



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-129359

54. TITULO

INYECCION CONTRACEPTIVA AUTOADMINISTRADA DE SOLUCION ACEITOSA

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.
52



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

Radicación: 041234567890000000
Fecha (WEB): 2004-12-28 16:07:39
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 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
APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: **clientes@camyp.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

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP03/50192**

Fecha: **23 de Mayo de 2003**

Publicación Internacional No. **WO 03/101539 A1**

Fecha: **11 de Diciembre de 2003**

6

Título (54)

INYECCIÓN CONTRACEPTIVA AUTOADMINISTRADA DE SOLUCIÓN ACEITOSA

7

Clasificación Internacional (51) **A61P 15/00**

A61K 45/06

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

30 de Mayo de 2002

(31) Número de Solicitud

02077126.7

9

Comprobante de pago No.: 04 - 94.421

Fecha: 6 de Diciembre de 2004

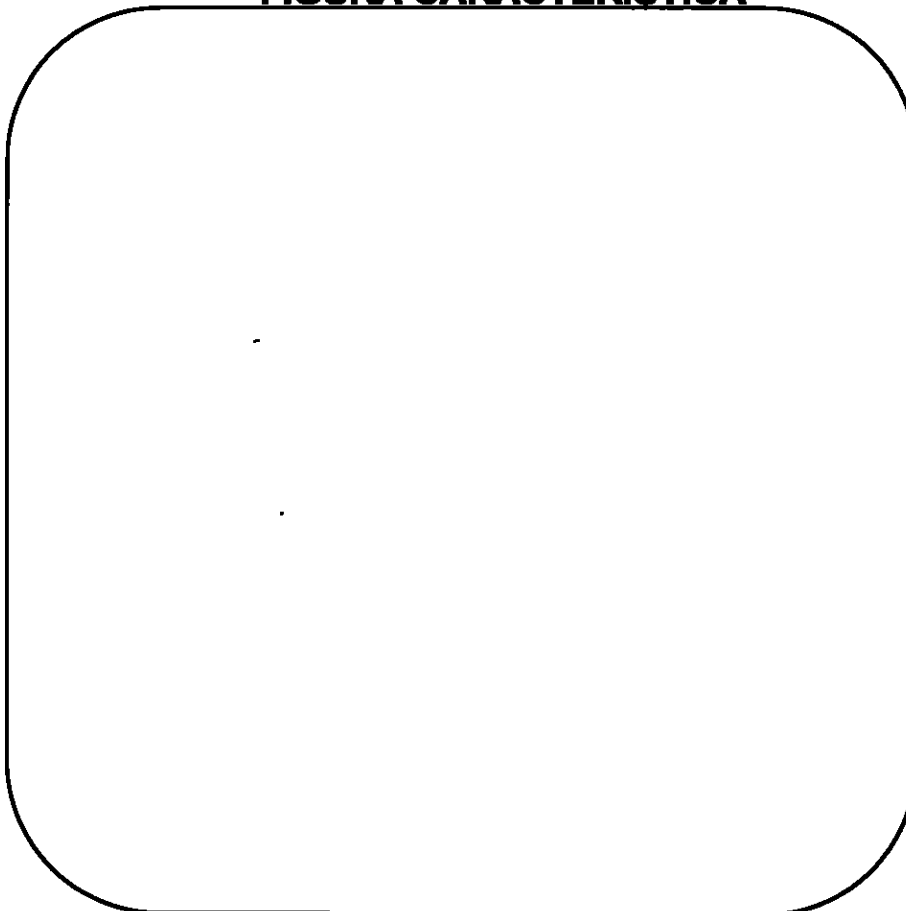
10

An xos:

- ☒ 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,

N MBRE:

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 (s)

AKZO NOBEL N.V.

of/domiciliado (s) 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 suplente, 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, desistirse, 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 or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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 I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially before administrative, administrative contentious and judicial ones, 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 Day of August 1998

F.G.M. Hermans

In/en Director Patents Pharma

Signature

E.H. Reerink

Deputy Director
Legal Affairs

AKZO NOBEL N.V.

