 & JP 07 101884 A (SEKISUI CHEM IND CO LTD) , 18 April 1995 (1995-04-18) abstract	1,9,18, 26,29

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 3, 8, 11, 16, 20 and 25 relate to compositions, uses and methods involving an extremely large number of possible compounds by use of the terms "androgen ester" and "estrogen".

Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds specifically claimed and disclosed in the description and figures.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

64

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/50188

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 18-25 and 29-31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
- ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

- ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/50188

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0737477	A	16-10-1996	AU 692504 B2	11-06-1998
			AU 1281895 A	17-07-1995
			BR 9408457 A	05-08-1997
			EP 0737477 A1	16-10-1996
			FI 962618 A	25-06-1996
			NO 962694 A	26-06-1996
			NZ 277552 A	26-01-1998
			CA 2176824 A1	06-07-1995
			CN 1135716 A	13-11-1996
			CZ 9601877 A3	15-01-1997
			HU 75159 A2	28-04-1997
			WO 9517896 A1	06-07-1995
			ZA 9410333 A	04-12-1995
WO 9703709	A	06-02-1997	DE 19613698 A1	23-01-1997
			AU 6614096 A	18-02-1997
			WO 9703709 A1	06-02-1997
			EP 0848620 A1	24-06-1998
			JP 11509222 T	17-08-1999
			ZA 9606083 A	19-06-1998
WO 0042942	A	27-07-2000	US 6180682 B1	30-01-2001
			AU 2513800 A	07-08-2000
			WO 0042942 A2	27-07-2000
WO 9967271	A	29-12-1999	AT 215961 T	15-04-2002
			AU 756739 B2	23-01-2003
			AU 4610199 A	10-01-2000
			BR 9911344 A	13-03-2001
			CA 2333985 A1	29-12-1999
			CN 1305488 T	25-07-2001
			DE 69901250 D1	16-05-2002
			DE 69901250 T2	17-10-2002
			DK 1087986 T3	17-06-2002
			WO 9967271 A1	29-12-1999
			EP 1087986 A1	04-04-2001
			ES 2175989 T3	16-11-2002
			HK 1034263 A1	02-08-2002
			HU 0102274 A2	28-12-2001
			JP 2002518514 T	25-06-2002
			NO 20006455 A	18-12-2000
			NZ 508299 A	29-04-2003
			PL 344987 A1	19-11-2001
			PT 1087986 T	30-08-2002
			SK 19402000 A3	10-07-2001
			TR 200003743 T2	23-07-2001
			US 6437158 B1	20-08-2002
			ZA 200006813 A	21-02-2002
WO 9967270	A	29-12-1999	AU 4513099 A	10-01-2000
			WO 9967270 A1	29-12-1999
WO 9404157	A	03-03-1994	DE 4227989 A1	09-06-1994
			AT 162945 T	15-02-1998
			AU 687013 B2	19-02-1998
			AU 4950493 A	15-03-1994
			CA 2141690 A1	03-03-1994
			DE 59308124 D1	12-03-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/50188

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9404157	A	DK 655916 T3	23-09-1998
		WO 9404157 A1	03-03-1994
		EP 0655916 A1	07-06-1995
		ES 2115071 T3	16-06-1998
		FI 950774 A	20-02-1995
		GR 3026627 T3	31-07-1998
		HU 69406 A2	28-09-1995
		JP 8500584 T	23-01-1996
		NO 950626 A	20-02-1995
DE 4240806	A	09-06-1994	DE 4240806 A1
			09-06-1994
JP 7101884	A	18-04-1995	NONE

Diese Unterlagen stellen die Bestätigung einer durch Telekopie (Telefax) eingereichten Anmeldung dar.

These documents represent confirmation of an application filed by facsimile.

Ces pièces constituent la confirmation d'une demande déposée par la télécopie (téléfax).

Datum der Übermittlung der Telekopie (Telefax):

Date of facsimile: 17-10-2003

Date de l'envoi de la télécopie (téléfax):

Name der Behörde, bei der die Telekopie (Telefax) eingereicht worden ist:

Name of authority with which facsimile was filed: EPO München

Nom de l'autorité auprès de laquelle la télécopie (téléfax) a été déposée:

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 2002.732 WO	
International application No. PCT/EP03/50188	International filing date (day/month/year) 22-05-2003	(Earliest) Priority date (day/month/year) 30-05-2002	
Title of invention "USE OF A NEW ETONOGESTREL ESTERS"			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Akzo Nobel N.V. Velperweg 76 6824 BM ARNHEM THE NETHERLANDS		Telephone No. 0412-666380	
		Facsimile No. 0412-650592	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: NL		State (that is, country) of residence: NL	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) DE NIJS, Henk N.V. Organon P.O. Box 20 5340 BH OSS The Netherlands			
State (that is, country) of nationality: NL		State (that is, country) of residence: NL	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) VAN DER VOORT, Hendrikus, Adrianus, Antonius N.V. Organon P.O. Box 20 5340 BH OSS The Netherlands			
State (that is, country) of nationality: NL		State (that is, country) of residence: NL	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EPO

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IP EA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 2002.732 WO	
International application No. PCT/EP03/50188	International filing date (day/month/year) 22-05-2003 (Earliest) Priority date (day/month/year) 30-05-2002
Title of invention "USE OF A NEW ETONOGESTREL ESTERS"	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Akzo Nobel N.V. Velperweg 76 6824 BM ARNHEM THE NETHERLANDS	
Telephone No. 04 12-666380 Facsimile No. 04 12-650592 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: NL	State (that is, country) of residence: NL
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) DE NIJS, Henk N.V. Organon P.O. Box 20 5340 BH OSS The Netherlands	
State (that is, country) of nationality: NL	State (that is, country) of residence: NL
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) VAN DER VOORT, Hendrikus, Adrianus, Antonius N.V. Organon P.O. Box 20 5340 BH OSS The Netherlands	
State (that is, country) of nationality: NL	State (that is, country) of residence: NL
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP03/50188

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

LEYSEN, Dirk
N.V. Organon
P.O. Box 20
5340 BH OSS
The Netherlands

State (that is, country) of nationality:
BEState (that is, country) of residence:
NL

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GROOTENHUIS, Arij, Jan
N.V. Organon
P.O. Box 20
5340 BH OSS
The Netherlands

State (that is, country) of nationality:
NLState (that is, country) of residence:
NL

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

VAN DER LOUW, Jaap
N.V. Organon
P.O. Box 20
5340 BH OSS
The Netherlands

State (that is, country) of nationality:
NLState (that is, country) of residence:
NL

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:



Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*L.A.G.M. van den Broek
P.O. BOX 20
5340 BH OSS
THE NETHERLANDS

Telephone No.

0412-666382

Facsimile No.

0412-650592

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination:

☐ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

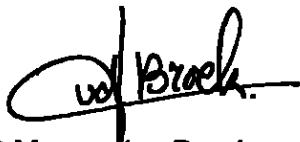
- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).



L.A.G.M. van den Broek

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

- | | |
|---|---|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
|---|---|

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

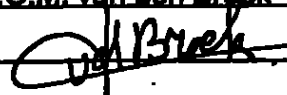
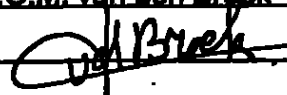
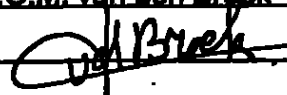
For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP03/50188 Applicant's or agent's file reference 2002.732 WO Applicant AKZO NOBEL N.V.	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA								
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES 1. Preliminary examination fee EURO 1530 P 2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>) EURO 159 H 3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box..... EURO 1689 TOTAL 									
MODE OF PAYMENT <table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify):</td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash								
☐ cheque	☐ revenue stamps								
☐ postal money order	☐ coupons								
☐ bank draft	☐ other (specify):								
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs) <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> ☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. </td> <td style="vertical-align: top;"> IPEA/ EPO _____ Deposit Account No.: <u>2809 0012</u> Date: <u>16-10-2003</u> Name: <u>L.A.G.M. van den Broek</u> Signature: <u></u> </td> </tr> </table>		☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ EPO _____ Deposit Account No.: <u>2809 0012</u> Date: <u>16-10-2003</u> Name: <u>L.A.G.M. van den Broek</u> Signature: <u></u>						
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ EPO _____ Deposit Account No.: <u>2809 0012</u> Date: <u>16-10-2003</u> Name: <u>L.A.G.M. van den Broek</u> Signature: <u></u>								

PATENT COOPERATION TREATY

route: / / /

case: 73

Received: 13 SEP 2004

PCT
International Patent

Arrived

Patent

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Van Den Broek, L.A.G.M.
AKZO NOBEL N.V.
Velperweg 78
NL-6824 BM Arnhem
PAYS-BAS

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

13.09.2004

Applicant's or agent's file reference
2002.732_WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/50188

International filing date (day/month/year)
22.05.2003

Priority date (day/month/year)
30.05.2002

Applicant
AKZO NOBEL N.V.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5618 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 851 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Cherqui, E

Tel. +31 70 340-2643



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2002.732_WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/EP 03/50188	International filing date (day/month/year) 22.05.2003	Priority date (day/month/year) 30.05.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61P15/00			
Applicant AKZO NOBEL N.V.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 10 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 17.10.2003		Date of completion of this report 13.09.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018		Authorized Officer Kambier, D Telephone No. +31 70 340-3485 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 03/50188

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-14 as originally filed

Claims, Numbers

1-31 as originally filed

Drawings, Sheets

1/6-6/6 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

 International application No. **PCT/EP 03/50188**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 3, 8, 11, 16, 20, 25 (partly)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☒ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	3-7, 11-15, 20-24, 26-31
	No: Claims	1, 2, 8-10, 16-19, 25
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1-31
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	See separate sheet
	No: Claims	

2. Citations and explanations

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/50188**

see separate sheet

Re Item I

Basis of the opinion

The examination is being carried out on the following application documents:

Text for the Contracting States:

AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LT LU LV MC MK NL PL PT RO SE SI
SK TR

Description, pages:

1-14 as originally filed

Claims, No.:

1-31 as originally filed

Drawings, sheets:

1/6-6/6 as originally filed

The application concerns C7-C15 17-esters of etonogestrel (3-keto-desogestrel), monotherapies with these esters (claims 1,2,9,10,18,19,26-31), and combined therapies with estrogens, for female subjects (claims 8,16,17,25) as well as with androgen esters, for male subjects (claims 3-7, 11-15, 20-24). The combination therapies are for HRT and contraception (both male and female); the monotherapy is directed towards various gynaecological disorders (endometriosis, menorrhagia, metrorrhagia, PMS, dysmenorrhea; claims 28,31), as well as to anticonception and HRT.

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. An International Search Report was drawn up for the present set of claims, as far as the subject matter included therein is sufficiently defined and supported by (further) claims and by examples, with due regard to the general idea underlying the application as provided by the description.
For subject matter of the present application excluded from the search on this basis, no opinion with regard to novelty and inventive step is included in this preliminary examination.

The following points 1.1 and 1.2 are a specification of the reasons for possible exclusion of part of the application's subject matter from search and thus from preliminary examination:

- 1.1 Present claims 3, 8, 11, 16, 20 and 25 relate to compositions, uses and methods involving an extremely large number of possible compounds by use of the terms "androgen ester" and "estrogen".
Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a small proportion of the compounds claimed.
- 1.2 The relative term "long-acting" used in claims 1, 9, 11, 16, 18, 20, 26 and 29 has no well-recognised meaning and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear (Article 6 PCT).
2. Claims 18-25 (as far as relating to HRT treatments) and 29-31 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

It is to be noted that the present application in fact lacks of unity of invention under Rule 68.1 PCT in view of D1 and D2 (see below, Section V). Based on D1 and D2, the application seems to represent 3 different inventions.

Since searching the different listed inventions did not cause major additional searching effort, all three inventions were searched; i.e. all originally filed claims 1-31 were searched in as far as possible in view of point III.1 above.

As a gesture towards the applicant, no objection to lack of unity is raised in the international procedure. However, the objection may be raised in a subsequent regional / national procedure.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

For the assessment of the present claims 9-31 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to

the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 737 477

D2: WO-A-97 03709

D3: WO-A-00 42942

D4: WO-A-99 67271

D5: WO-A-99 67270

D6: WO-A-94 04157

D7: DE-A-4 240 806

NOVELTY

3. The present application does not satisfy the criterion set forth in Article 33(2) PCT because the subject-matter of Claims 1, 2, 8-10, 16-19 and 25 lacks novelty in respect of D1 and D2 as defined in the regulations (Rule 64(1)-(3) PCT).

3.1 D1 discloses progestagens as contraceptive and HRT (page 2, lines 6-10; page 6, lines 38-39), optionally in combination with estradiol (ester) as an estrogen (page 2, lines 6-10 and 34-35). The progestagen is very preferably 3-ketodesogestrel or an ester thereof (claims 1, 19-21). C7 and C11 esters are explicitly mentioned as possible esters of 3-ketodesogestrel (page 2, lines 48-51).

3.1.a Although D1 certainly refers to 17-esters of 3-ketodesogestrel as being contraceptive progestagens in general (e.g. page 2, lines 6-7), mono therapies of these esters are envisaged as well as combinations with estradiol (page 2, lines 34-35). In case of a single active agent being used, the passage on page 2, lines 47-51 represents a *specific* disclosure of the C7 and C11 17-esters of 3-ketodesogestrel. Furthermore, the present claims being anticipated by this disclosure are in no way limited to non-percutaneous formulations.

Also, present claims 8, 16 and 25 combine with "an estrogen" in general. It is considered that this claim to a combination with a generally described class of actives is explicitly disclosed in D1, e.g. page 2, lines 7-10 and 47-48. Finally, before addressing issues of selection on the grounds of a higher effectiveness (pharmacological profile) and whether the state of the art documents teach away from the subject matter of the present claims,

objections to novelty as elaborated above have to be overcome first, e.g. by introducing appropriate amendments; without, however, extending the scope of the claims to subject matter not originally filed (Art. 34.2.b PCT).

Thus D1 anticipates the subject matter of present claims 1, 2, 8-10, 16-19 and 25.

3.2 D2 discloses HRT and contraceptives (claim 15) to be treated with C1-20 esters of 3-ketodesogestrel; especially C2-12; more especially C2-8 (claims 1-3). The C8 ester of 3-ketodesogestrel is therefore explicitly disclosed in D2. Thus D2 anticipates the subject matter of present claims 1, 2, 8-10, 16-19 and 25.

3.2.a Similar considerations to the ones detailed in 3.1.a above apply for D2.

INVENTIVE STEP

4. The present application does not meet the requirements of Article 33(1) PCT because the subject-matter of Claims 1-7, 9-15 and 18-24 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT in view of D3 and D1, D2, D4, D5. Furthermore, the subject-matter of Claims 1, 2, 8-10, 16-19 and 25-31 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT in view of D6 (illustrated by D7) and D2, D1.

4.1 D3 discloses male contraceptive compositions comprising an androgen and a progestin. The androgen is preferably a testosterone ester, especially e.g. testosterone undecanoate, enanthate or buciclate (claim 5). The progestin may be chosen among a list of progestins, including 3-ketodesogestrel. Both the androgen and the progestin may be used in the form of a derivative, e.g. an ester.

4.1.2 From D2, esters of 3-ketodesogestrel, e.g. C8 esters (claim 3) with improved functionality (page 2, paragraph 3) are known (likewise, from D1, the C7 and C11 esters are known).

From D4 and D5, improved androgens w.r.t. testosterone undecanoate resp. testosterone cycloalkyl esters are known, viz. MENT-undecanoate (D4) and MENT-buciclate (D5).

4.1.3 Thus, in seeking to provide improved combinations of androgen esters and progestins for male contraception, a skilled person would need no inventive effort to replace the progestin of D3 with e.g. C8 ester of 3-ketodesogestrel and the androgen ester of D3 with MENT-undecanoate or -buciclate, as claimed in present claims 1-4, 9-12 and 18-21.

4.1.4 Dependent claims 5-7, 13-15 and 22-24 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT with respect to novelty and/or

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/50188

inventive step, since the subject matter of these claims seems to consist merely of matters of common practice (optimizing dosages) in the technical field concerned.

4.2 Furthermore, the subject-matter of Claims 1, 2, 8-10, 16-19 and 25-31 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT in view of D2, D6 (illustrated by D7) and D1.

4.2.1 D2 discloses C1-20, preferably C2-12, most preferably C2-C8 etonogestrel esters (page 1, paragraphs 1,2) as a selection of etonogestrel formulations with improved penetration rate in transdermal formulations. Such esters are said to present advantages over the etonogestrel formulations of D6 in that they have improved solubility (page 2, paragraphs 2-5). Their use is in HRT and/or contraception when combined with an estrogen (claim 15), or in contraception or treatments of endometriosis or PMS when applied as monotherapy (claim 14).

4.2.2 D6 discloses the use of etonogestrel as a contraceptive agent or in treatments of endometriosis and PMS (when used as monotherapy, claim 12); and as contraceptive agent or in treatments of HRT (when used in combination with an estrogen, claim 13). D7 illustrates the fact that etonogestrel esters are also envisaged for similar uses (claims 12,13 and claim 2).

D6 (and D7) also envisages the use of preferably C14 fatty acid esters as penetration enhancers in transdermal formulations of etonogestrel (examples 2,4); C12 fatty acid esters are also mentioned (page 3, paragraph 1).

4.2.3 The difference between the disclosures of D2, D6 (as illustrated by D7) and the present application resides in the choice of the length of the fatty acid residue in the 17-ester of etonogestrel.

The objective problem can therefore be formulated as: providing improved (transdermal) formulations of etonogestrel esters.

4.2.4 D1 suggests the use of 17-esters, specifically indicating C7 and C11 esters, of etonogestrel in percutaneous formulations. C8 and C12 esters were explicitly disclosed in D2 to solve the same technical problem, although preference in D2 goes to the shorter chain fatty acids (C2-C8). D6 and D7 indicate the use of e.g. C2, C6, C16, C18, C12 and especially C14 fatty acid esters (although not 17-esters of etonogestrel) as penetration enhancers in transdermal formulations of etonogestrel.

- 4.2.5 Therefore, in the absence of an indication in the present application as to how the selection of C10-C12 esters of etonogestrel would give rise to a technical effect unexpected from the prior art (D2, D6, illustrated by D7, D1), present claims 1, 2, 8-10, 16-19 and 25-31 are considered to lack an inventive step.

FURTHER OBJECTIONS

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1-D6 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante 2002.732_WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/50188	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 22.05.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30.05.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61P 15/00		
Solicitante AKZO NOBEL N.V.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.
2. Este INFORME consta de una total de 10 hojas, incluyendo la portada
- ☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

- | | | |
|------|-------------------------------------|--|
| I | ☒ | Fundamentos del Informe |
| II | ☐ | Prioridad |
| III | ☒ | No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial |
| IV | ☐ | Carencia de unidad de la invención |
| V | ☒ | Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración |
| VI | ☐ | Ciertos documentos citados |
| VII | ☐ | Ciertos defectos de la solicitud internacional |
| VIII | ☐ | Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional |

Fecha de presentación de la demanda 17.10.2003	Fecha de terminación de este reporte 13.09.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Funcionario Autorizado KANBIER, D Teléfono No. +31 70 340-3485

Formato PCT/IPEA/409 (portada) (julio 1998)

I. Base del Informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)).

La descripción, páginas

1-14 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones, números

1- 31 como se presentaron originalmente

Los dibujos, hojas

1/6 – 6/6 como se presentaron originalmente

2. Respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____,
☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe)

6. Observaciones adicionales, si es necesario:

Formato PCT/PEA/409 (Recuadro I) (Julio 1998)

85
86

III. No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.

1. La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, nivel inventivo (que no sea obvia), o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos. 3, 8, 11, 16, 20, 25 (parcialmente),

Porque

- ☐ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):
- ☒ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indique los elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*):

VER HOJA SEPARADA

- ☒ la descripción, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos. _____

2. No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el listado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.
- ☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación Industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	<u>3-7, 11-15, 20-24, 26-31</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>1, 2, 8-10, 16-19, 25</u>	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	_____	SI
	Reivindicaciones	<u>1-31</u>	NO
Aplicación Industrial (AI)	Reivindicaciones	<u>Ver hoja separada</u>	SI
	Reivindicaciones	_____	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

VER HOJA SEPARADA

Continuación Ítem I

Base del Informe

El examen ha sido llevado a cabo sobre los siguientes documentos de solicitud:

Texto par los estados contratantes:

AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LT LU LV MC MK NL
PL PT RO SE SI SK TR

La descripción, páginas

1-14 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones, números

1- 31 como se presentaron originalmente

Los dibujos, hojas

1/6 – 6/6 como se presentaron originalmente

La solicitud se refiere a 17-ésteres de etonogestrel C7-C15 (3-ceto-desogestrel), monoterapias con estos ésteres (reivindicaciones 1,2,9,10,18,19,26-31), y terapias combinadas con estrógenos para sujetos femeninos (reivindicaciones 8, 16, 17, 25), como también con ésteres andrógenos para sujetos masculinos (reivindicaciones 3-7, 11-15, 20-24). La combinación de terapias son para TRH y anticoncepción (tanto para hombres para mujeres); la monoterapia está dirigida hacia varios desórdenes ginecológicos (endometriosis, menorragia, menometrorragia, PMS, dismenorrea, reivindicaciones 28, 31), como también para anticoncepción y TRH.