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-179 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

TRADUCCION No. 18.11/98
MARIA ELVIRA MAS FLO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2579 Min. Justicia

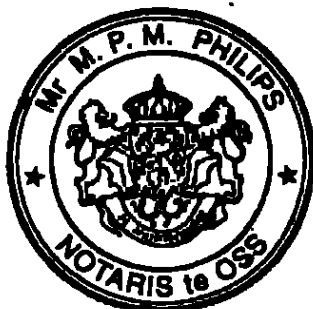
LEGALIZACION

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 darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

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

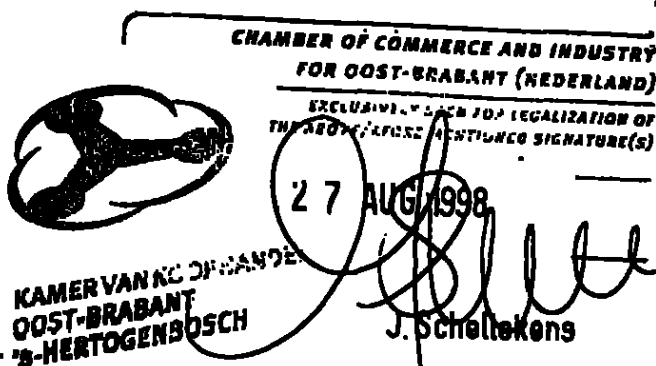
Seen for legalization of the signatures of Mr. F.G.M. Hermans and Mr. E.H. Reerink by me, Mr. Martinus Petrus Maria Philips, notary public at Oss, the Netherlands, on this 26th day of August 1998.



[Handwritten signature]

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

15499



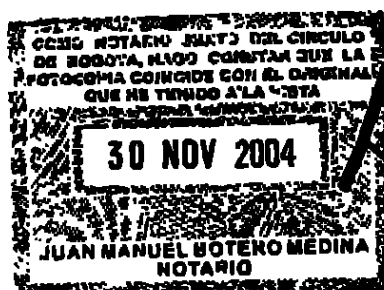
Gezien voor legalisatie van de handtekening van dhr/mw *[Signature]*

's-Gravenhage, 9 SEP 1998



De Minister van
Buitenlandse Zaken
voordeze,

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 COLOMBIA

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.

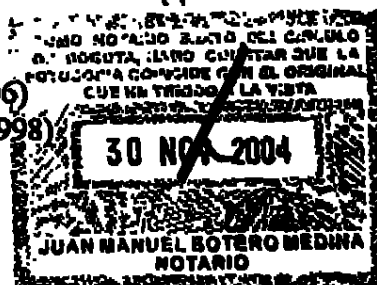
Que la Compañía **AKZO NOBEL N.V.** es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de los Países Bajos, cumple su objeto conforme a las mismas y se halla registrada en la Cámara de Comercio y Fábricas de Centraal Gelderland, Arnhem, bajo el número **09007809**;

Que los Señores **Franciscus Guillelmus 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

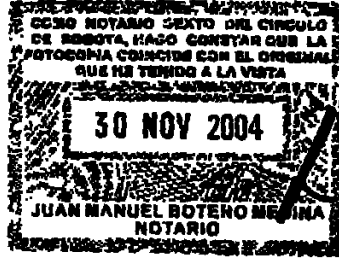
300803

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

30 NOV 2004 AM 11:56

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



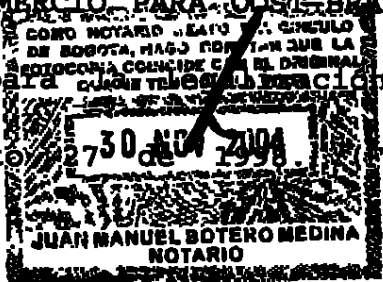
5

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, hoy 26 de agosto de 1998, para legalización de las firmas de F.G.M. Hermans y E.H. Reerink. (Firma ilegible).