Continuación Ítem III

No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

1. Un informe de búsqueda ha sido emitido para el presente capítulo reivindicatorio, hasta donde el objeto incluido allí se encuentra suficientemente definido y soportado por reivindicaciones (adicionales) y por ejemplos, con respecto a la idea general que atañe a la solicitud como se define en la descripción.

Para el objeto de la presente solicitud que ha sido excluido de la búsqueda en las bases del informe, no se incluirá una opinión con respecto a la novedad y el nivel inventivo en este examen preliminar.

Los siguientes puntos 1.1 y 1.2 son una especificación de las razones de la posible exclusión de parte del objeto de la solicitud del informe de búsqueda y así del examen preliminar:

- 1.1. Las presentes reivindicaciones 3, 8, 11, 16, 20 y 25 se relacionan con composiciones, usos y métodos que incluyen una cantidad extremadamente amplia de posibles compuestos por el uso de términos "éster de andrógeno" y "estrógenos". Se encuentra soporte dentro del significado del Artículo 6 del PCT y/o divulgación dentro del significado del Artículo 5 del PCT, sin embargo, solo una pequeña cantidad de los compuestos es reivindicada.
- 1.2. El término relativo "acción prolongada" utilizado en las reivindicaciones 1, 9, 11, 16, 18, 20, 26 y 29 no tiene un significado bien reconocido y deja al lector en duda sobre el significado de la característica técnica a la que se refiere, y de esta forma proporciona una definición no clara del objeto de dichas reivindicaciones (Artículo 6 PCT).
2. Las reivindicaciones 18-25 (en relación con los tratamientos de TRH) y 29-31 se relacionan con un objeto que esta Autoridad considera que se encuentra cubierta por lo provisto en la Regla 37.1 (iv) PCT. Consecuentemente, no se formulará una opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i)PCT).

Es de notar que la presente solicitud de hecho carece de unidad de invención de acuerdo con la Regla 68.1 del PCT en vista de D1 y D2 (ver abajo, Sección V). Basados en D1 y D2, la solicitud parece representar 3 invenciones diferentes.

Debido a que buscar las diferentes invenciones buscadas no causó un esfuerzo adicional en la búsqueda, todas las tres invenciones se sometieron a búsqueda; es decir, todas las reivindicaciones 1-31 originalmente presentadas fueron buscadas hasta donde fue posible en vista del punto III.1 arriba.

Como un gesto hacia el solicitante, no se eleva una objeción con respecto a la unidad de la invención en el procedimiento internacional. Sin embargo, la objeción puede presentarse en un proceso regional/nacional subsiguiente.

Continuación Ítem V

Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

Para la determinación de la cuestión de si las presentes reivindicaciones 9-31 son o no industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado entre los estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede depender también de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicables los objetos de las reivindicaciones de uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, las reivindicaciones de un compuesto conocido para su primer uso en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: EP-A-0737 477
D2: WO-A-97 03709
D3: WO-A-00 42942
D4: WO-A-99 67271
D5: WO-A-99 67270
D6: WO-A-94 04157
D7: DE-A-4 240 806

NOVEDAD

3. La presente solicitud no cumple con el criterio establecido en el Artículo 33(2) del PCT debido a que el objeto de las reivindicaciones 1,2,8-10, 16-19 y 25 carecen de novedad con respecto a D1 y D2 como se define en la reglamentación (Regla 64(1)-(3) PCT).

3.1. D1 revela progestágenos como anticonceptivos y TRH (página 2, líneas 6-10; página 6, líneas 38-39), opcionalmente en combinación con estradiol (éster) como un estrógeno (página 2, líneas 6-10 y 34-35). El progestágeno es mas preferiblemente 3-cetodesogestrel o un éster del mismo (reivindicaciones 1, 19-21). Los ésteres C7 y C11 están explícitamente mencionados como posibles ésteres de 3-cetodesogestrel (página 2, líneas 48-51).

3.1.1. A pesar de que D1 ciertmente se refiere a los 17-ésteres de 3-cetodesogestrel como progestagenos anticonceptivos en general (por ejemplo página 2, líneas 6-7), también se observan mono terapias de estos ésteres así como las combinaciones con estradiol. (página 2, líneas 34-35). En caso de que un único agente activo sea utilizado, el pasaje de la página 2, líneas 47-51 representa una divulgación *específica* de C7 y C11 17-ésteres de 3-cetodesogestrel. Adicionalmente, las presentes reivindicaciones anticipadas por esta revelación no se encuentran limitadas de ninguna forma a las formulaciones no percutáneas.

También, las presentes reivindicaciones 8, 16 y 25 se combinan con "un estrógeno" en general. Se considera que esta reivindicación de una combinación con una clase general de activos ha sido explícitamente revelada en D1, por ejemplo, página 2, líneas 7-10 y 47-48.

Finalmente, antes de referirme a los temas de la selección sobre las bases de una efectividad superior (perfil farmacológico) y de si los documentos del estado del arte alejan del objeto de la presente solicitud las objeciones de novedad elaboradas arriba deben ser superadas primero, es decir, al introducir las modificaciones apropiadas; sin extender el alcance de las reivindicaciones a un objeto que no haya sido originalmente solicitado. (Art 34.2.b PCT).

De esta forma D1 anticipa el objeto de las presentes reivindicaciones 1, 2, 8-10, 16-19 y 25.

3.2. D2 revela TRH y anticonceptivos (reivindicación 15) tratados son ésteres C1-C20 de 3-cetodesogestrel; especialmente C2-12; mas especialmente C2-8 (reivindicación 1-3). El éster C8 de 3-cetodesogestrel de esta forma ha sido explícitamente revelado por D2. Así D2 anticipa el objeto de las presentes reivindicaciones 1, 2, 8-10, 16-19 y 25.

3.2.1. Consideraciones similares a las detalladas en 3.1.1 arriba aplican para D2.

NIVEL INVENTIVO

4. La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT debido a que el objeto de las reivindicaciones 1-7, 9-15 y 18-24 no alcanzan el nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) del PCT en vista de D3 y D1, D2, D4 y D5. Adicionalmente, el objeto de las reivindicaciones 1, 2, 8-10, 16-19 y 25-31 no alcanzan el nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) del PCT en vista de D6 (ilustrado por D7) y D2, D1.

4.1. D3 revela composiciones anticonceptivas para hombres que comprenden un andrógeno y una progestina. El andrógeno es preferiblemente un éster de testosterona, especialmente por ejemplo, undecanoato de testosterona, enantato o buciclato (reivindicación 5). La progestina puede ser elegida entre una lista de progestinas, incluyendo el 3-cetodesogestrel. Tanto el andrógeno como la progestina pueden ser usadas en la forma de un derivado, por ejemplo un éster.

4.1.2. A partir de D2, ésteres de 3-cetodesogestrel, por ejemplo C8 ésteres (reivindicación 3) con funcionalidad mejorada (página 2, párrafo 3) son conocidos (de la misma forma, a partir de D1, los ésteres C7 y C11 son conocidos)

A partir de D4 y D5 se conocen los andrógenos mejorados w.r.t undecanoato de testosterona resp., ésteres de cicloalquilo de testosterona, viz. MENT-undecanoato (D4) y MENT-buciclato (D5).

4.1.3. Así, en la búsqueda de proporcionar combinaciones mejoradas de ésteres de andrógenos y progestinas para anticoncepción masculina, una persona versada no hubiera necesitado un esfuerzo inventivo para reemplazar la progestina de D3 con, por ejemplo, el éster C8 de 3-cetodesogestrel y el éster de andrógeno de D3 con MENT-undecanoato o -buciclato, como se reivindica en las presentes reivindicaciones 1-4, 9-12 y 18-21.

4.1.4. Las reivindicaciones dependientes 5-7, 13-15 y 22-24 no parecen contener ninguna característica adicional que, en combinación con las características de cualquiera de las reivindicaciones de las que se refieren, cumplan con los requerimientos del PCT con respecto a la novedad y/o nivel inventivo, debido a que el objeto de estas

reivindicaciones parece consistir meramente de cuestiones de la práctica común (optimizar dosificaciones) en el campo técnico al que se refieren.

4.2. Adicionalmente, el objeto de las reivindicaciones 1, 2, 8-10, 16-19- y 25-31 no alcanza el nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT en vista de D2, D6 (ilustrado por D7) y D1.

4.2.1. D2 revela C1-20, preferiblemente C2-C12, más preferiblemente C2-C8 ésteres de etonogestrel (página 1, párrafos 1,2) como una selección de formulaciones de etonogestrel con mejorada velocidad de penetración en formulaciones transdérmicas. Se dice que dichos ésteres presentan ventajas sobre las formulaciones de D6 en que ellas tienen solubilidad mejorada (página 2, párrafo 2-5). Su uso es en TRH y/o anticoncepción cuando se combinan con un estrógeno (reivindicación 15), o en anticoncepción o tratamientos de endometriosis o PMS cuando se aplican en monoterapia (reivindicación 14).

4.2.2. D6 revela el uso de etonogestrel como un agente anticonceptivo o en el tratamiento de endometriosis y PMS (cuando se usa como monoterapia, reivindicación 12); y como anticonceptivo o en tratamientos de TRH (cuando se usa en combinación con un estrógeno, reivindicación 13). D7 ilustra el hecho de que los ésteres de etonogestrel también comprenden usos similares (reivindicaciones 12, 13 y reivindicación 2).

D6 (y D7) también contempla el uso de ésteres de ácidos grasos C14 preferiblemente como mejoradores de la penetración en formulaciones transdérmicas de etonogestrel (ejemplos 2, 4); los ésteres de ácidos grasos C12 también son mencionados (página 3, párrafo 1).

4.2.3. La diferencia entre las enseñanzas de D2, D6 (como se ilustra por D7) y la presente solicitud reside en la elección de la longitud del residuo del ácido graso en el 17-éster de etonogestrel.

El objetivo del problema puede ser formulado entonces como: proporcionar formulaciones (transdérmicas) mejoradas de ésteres de etonogestrel.

- 4.2.4. D1 sugiere el uso de 17-ésteres de etonogestrel, específicamente indicando los ésteres C7 y C11 de etonogestrel en formulaciones percutáneas. Los ésteres C8 y C12 fueron explícitamente revelados en D2 para resolver el mismo problema técnico, a pesar de que en D2 se le da preferencia a los ácidos grasos de cadenas mas cortas (C2-C8). D6 y D7 indican el uso de, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos C2, C6, C16, C18, C12 y especialmente C14 (aunque no los 17-ésteres de etonogestrel) como mejoradores en las formulaciones transdérmicas de etonogestrel.
- 4.2.5. De esta forma, en ausencia de una indicación en la presente solicitud de cómo la selección de ésteres de C10-C12 de etonogestrel proporcionan un aumento de un efecto técnico inesperado a partir del arte previo (D2, D6, ilustrado por D7, D1), las presentes reivindicaciones 1,2,8-10, 16-19 y 25-31 se considera que no alcanzan el nivel inventivo.

OBJECIONES ADICIONALES

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, el arte previo relevante revelado en los documentos D1-D6 no es mencionado en la descripción, ni estos documentos se encuentran identificados allí.

PRP/WPC11214/ID-000374

USO DE NUEVOS ÉSTERES DE ETONOGESTREL

CAMPO DE LA INVENCION

El objeto de la invención tiene que ver con el campo de la contracepción (masculina y femenina), terapia de reemplazo hormonal (masculino y femenino) (HRT) y tratamiento/prevención de desordenes ginecológicos.

ANTECEDENTES

Los métodos contraceptivos para hombres y mujeres son importantes para la salud reproductiva a nivel mundial.

Sin embargo, no hay métodos efectivos y eficientes de contracepción masculina disponibles hasta ahora,

La contracepción masculina busca suprimir la espermatogénesis por medio de la supresión de la hormona gonadotropina luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH). Esto resulta en una evacuación de la testosterona intratesticular y cesación de la espermatogénesis.

La administración de progestagen resulta de una dosis dependiente de la supresión de las gonadotropinas pituitarias y consecuentemente, una disminución de los niveles de testosterona y una inhibición reversible de la espermatogénesis. Un andrógeno exógeno se requiere para compensar los niveles de testosterona reducidos. De la misma manera, el HRT masculino puede llevarse a cabo, resultando en el reemplazo de testosterona por un andrógeno exógeno que es más seguro sobre la próstata que la testosterona endógena.

El uso de progestogenes junto con andrógenos para uso como contraceptivos masculinos y el HRT son conocidos (Guerin and Rollet (1988), Revista Internacional de Andrología 11, 187-199)

Sin embargo, el uso de ésteres específicos de etonogestrel para contracepción masculina y HRT no había sido sugerido.

En adición, el uso de progestógenos junto con estrógenos para uso en contracepción femenina y HRT son conocidos (M. Tausk, J. H. H. Thijssen, Tj. B. van wimersma

Greidanus, "Pharmakologie der Hormone", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986).

Los progestagenos son ampliamente usados para la contracepción femenina y en HRT femenina. En la contracepción, la combinación de contraceptivos orales de progestageno-estrógeno son los más ampliamente usados. La administración de tal combinación resulta en un número de efectos: bloquea la ovulación, interfiere con el desarrollo fásico del endometrio que disminuye la probabilidad de implantación exitosa, y causa que el moco cervical se convierta tan viscoso que esconde o inhibe la penetración de la esperma. La mayoría de las píldoras de solo progestageno (POP) buscan este último efecto mencionado solamente.

El HRT femenino ha buscado suplir el estrógeno endógeno para el tratamiento de complicaciones peri y postmenopausales (flujos calientes, sequedad de la vagina), y para prevenir los síntomas de la deficiencia de estrógeno a largo término. Lo último incluye osteoporosis, enfermedad de la arteria coronaria, incontinencia urogenital, y posiblemente también enfermedad de Alzheimer y cáncer colorectal. Un

inconveniente de la administración de estrógeno no opuesto en largo término es el incremento asociado en la proliferación del endometrio, lo que a su vez puede incrementar el riesgo de cáncer endometrial. Por esta razón, los progestágenos son coadministrados en regímenes a largo término, debido a su habilidad para reducir la actividad proliferativa del epitelio endometrial y para inducir la conversión secretoria.

Sin embargo, el uso de ésteres específicos de etonogestrel para contracepción femenina, HRT femenino y tratamiento/prevenición de desordenes ginecológicos no había sido sugerido.

El objeto de la invención describe ésteres de etonogestrel con una cadena de grasa de longitud C7-C15, preferiblemente C10-C12, que tiene un buen perfil farmacocinético y permite una administración de dosis única de progestógeno con una duración larga de acción.

El objeto de la invención suministra un contraceptivo masculino y femenino y/o un kit HRT que comprende una cantidad efectiva contraceptivamente y/o terapéuticamente de un éster de etonogestrel de larga actuación con una

longitud de cadena grasa de C7-C15, preferiblemente C10-C12.

Adicionalmente, el uso de estos ésteres para el tratamiento y la prevención de desordenes ginecológicos femeninos tales como endometriosis, menorragia, metrorragia, síndrome pre-menstrual y dismenorrea son también contemplados.

FIGURAS

Figura 1

Estructuras químicas de heptanoato de etonogestrel (enantato de etonogestrel), nonanoato de etonogestrel, decanoato de etonogestrel, undecanoato de etonogestrel, dodecanoato de etonogestrel, tridecanoato de etonogestrel, y pentadecanoato de etonogestrel.

Figura 2a

Efecto de una inyección intramuscular (IM) de etonogestrel, heptanoato de etonogestrel (enantato de etonogestrel), nonanoato de etonogestrel y undecanoato de

etonogestrel en sobre niveles de plasma de etonogestrel en conejos intactos machos. Medios y SEM de N=3.

Figura 2b

Efecto de una inyección intramuscular (IM) de heptanoato de etonogestrel (enantato de etonogestrel), nonanoato de etonogestrel, decanoato de etonogestrel, undecanoato de etonogestrel, dodecanoato de etonogestrel, tridecanoato de etonogestrel, sobre niveles de plasma de etonogestrel en conejos intactos machos. Medios y SEM de N=3.

Figura 3

Estructura química de undecanoato MENT, buciclato MENT, heptanoato de testosterona (enantato de testosterona) y undecanoato de testosterona.

Figura 4

Efectos dependientes del tiempo de una inyección s.c de 20 mg/kg de un decanoato de MENT (MENT-U), buciclato de MENT (MENT-B), heptanoato de testosterona (enantato de testosterona, TE) y un decanoato de testosterona (TU) en

conejos machos castrados sobre suero MENT o testosterona (T). Los resultados son promedios de N=3.

Figura 5

Farmacocinética de enantato de testosterona, undecanoato de testosterona y buciclato de testosterona después de un IM inyectado en hombre hipogonadal macho con dosis indicadas sobre niveles de plasma de suero de testosterona. El rango normal del suero de testosterona es indicado con línea punteada. Los derivados de E. Nieschlag and H. M. Behre. Testosterone Therapy. In: *andrology, Male reproductive health and dysfunction.*, editado por E. Nieschlag and H. M. Behre, Berlin, Heidelberg and New York: Springer-Verlag, 1997, p. 297-309.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El objeto de la invención suministra un kit contraceptivo y/o de HRT que comprende una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un éster de etonogestrel de larga actuación que tiene una longitud de cadena de grasa de C7-C15, preferiblemente C10-C12.

En una modalidad, el kit comprende adicionalmente una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un éster de andrógeno, preferiblemente undecanoato de MENT.

En otra modalidad, el kit comprende adicionalmente una cantidad efectiva contraceptivamente y/o terapéuticamente de un estrógeno, tal como mestranol, etinilestradiol, sulfonato de etinilestradiol, estradiol, valerato de estradiol, estriol, succinato de estriol, quínestrol, estropipato, sulfato de estrona de sodio o sulfato aquilino de sodio.

El objeto de la invención contempla adicionalmente un uso de una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un éster de etonogestrel de actuación larga con una longitud de cadena de grasa de C7-C15, preferiblemente C10-C12, para la preparación de un medicamento para la contracepción y/o de HRT.

En una modalidad, el éster de etonogestrel es usado en conjunto con una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un éster de andrógeno de larga actuación para la preparación de un medicamento

para la contracepción masculina y/o el HRT masculino. El éster de andrógeno de larga actuación es preferiblemente undecanoato de de MENT.

En otra modalidad, el éster de etonogestrel es usado en conjunto con una cantidad efectiva contraceptivamente y/o terapéuticamente de un estrógeno para la preparación de un medicamento para la contracepción femenina y/o HRT femenino y/o para el tratamiento y/o la prevención de un desorden ginecológico femenino tal como la endometriosis, menorragia, meno-metrorragia-síndrome pre-menstrual y dismenorrea.

El objeto de la invención también involucra un método de administración que comprende contracepción y/o HRT a un sujeto de una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un éster de etonogestrel de larga actuación con una longitud de cadena grasa de C7-C15, preferiblemente C10-C12.

En una modalidad, una cantidad efectiva contraceptivamente y/o terapéuticamente de un éster de andrógeno de larga actuación, preferiblemente undecanoato

de MENT. Es administrado en conjunto con el éster de etonogestrel.

En otra modalidad, una cantidad efectiva contraceptiva y/o terapéuticamente de un estrógeno es administrado en conjunto con el éster de etonogestrel.

El objeto de la invención suministra adicionalmente un método para tratar y/o prevenir un desorden ginecológico femenino que comprende administrar a un sujeto femenino una cantidad terapéuticamente efectiva de un éster de etonogestrel de larga actuación con una longitud de cadena grasa de C7-C15, preferiblemente C10-C12, efectiva para tratar y/o prevenir el desorden.

En los aspectos anteriores de la invención objeto, la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de undecanoato de MENT es 50 a 400 mg y la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel es 25 a 200 mg.

En una modalidad preferida, la cantidad efectiva contraceptiva y/o terapéuticamente de undecanoato de MENT es 50 a 200 mg y la cantidad contraceptiva y/o

terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel es de 50 a 100 mg.

En una modalidad específicamente preferida, la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de undecanoato de MENT es 100 mg y la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel es 50 mg.

Los ésteres de progestogeno y testosterona pueden ser preparados disolviéndolos en una cantidad adecuada de un medio aceitoso, tal como aceite de araquí, ácido oleico, aceite de castor, undecanoato de etilo, aceite de almendra, aceite de césame, aceite de coco, aceite de olivas, aceite de grano de soya, ésteres de propilen glicol tri-glicerisados (purificados), oleato de etilo y similares, incluyendo mezclas de aceites. La cantidad de ésteres que pueden ser disueltos difiere del medio escogido, pero generalmente estarán dentro del rango entre 100 a 400 mg. El aceite preferido es el aceite de araquís o el undecanoato de etilo.

Aditivos comunes a los fluidos para inyección pueden ser agregados a la solución si se desea. Aditivos adecuados

son conocidos por aquellos versados en la técnica. Los aditivos posibles incluyen líquidos que sirven para disminuir la viscosidad de la formulación, por ejemplo, alcohol de benzilo, benzoato de benzilo, propionato de benzilo, oleato de etilo o undecanoato de etilo.