(Legalización) CAMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO PARA OOST-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.

205. 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.

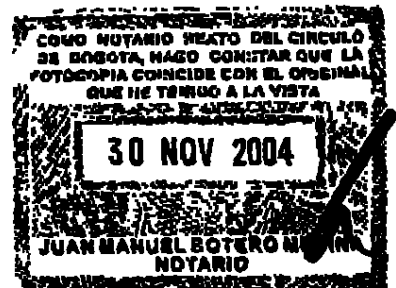
COLO 11214-801-001-3

Id. 6

Nov. 20/98

Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 18.11.98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEYTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS ANTERIOR(ES) FIRMAS FUE(RO)N POR *[Firma]* IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) *[Firma]* ES(SON) AUTENTICA(S) SANTA FE DE BOGOTA, 23 NOV. 1998



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

198457

Maria E. Martelo

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 NOV 24 PM 12:06

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/101539 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61P 15/00,
A61K 45/06, 31/569, 47/44

(21) International Application Number: PCT/EP03/50192

(22) International Filing Date: 23 May 2003 (23.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02077126.7 30 May 2002 (30.05.2002) HP

(71) Applicant (for all designated States except US): AKZO
NOBEL N.V. [NL/NL]; Velperweg 76, NL-5824 BM Am-
hem (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DE NIJS, Henk
[NL/NL]; N.V. ORGANON, P.O. BOX 20, NL-5340 BH
OSS (NL). VAN DER VOORT, Hendriks Adriaans
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).

(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, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, 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:

- 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

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: SELF-ADMINISTERED CONTRACEPTIVE INJECTION OF OILY SOLUTION

(57) Abstract: The subject invention provides a pharmaceutical formulation in the form of an oily solution for injection to a subject comprising a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting progestogen and a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting androgen dissolved in a pharmaceutically acceptable oily medium wherein the injection is administered by the subject itself with a needle-less device, a mini-needle device or a pre-filled subcutaneous syringe.

WO 03/101539 A1

6.8

SELF-ADMINISTERED CONTRACEPTIVE INJECTION OF OILY SOLUTION**FIELD OF THE INVENTION**

5

The subject invention concerns the field of (male and female) contraception and (male and female) hormone replacement therapy (HRT).

BACKGROUND

10

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.

20

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

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

25

Administration of progestagen results in a dose dependent suppression of pituitary gonadotrophins and consequently, a decrease in testosterone levels and a reversible 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 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 has not been suggested.

In addition, the use of progestogens together with estrogens for use in female contraception is known (M. Tausk, J.H.H. Thijssen, T.J.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

There are also no disclosures of a male or female contraceptive/HRT solution for self-injection which would result in high compliance levels. Compliance is probably the most important factor in contraceptive use; without good compliance even the best
30 contraceptives are without effect.

There is therefore a need for a male and female contraceptive which will have a high compliance rate in male and female subjects undergoing contraception.

High compliance depends on infrequent, painless administration without side effects and without local site reactions.

SUMMARY OF THE INVENTION

5 The subject invention provides a pharmaceutical formulation in the form of an oily solution for injection to a subject comprising a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting progestogen and a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting androgen dissolved in a
10 pharmaceutically acceptable oily medium wherein the injection is administered by the subject itself with a needle-less device, a mini-needle device or a pre-filled subcutaneous syringe and wherein the injectable volume of the solution is less than 1 milliliter.

15 The subject invention further contemplates a use of a long-acting progestogen and a long-acting androgen dissolved in a pharmaceutically acceptable oily medium for the manufacture of an injectable pharmaceutical formulation for male contraception wherein the injection is administered with a needle-less device, a mini-needle device or a pre-filled subcutaneous syringe and wherein the injectable volume of the solution
20 is less than 1 milliliter.