Los compuestos de la invención objeto pueden principalmente ser administrados por medio de vías adecuadas disponibles por aquellos versados en la técnica.

En el caso de administración oral, una unidad de dosificación sólida tal como una tableta o una cápsula se puede tener en cuenta. Los compuestos de la invención pueden ser formulados con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como se describió en la referencia estándar, Gennaro et al, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, (edición 20, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, ver especialmente parte 5: (Fabricación Farmacéutica). Los compuestos de la invención y el portador farmacéuticamente aceptable pueden ser comprimidos en unidades de dosificación sólidas, tal como píldoras, tabletas, o ser procesadas en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente

adecuados los compuestos también pueden ser aplicados como una preparación de inyección en la forma de una solución, suspensión, emulsión, o rociado, por ejemplo un rociado nasal. Para hacer las unidades de dosificación, por ejemplo tabletas, el uso de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglomerantes poliméricos, lubricantes, promotores de flujo, deslizantes y similares son contemplados. En general cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos puede ser usado. Los compuestos de la invención pueden también estar incluidos en un implante, un anillo vaginal, un parche, un gel, y similares.

Los portadores adecuados con los cuales las composiciones pueden ser administradas incluyen la lactosa, el almidón, los derivados de celulosa y similares, o mezclas de ellos usados en cantidades adecuadas.

La dosis de y regimenes de administración de los compuesto de la invención, o una composición farmacéutica de los mismos, que va a ser administrada dependerá del efecto terapéutico que quiera ser logrado y variará con respecto de la ruta de administración, y la edad y

condición del sujeto individual a quién se le va a administrar el medicamento, y/o el régimen contraceptivo o HRT particular en el cual es usado. Cantidades de dosificación típicas son 0,001 -5 mg por kilogramo del peso del cuerpo.

La presente invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos que de ninguna manera tienen el propósito de limitar el alcance de la invención según se reclama.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1-Cinética de ésteres de etonogestrel C7, C9, C10, C11, C12 y C13 en conejos

Los siguientes ésteres de etonogestrel fueron preparados y ensayados en conejos:

- heptanoato de etonogestrel
- nonanoato de etonogestrel
- decanoato de etonogestrel
- undecanoato de etonogestrel
- dodecanoato de etonogestrel

- tridecanoato de etonogestrel

Pentadecanoato de etonogestrel también fue preparado.

La figura 1 muestra la estructura química de estos compuestos.

Como referencia, etonogestrel también fue incluido.

Preparación de los ésteres de etonogestrel

La metodología general para la preparación de ésteres de alcoholes puede encontrarse en por ejemplo Greene, T. W. et al, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, NY, 1999 (tercera edición). La preparación de ésteres de alcoholes terciarios (como el etonogestrel) puede llevarse a cabo por diferentes técnicas, por ejemplo:

1) alcohol terciario, ácido carboxílico, anhídrido de ácido trifluoroacético, DE 1013284 (1956); 2) alcohol terciario, fluoruro ácido, piridina, Watson, T. G. et al, Steroids 41, 255 (1983); 3) alcohol terciario, cloruro ácido TIOEt, Shafiee, A. et al, Steroids 41, 349 (1983),

4) alcohol terciario, anhídrido de ácido carboxílico, TsOH, benceno, Johnson, A. L., Steroids, 20, 263 (1972); y 5) alcohol terciario, anhídrido de ácido carboxílico, DMAP, CH₂Cl₂, Shafiee, A. et al, Steroids 41, 349 (1983).

Preparación de (17 α)-13-etil-11-metileno-17-[[(1-oxononil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-ona (nonanoato de etonogestrel)

a) Una solución de ácido nonanoico (1,95 g) en tolueno seco (8 ml) fue enfriado a 0°C y tratado con anhídrido de ácido trifluoroacético (2,6 g). Después de 30 minutos de agitación, se agregó (17 α)-13-etil-17-hidroxi-11-metileno-18, 19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-ona (etonogestrel, 2,0 g) en tolueno seco (15 ml) y la mezcla de reacción fue agitada durante 17 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue lavada con agua, una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio, agua, y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (tolueno/acetato de etilo 95:5) El producto (2,08 g) fue disuelto en acetato de etilo (40 ml), enfriado

a 0°C, y agitado con hidróxido de sodio acuoso (1M, 13 ml) durante 2 h. La mezcla fue extraída con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con hidróxido de sodio acuoso en hielo frío (1M), agua y salmuera, secado y concentrado bajo presión reducida. La cromatografía de columna proporcionó (17 α)-13-etil-11-metileno-17-[[(1-oxononil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-ona (1,25 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, $J = 14.8, 9.5$ y 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 2.69- 2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.21 (m), 1.15 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). Masa medida $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.3358. Masa calculada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.3363.

De una manera análoga al procedimiento descrito anteriormente, heptanoato de etonogestrel, decanoato de etonogestrel, undecanoato de etonogestrel, dodecanoato de etonogestrel, tridecanoato de etonogestrel, y pentadecanoato de etonogestrel fueron preparados:

b) (17 α)-13-Etil-11-metileno-17-[[(1-oxoheptil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-ona (heptanoato de etonogestrel). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, $J = 14.8, 9.5$ y 6.3

Hz), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 2.68– 2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90–1.24 (m), 1.15 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). Masa medida $[M+H]^+$ 437.3027. Masa calculada $[M+H]^+$ 437.3050.

c). (17 α)-13-Etil-11-metileno-17-[[(1-oxodecil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-ona (decanoato de etonogestrel). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H) 5.08 (bs, 1H), 4.84 (bs 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 2.67– 2.18 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90–1.21 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). Masa medida $[M+H]^+$ 479.3508. Masa calculada $[M+H]^+$ 479.3519.

d) (17 α)-13-Etil-11-metileno-17-[[(1-oxoundecil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-ona (undecanoato de etonogestrel). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, $J = 14.8, 9.5$ y 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 2.68– 2.18 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90–1.21 (m), 1.06 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). Masa medida $[M+H]^+$ 493.3664. Masa calculada $[M+H]^+$ 493.3676.

e) (17 α)-13-Etil-11-metileno-17-[[(1-oxododecil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-ona (dodecanoato de

etonogestrel). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 2.65- 2.18 (m), 2.64 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). Masa medida $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507.3829. Masa calculada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507.3832.

f) (17 α)-13-Etil-11-metileno-17-[[(1-oxotridecil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-ona (tridecanoato de etonogestrel). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 2.65-2.18 (m), 2.64 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). Masa medida $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521.4007. Masa calculada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521.3989.

g) (17 α)-13-Etil-11-metileno-17-[[(1-oxopentadecil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-ona (pentadecanoato de etonogestrel). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 2.65- 2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). Masa medida $[\text{M}+\text{H}]^+$ 549.4278. Masa calculada $[\text{M}+\text{H}]^+$ 549.4302.

Estudios farmacocinéticos en el conejo

Para la determinación del perfil farmacocinético de los diferentes ésteres de etonogestrel después de aplicación parenteral, aplicación intramuscular en el modelo de conejo castrado se escogió en lugar de s. c. Brevemente, los conejos fueron inyectados una vez (día 1) con los ésteres de etonogestrel indicados en 20 mg/kg en aceite de araquís (con una concentración de 40 mg/ml). En los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 21, 28, 35, 49, 63, 77, 92, 106, 120 y 133 se recolectó sangre de la arteria de la oreja, en tubos que contenían EDTA. El plasma de EDTA fue preparado (1500 g, 15 minutos) y almacenado a -20°C . Con LC-MSMS la cantidad de compuesto pariente (etonogestrel) fue determinada en estas muestras. El límite inferior de este nuevo ensayo es 0,5 nmoles/l, desde 0-250 nmoles/l una curva lineal fue obtenida con un coeficiente de correlación de 0,9998.

Como se muestra en la figura 2a, el etonogestrel mismo resultó en niveles de picos muy altos (200 nmol/l), el cual declinó en 28 días a niveles de etonogestrel por debajo de 1 nmol/l. El heptanoato de etonogestrel también dio elevación a niveles de picos altos iniciales de

etonogestrel (120 nmol/l). El nonanoato de etonogestrel dio niveles de picos más bajos y extendió la duración con niveles de suero de etonogestrel por encima de 1 nmol/l. A medida que se comparó a otros dos ésteres en la figura 2a, el undecanoato de etonogestrel dio el balance más óptimo entre los niveles de pico iniciales (máximo de 13 nmol/l después de 8 días) y la duración de la acción (más de 92 días por encima de 1 nmol/l).

Como se muestra en la figura 2b, el decanoato de etonogestrel dio un nivel de pico inicial de 24 nmol/l después de 5 días mientras que el dodecanoato de etonogestrel dio un nivel de pico inicial de 9 nmol/l después de 8 días. Con el tridecanoato de etonogestrel, no hubo niveles iniciales de etonogestrel observados.

A partir de las figuras 2a, y 2b, se puede ver que los ésteres de etonogestrel preferidos son el decanoato de etonogestrel, el undecanoato de etonogestrel, y el dodecanoato de etonogestrel.

EJEMPLO-2-Cinética de dos ésteres MENT en conejos

El perfil farmacocinético de undecanoato de MENT y el buciclato de MENT fue comparado al enantato de testosterona y el undecanoato de testosterona. La figura 3 muestra las estructuras químicas de estos ésteres andrógenos.

El undecanoato de Ment fue preparado inicialmente según se describió en la WO 99/67271. El buciclato de MENT fue preparado como se describió en la WO 99/67270. El enantato y el undecanoato de testosterona fueron obtenidos comercialmente de Diosynth, Oss, Países Bajos.

Estudios farmacocinéticas en conejos

Para la determinación del perfil farmacocinético de los diferentes ésteres andrógenos después de aplicación s. c. el modelo de conejo castrado fue seleccionado como el modelo que es más similar a los humanos. Brevemente, los conejos fueron inyectados una vez (día 1) con ésteres de andrógeno indicados en 20 mg/kg en aceite de araquís (con

116
~~115~~

una concentración de 100 mg/ml). El día 2, 3, 4, 5, 8, 15, 22, 36, 44 y 58 se recolectaron muestras de sangre de la arteria del oído, en tubos que contenían EDTA. El plasma con EDTA fue preparado (1500 g, 15 min) y almacenado a -20°C. Con el LC-MSMS, la cantidad de compuesto pariente (testosterona o MENT) se determinó en estas muestras. El límite inferior de este nuevo ensayo es 2 nmol/l, desde 0 a 500 nmol/l una curva lineal fue obtenida con un coeficiente de correlación de 0,9998.

Como se muestra en la figura 4, tanto con undecanoato de MENT y buciclato de MENT un perfil farmacocinético de MENT liberado se encontró el cual es similar a aquel del compuesto referencia con undecanoato de testosterona con respecto a la testosterona liberada. El enantato de testosterona resultó en un pico alto de testosterona 2 días después de la inyección.

Así, en el conejo, con ambos ésteres de MENT no hubo elevación inicial de MENT observada por un lado y una liberación prolongada de MENT fue observada por el otro

lado, sugestiva para más comportamiento farmacocinético óptimo que el estándar corriente en enantato de testosterona.

En humanos, los farmacocinéticos óptimos fueron obtenidos con un decanoato de testosterona: liberación baja inicial y niveles estables de larga duración (figura 5). Ya que en los conejos el perfil farmacocinético de los dos ésteres MENT era muy similar a aquel del undecanoato de testosterona (figura 4), los farmacocinéticos óptimos tanto con ambos ésteres de MENT en humanos se esperaba.

EJEMPLO 3-Solubilidad y Viscosidad de undecanoato de MENT y undecanoato de etonogestrel en diversos disolventes.

Para determinar la solubilidad y la viscosidad de undecanoato de MENT y undecanoato de etonogestrel, cuatro diferentes disolventes fueron usados:

- undecanoato de etilo

- undecanoato de etilo + 50% de benzoato de benzilo
- aceite de araquís
- aceite de araquís + 50% de benzoato de benzilo.

Usando estos disolventes, las siguientes soluciones fueron preparadas:

- 100 mg/ml de undecanoato de etonogestrel en los diferentes disolventes.
- 50 mg/ml de undecanoato de etonogestrel en los diferentes disolventes
- 200 mg/ml de undecanoato de MENT en los diferentes disolventes
- 100 mg/ml de undecanoato de MENT en los diferentes disolventes
- 50 mg/ml de undecanoato de etonogestrel + 100 mg/ml de undecanoato de MENT en los diferentes disolventes.

Los dos disolventes combinados fueron preparados por la adición de 50 gramos de undecanoato de etilo o aceite de araquís a 50 gramos de benzoato de benzilo. El undecanoato de etilo + 50% de benzoato de benzilo en solución fueron filtrados sobre un filtro Durapore de 0,22 μm para obtener una solución clara sin color. El aceite de araquís + 50% de benzoato de benzilo en solución no fue filtrado.

La solubilidad de los compuestos en los disolventes fue determinada visualmente. La viscosidad fue determinada usando un modelo Brookfield DV-III. La densidad de las soluciones fue determinada usando un medidor de densidad Mettler Toledo DA-100M.

Tabla 1: Apariencia, viscosidad y densidad de los disolventes.

Disolvente	Apariencia	Viscosidad	Densidad
Undecanoato de etilo	Solución clara sin color	2,6	0,861
Undecanoato de etilo + 50% de benzoato de benzil	Solución clara sin color	3,9	0,975

Aceite de araquis	Solución amarillosa clara	64,1	0,913
Aceite araquis + 50% de benzoato de benzilo	Solución amarillosa clara	22,9	1,007
Benzoato de benzilo	Solución amarillosa clara	8,5	1,117

El undecanoato de etilo, undecanoato de etilo + 50% de benzoato de benzilo y aceite de araquis + 50% de benzoato de benzilo no requirieron ser calentadas. Para disolver 200 mg/ml de undecanoato de MENT en aceite de araquis, se calentó a aproximadamente 50°C necesariamente.

Las concentraciones ensayadas fueron de 100 mg/ml de undecanoato de etonogestrel, 200 mg/ml de undecanoato de MENT y 50 mg/ml de undecanoato de etonogestrel+ 100 mg/ml de undecanoato de MENT en los diferentes disolventes. Los resultados se resumen en la tabla 2.

Tabla 2: Apariencia, viscosidad y densidad de las soluciones finales



Disolvente	Undecanoato de etonogestrel (mg/ml)	Undecanoato de MENT (mg/ml)	Apariencia	Viscosidad (cps)	Densidad (g/ml)
Undecanoato de etilo	50	-	Solución clara sin color	3,2	0,870
	-	100	Solución clara sin color	4,0	0,879
	50	100	Solución clara sin color	4,4	0,886
Undecanoato de etilo + 50% de benzoato de benzilo	50	-	Solución clara sin color	4,7	0,978
	-	100	Solución clara sin color	6,1	0,979
	50	100	Solución clara sin color	7,0	0,979
Aceite de araquis	50	-	Solución amarillosa clara	76,6	0,919
	-	100	Solución amarillosa clara	97,2	0,924
	50	100	Solución amarillosa clara	99,7	0,935
Aceite de araquis + 50% de benzoato de benzilo	50	-	Solución amarillosa clara	28,1	1,006
	-	100	Solución amarillosa clara	35,0	1,009
	50	100	Solución amarillosa clara	39,1	1,008

La combinación de undecanoato de etonogestrel y undecanoato de MENT fue disuelta visualmente a una concentración deseada de 50 mg/ml de undecanoato de etonogestrel y 100 mg/ml de undecanoato de MENT en todos los cuatro disolventes ensayados. Ambos el undecanoato de etonogestrel y el undecanoato de MENT pudieron ser disueltos en dos tiempos la concentración deseada en todos los cuatro disolventes ensayados. No hubo ni ocurrió precipitación a temperatura ambiente cuando 50 mg/ml de undecanoato de etonogestrel y 100 mg/ml de undecanoato de MENT fueron disueltos en todos los cuatro disolventes.

La viscosidad de undecanoato del etilo y undecanoato de etilo + 50% de benzoato de benzilo fue significativamente inferior a la viscosidad del aceite de araquis y el aceite de araquis + 50% de benzoato de benzilo. La viscosidad de la formulación deseada 50 mg/ml de undecanoato de etonogestrel + 100 mg/ml de undecanoato de MENT en los cuatro diferentes disolventes fue la más baja (4 cps) para la solución de undecanoato de etilo, seguido

por el undecanoato de etilo + 50% de benzoato de benzilo (7 cps) y el aceite de araquís + 50% de benzoato de benzilo (39 cps). La viscosidad de la solución de aceite de araquís fue significativamente mayor que la viscosidad de las otras soluciones (100 cps).

EJEMPLO 4-Acción farmacológica de los ésteres de etonogestrel en el macho

La acción farmacológica de los ésteres de etonogestrel en el macho fueron evaluados por la actividad supresora de testosterona endógena en el conejo según se describió en Wu, F.C., Balasubramanian, R., Mulders, T.M. and Coelingh-Bennink H.J., *Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis, and lipid metabolism. J. Clin. Endocrinol. Metab* 84 (1): 112-122, 1999. brevemente, el efecto de una inyección sc/im de diferentes ésteres de etonogestrel en suero de

testosterona en el día 7 de los conejos machos maduros sería monitoreado.

EJEMPLO 5-Acción farmacológica de los ésteres de etonogestrel en hembras.

La acción farmacológica de los ésteres de etonogestrel en hembras fue ensayada en el ensayo Clauberg clásico. Brevemente, conejos hembras inmaduras, cebado con oestradiol durante 8 días, fueron tratados una vez sc/im con los diferentes ésteres de etonogestrel (día 8 por la tarde). La autopsia se llevó a cabo en la tarde del día 13 y la actividad progestagénica es evaluada en secciones del útero de acuerdo con McPhail et al., *The assay of progestin. J. of Physiology, 1934, 83:145-156.*

REIVINDICACIONES

1. Un kit contraceptivo y/o HRT que comprende una cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de un éster de etonogestrel de larga actuación con una longitud de cadena de grasas de C7-C15.
2. Un kit de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el éster de etonogestrel es undecanoato de etonogestrel y/o decanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel.
3. Un kit de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 que comprende adicionalmente una cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de un éster andrógeno.

126
125

4. Un kit de acuerdo con la reivindicación 3 en donde el éster andrógeno es un decanoato de MENT.

5. Un kit de acuerdo con la reivindicación 4 en donde la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del undecanoato de MENT es 50-400 mg y la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del éster de etonogestrel es 25-200 mg.

6. Un kit de acuerdo con la reivindicación 5 en donde

La cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del undecanoato de MENT 50-200 mg y la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del éster de etonogestrel es 50-100 mg.

7. Un kit de acuerdo con la reivindicación 6 en donde la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de undecanoato de MENT 100 mg y la cantidad contraceptiva i/o

terapéuticamente efectiva del éster de etonogestrel es 50 mg.

8. Un kit de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 que comprende adicionalmente una cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de un estrógeno.

9. Un uso de una cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de un éster de etonogestrel de larga actuación con una longitud de cadena grasa de C7-C15 para la preparación de un medicamento para la contracepción y/o HRT.

10. Un uso de acuerdo con la reivindicación 9 en donde el éster es undecanoato de etonogestrel y/o decanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel.

11. Un uso de una cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de un éster de etonogestrel de larga actuación con una longitud de cadena grasa de C7-C15 en conjunto con una cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de un éster de andrógeno de larga actuación para la preparación de un medicamento para la contracepción en machos y/o HRT en machos.

12. Un uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde el éster de etonogestrel es undecanoato de etonogestrel y/o decanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel y el éster de andrógeno es undecanoato de MENT.

13. Un uso de acuerdo con la reivindicación 12 en donde la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del undecanoato de MENT 50-400 mg y la cantidad contraceptiva y/o

terapéuticamente efectiva del éster de etonogestrel es 25-200 mg.

14. Un uso de acuerdo con la reivindicación 13 en donde la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del undecanoato de MENT es 50-200 mg y la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del éster de etonogestrel es 50-100 mg.

15. Un uso de acuerdo con la reivindicación 14 en donde la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del undecanoato de MENT es 100 mg y la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del éster de etonogestrel es 50 mg.

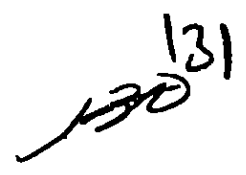
16. Un uso de una cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de un éster de etonogestrel de larga actuación con una longitud de cadena grasa de C7-C15 en conjunto con una cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente

efectiva de un estrógeno para la preparación de un medicamento para la contracepción de hembras y/o el HRT de hembras.

17. Un uso de acuerdo con la reivindicación 16 en donde el éster de etonogestrel es undecanoato de etonogestrel y/o decanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel.

18. Un método de contracepción y/o HRT que comprende administrar a un sujeto una cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de un éster de etonogestrel de larga actuación que tiene una longitud de cadena grasa de C7-C15.

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 18 en donde el éster es undecanoato de etonogestrel y/o decanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel.