The subject invention also provides a male contraceptive kit for injection comprising a long-acting progestogen and a long-acting androgen dissolved in an oily medium wherein the injection is administered by the subject itself with a needle-less device, a
25 mini-needle device or a pre-filled subcutaneous syringe and wherein the injectable volume of the solution is less than 1 milliliter.

The subject invention further contemplates a method of male contraception comprising injecting a solution comprising a contraceptively and/or therapeutically-
30 effective amount of a long-acting progestogen and a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting androgen dissolved in an oily medium to a subject wherein the injection is administered by the subject itself with a needle-less device, a mini-needle device or a pre-filled subcutaneous syringe and wherein the injectable volume of the solution is less than 1 milliliter.

The subject invention also contemplates a pharmaceutical formulation in the form of an oily solution for injection to a subject comprising a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting progestogen and a contraceptively and/or therapeutically effective amount of an estrogen dissolved in a pharmaceutically acceptable oily medium wherein the injection is administered by the subject itself with a needle-less device, a mini-needle device or a pre-filled subcutaneous syringe.

FIGURES

10

Figure 1

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

15

Figure 2a

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.

20

Figure 2b

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.

25

Figure 3

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

30

Figure 4

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.
10 Nieschlag and H. M. Behre, Berlin, Heidelberg and New York:Springer-Verlag, 1997,
p. 297-309:

Figure 6: completeness of injection

- 15 Figure 7: pain scale

Figure 8: immediate pain scores

Figure 9: injection sensation scale

20

Figure 10: injection sensation

Figure 11: local site reactions after 2 hours

- 25 Figure 12: local site reactions after 24 hours

Figure 13: local site reactions after 5-7 days

Figure 14: subject preference

30

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The subject invention provides a pharmaceutical formulation in the form of an oily
solution for injection to a subject comprising a contraceptively and/or therapeutically

effective amount of a long-acting progestogen and a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting androgen dissolved in a pharmaceutically acceptable oily medium wherein the injection is administered by the subject itself with a needle-less device, a mini-needle device or a pre-filled subcutaneous syringe and wherein the injectable volume of the solution is less than 1 milliliter.

The subject invention further contemplates a use of a long-acting progestogen and a long-acting androgen dissolved in a pharmaceutically acceptable oily medium for the manufacture of an injectable pharmaceutical formulation for male contraception wherein the injection is administered with a needle-less device, a mini-needle device or a pre-filled subcutaneous syringe and wherein the injectable volume of the solution is less than 1 milliliter.

The subject invention also provides a male contraceptive kit for injection comprising a long-acting progestogen and a long-acting androgen dissolved in an oily medium wherein the injection is administered by the subject itself with a needle-less device, a mini-needle device or a pre-filled subcutaneous syringe and wherein the injectable volume of the solution is less than 1 milliliter.

The subject invention further contemplates a method of male contraception comprising injecting a solution comprising a contraceptively and/or therapeutically-effective amount of a long-acting progestogen and a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting androgen dissolved in an oily medium to a subject wherein the injection is administered by the subject itself with a needle-less device, a mini-needle device or a pre-filled subcutaneous syringe and wherein the injectable volume of the solution is less than 1 milliliter.

Similarly, a pharmaceutical formulation in the form of an oily solution for injection to a subject can be prepared comprising a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting progestogen and a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting estrogen dissolved in a pharmaceutically acceptable oily medium wherein the injection is administered by the subject itself with a needle-less device, a mini-needle device or a pre-filled

subcutaneous syringe and wherein the injectable volume of the solution is less than 1 milliliter.

In a preferred embodiment, the long acting progestogen is an ester with a fatty chain length of C7 to C15, preferably an ester of a progestogen selected from the group consisting of ethisterone, norethisterone (norethindrone), dimethisterone, norethynodrel, norgestrienone, lynestrenol, ethynodiol, (levo)norgestrel, desogestrel, gestodene, allylestrenol, etonogestrel and dienogest. In a specific embodiment, the progestogen is an ester of etonogestrel with a fatty chain length of C10 to C12.

10

In a preferred embodiment, the long-acting androgen is an ester with a fatty chain length of C6 to C12, preferably an ester of testosterone or an ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT). In a specific embodiment, the ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT) is MENT undecanoate.

15

In a preferred embodiment, it is contemplated that the long-acting progestogen is an ester of etonogestrel and the long-acting androgen is an ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT). In a most preferred embodiment, the ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT) is MENT undecanoate and the ester of etonogestrel is etonogestrel undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate.

20

It is contemplated that the injection takes place once per month or once per two months.

25

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-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.

30

In a preferred embodiment it is further contemplated that the oily medium is arachis oil or ethyl undecanoate.

In a further embodiment, 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 more specific 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 very specific 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.

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.

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

EXAMPLES

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

The following etonogestrel esters were prepared and tested in rabbits:

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

Etonogestrel pentadecanoate was also prepared.

Figure 1 shows the chemical structure of these compounds.

As a reference, etonogestrel was also included.

5

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)

10 can be accomplished by several techniques, for instance:

- 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).

15

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

- 20 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
- 25 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)
- 30 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.

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

10

b) (17α)-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.

15

c) (17α)-13-Ethyl-11-methylene-17-[[[(1-oxodecyl)oxy]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (etonogestrel decanoate). ¹H-NMR (CDCl₃): 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.

20

d) (17α)-13-Ethyl-11-methylene-17-[[[(1-oxoundecyl)oxy]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (etonogestrel undecanoate). 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), 2.68-2.18 (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.

25

e) (17α)-13-Ethyl-11-methylene-17-[[[(1-oxododecyl)oxy]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one (etonogestrel dodecanoate). ¹H-NMR (CDCl₃): 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),

30

0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Measured mass $[M+H]^+$ 507.3829. Calculated mass $[M+H]^+$ 507.3832.

5 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.

10 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.

15

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
20 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 arteries, in EDTA-containing tubes. EDTA plasma was prepared (1500g, 15 min) and stored at -20°C. With LC-MS/MS, the amount of parent compound (etonogestrel) was determined in these samples. The lower limit of this
25 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.

30 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.

10 EXAMPLE 2-Kinetics of two MENT esters in rabbits

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

Figure 3 shows the chemical structures of these androgen esters.

15

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

20 *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.

30

As shown in Figure 4, both with MENT-undecanoate and MENT-buciclate 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.

14

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:

- 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

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 μ m Durapore filter to obtain a clear colourless solution. The arachis oil + 50% benzyl benzoate solution was not
5 filtered.

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.

10

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

Ethyl undecanoate, ethyl undecanoate + 50% benzyl benzoate and arachis oil +
15 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.

The concentrations tested were 100 mg/ml etonogestrel undecanoate, 200 mg/ml
20 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

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
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
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
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

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.

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).

10 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.

20

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*.

16

EXAMPLE 6- Needle-less administration of arachis oil in human volunteers

Arachis oil was administered by a needle-less device and by needle and syringe to
5 compare six parameters:

(1) completeness of injection; (2) injection pain; (3) injection sensation; (4) local site reactions; (5) subject preference; and (6) systemic adverse effects.

Forty-eight (48) healthy men aged 18-70 were recruited for an open-label,
10 randomised, needle controlled trial. The men were divided into four groups:

Group 1: intramuscular injection with arachis oil and 10% benzyl alcohol with a needle and a syringe IM (1.5 inch, 20 gauge needle) – hereinafter called device A

15 Group 2: subcutaneous injection with arachis oil and 10% benzyl alcohol with a needle and a syringe S.C. (1.0 inch, 20 gauge needle) – hereinafter called device B

Group 3: intramuscular injection with arachis oil and 10% benzyl alcohol with the needle-less device Medi-Jector Needle Free System (MJ