131


20. Un método de acuerdo con la reivindicación 18 en donde una cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de un éster de andrógeno de larga actuación es administrado en conjunto con el éster de etonogestrel.

21. Un método de acuerdo con la reivindicación 20 en donde el éster de etonogestrel es undecanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel y el éster de andrógeno es undecanoato de MENT.

22. Un método de acuerdo con la reivindicación 21 en donde la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del undecanoato de MENT 50-400 mg y la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del éster de etonogestrel es 25-200 mg.

23. Un método de acuerdo con la reivindicación 22 en donde la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del undecanoato de MENT 50-200 mg y la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del éster de etonogestrel es 50-100 mg.

24. Un método de acuerdo con la reivindicación 23 en donde la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de undecanoato de MENT es 100 mg y la cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva del éster de etonogestrel es 50 mg.

25. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 19 en donde una cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de un estrógeno es administrada en conjunto con el éster de etonogestrel.

26. Un uso de una cantidad contraceptiva y/o terapéuticamente efectiva de un éster de

etonogestrel de larga actuación que tiene una longitud de cadena grasa de C7-C15 de preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un desorden ginecológico femenino.

27. Un uso de acuerdo con la reivindicación 26 en donde el éster de etonogestrel es undecanoato de etonogestrel y/o decanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel.

28. Un uso de acuerdo con la reivindicación 26 o 27 en donde el desorden ginecológico femenino se selecciona del grupo que consiste de endometriosis, menorragia, meno-metrorragia, síndrome pre-menstrual y dismenorrea.

29. Un método para tratar y/o prevenir un desorden ginecológico femenino comprende administrar a un sujeto femenino una cantidad terapéuticamente efectiva de un éster de etonogestrel de larga

actuación que tiene una longitud de cadena grasa de C7-C15 efectiva para tratar y/o prevenir el desorden.

30. Un método de acuerdo con la reivindicación 29 en donde el éster de etonogestrel es undecanoato de etonogestrel y/o decanoato de etonogestrel y/o doecanoato de etonogestrel.

31. Un método de acuerdo con la reivindicación 29 o 30 en donde el desorden ginecológico femenino se selecciona del grupo que consiste de endometriosis, menotragia, meno-metrorragia, síndrome pre-menstrual y dismenorrea.

Figura 1

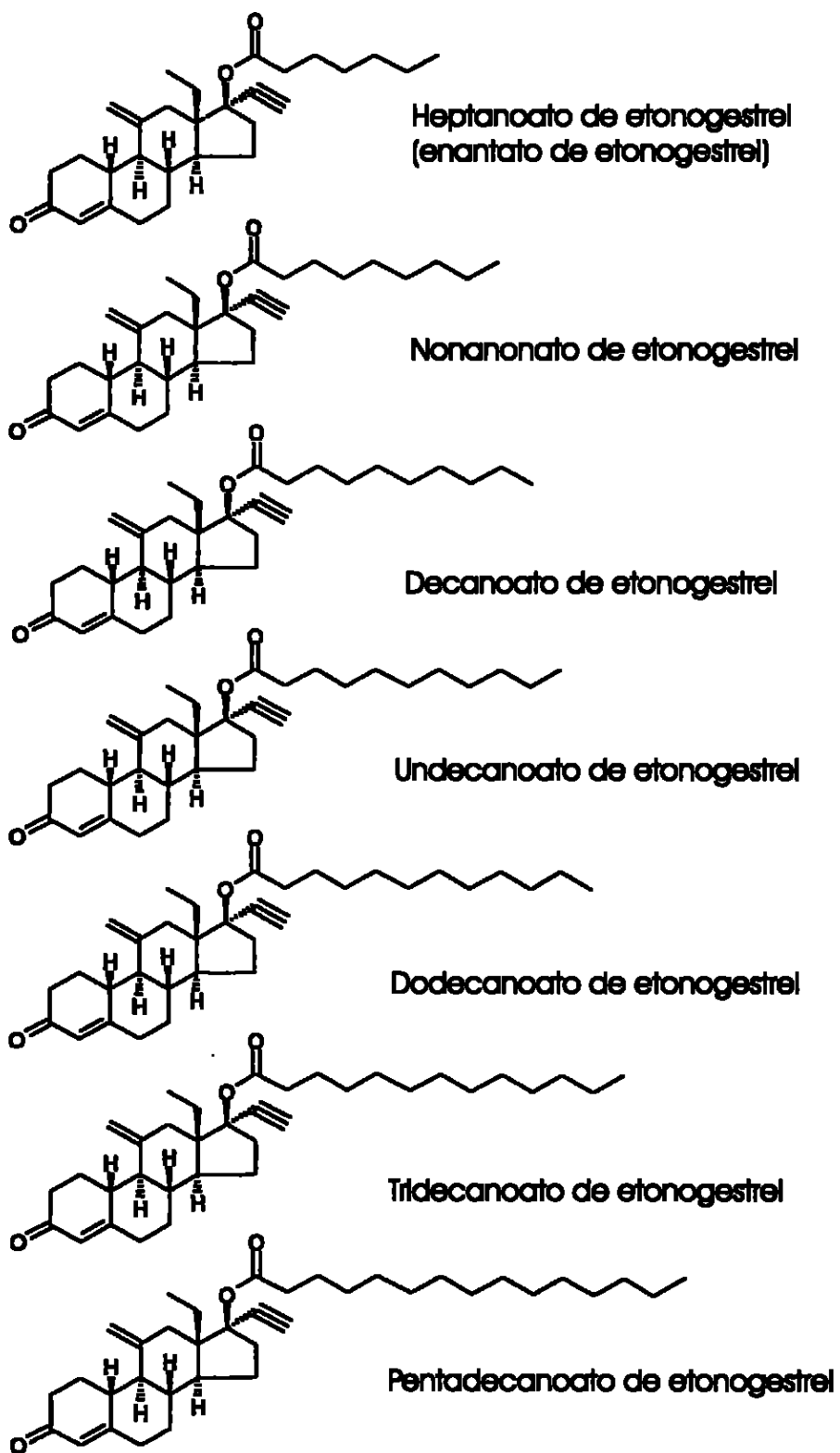


Figura 2a

136
30

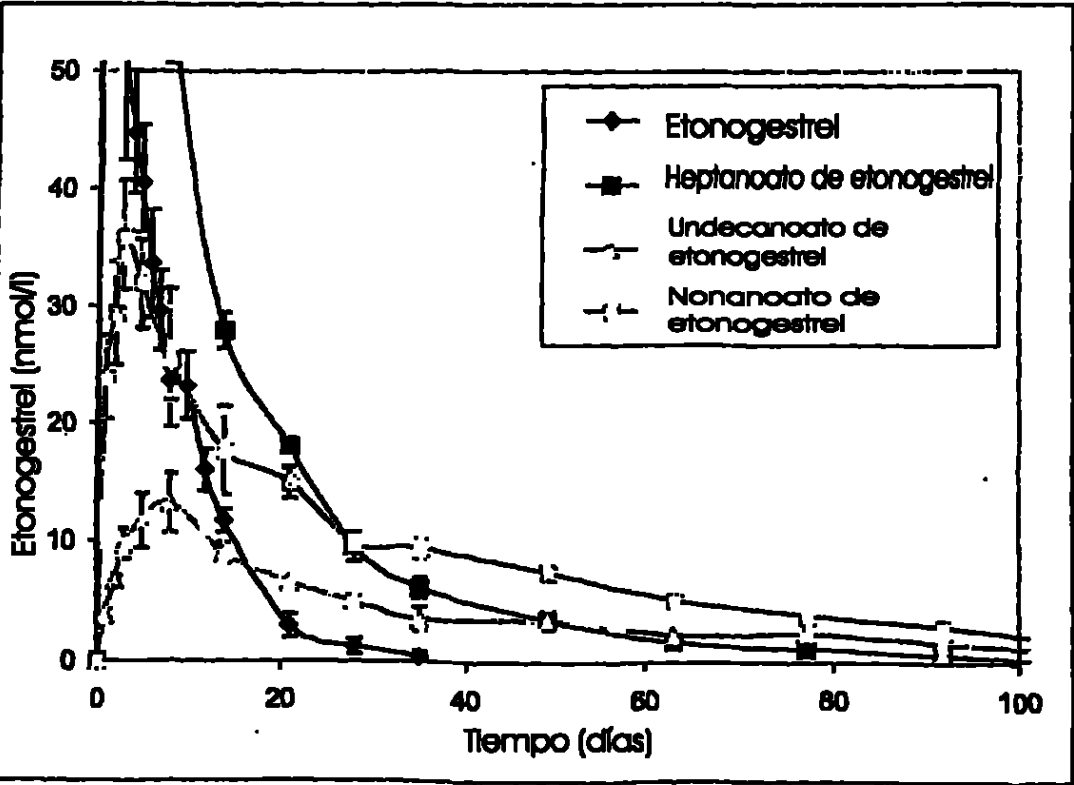
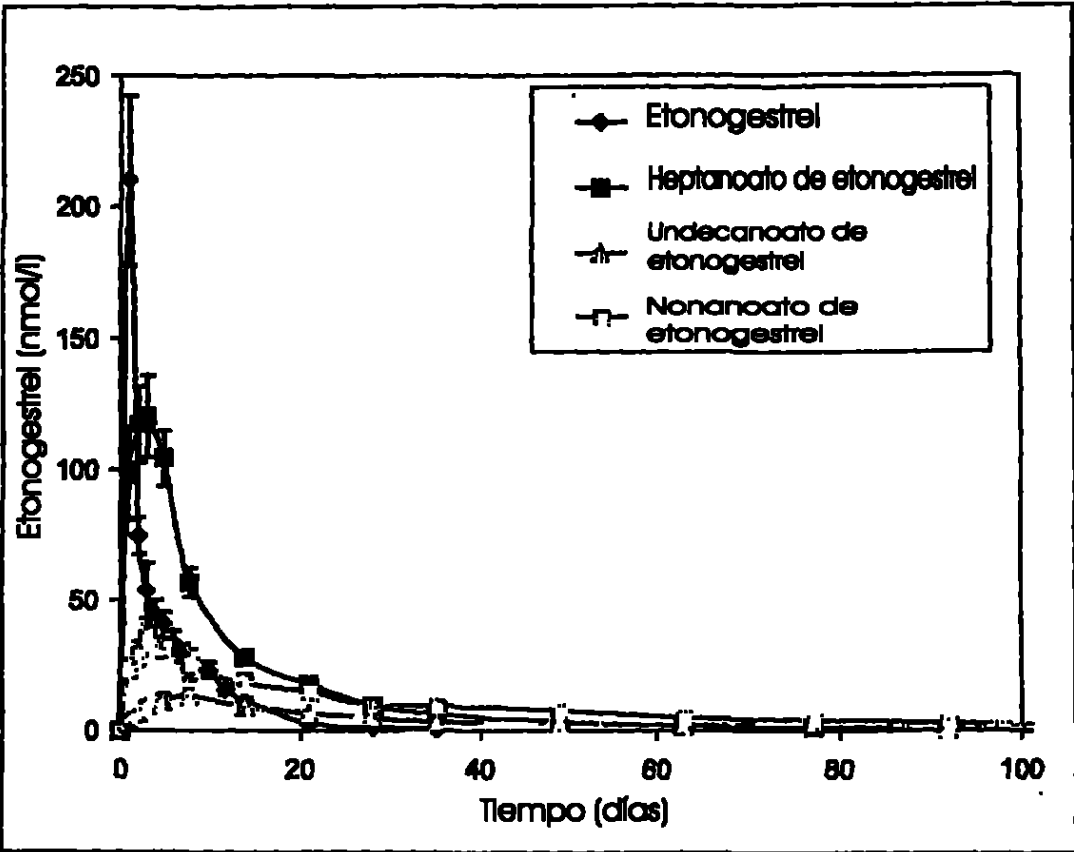
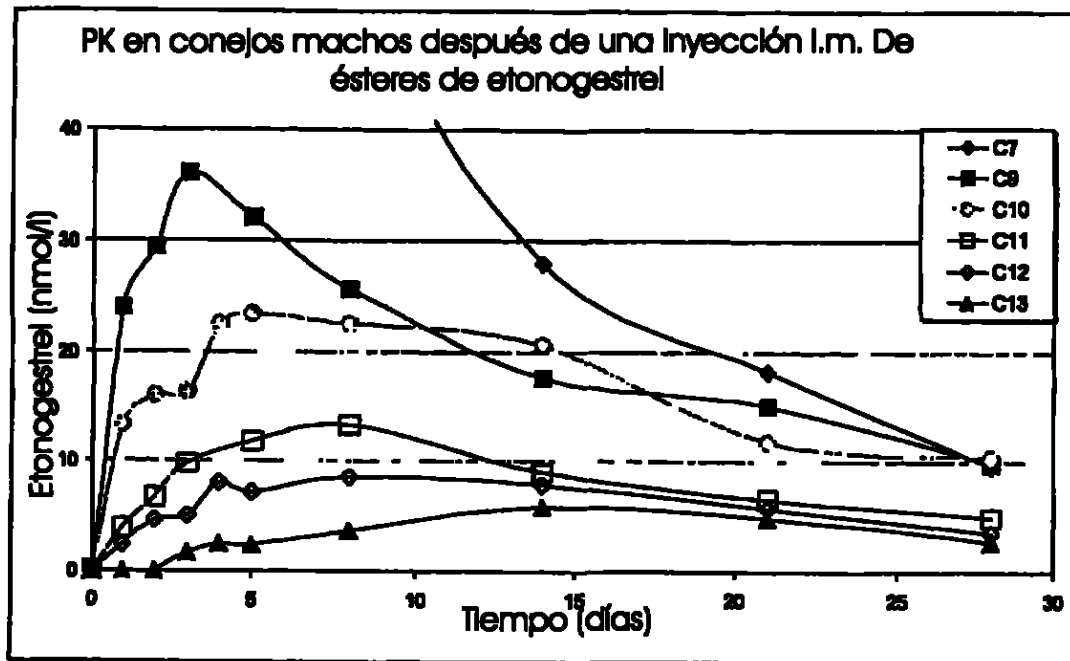


Figura 2b



C7: Heptanoato de etonogestrel
 C9: nonanoato de etonogestrel
 C10: decanoato de etonogestrel
 C11: undecanoato de etonogestrel
 C12: dodecanoato de etonogestrel
 C13: tridecanoato de etonogestrel

Figura 3

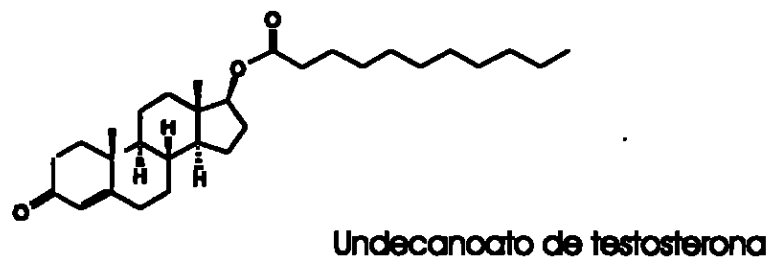
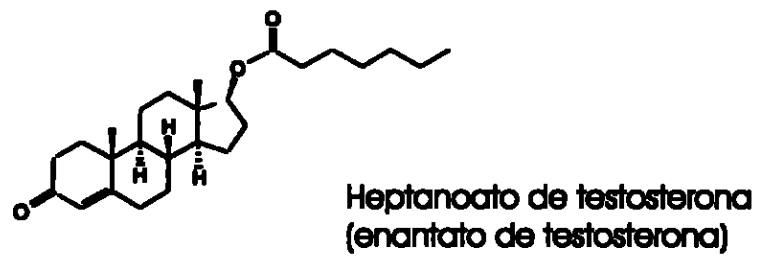
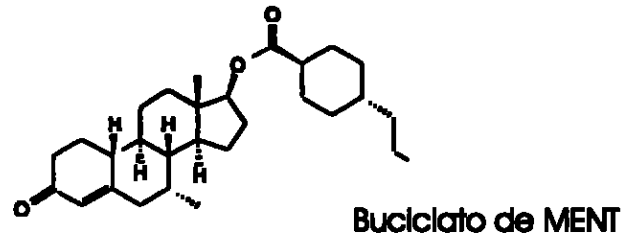
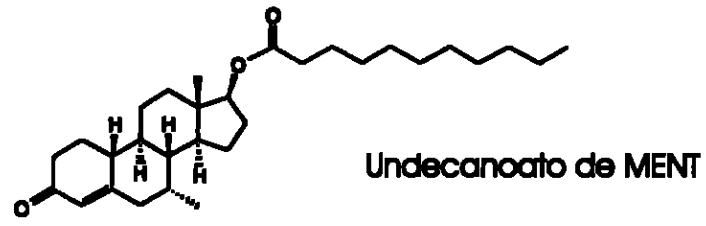


Figura 4

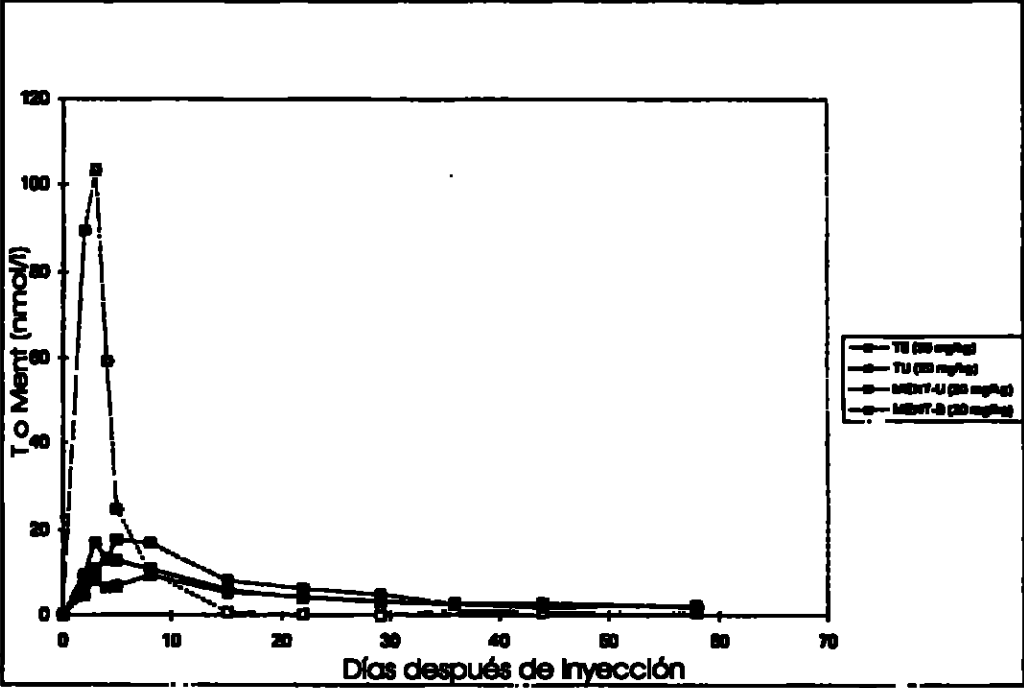
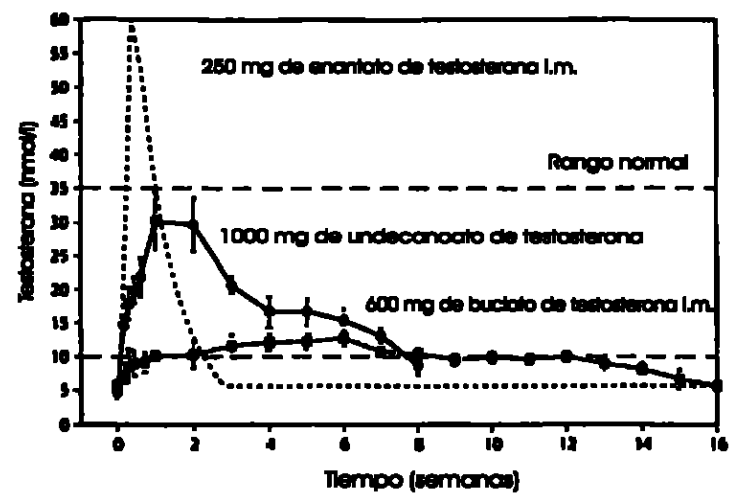


Figura 5



141
770

NIT : 800174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 84128951 00000000

Folios: 148

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 94,419

Fecha (IMP): 2004-12-27 17:04:30

FECHA : DICIEMBRE 6 DE 2004

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758698	06/12/2004	31,285,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	422,000.

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

colo 11214-841-025-4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación 04128951 00000000 Folios: 140
 Fecha (AMD) 2004-12-27 17:04:38
 Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
 Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 o fotografica 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 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		
Fecha		

2020
Bogotá D C

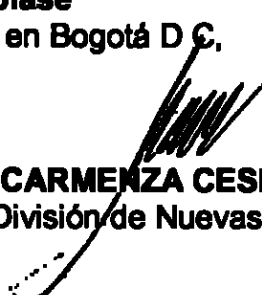
Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
AKZO NOBEL N.V.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-128951
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/050188
	Fecha límite inicio fase nacional	2004-12-30
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1896
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

19 1 ENE 2005


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones (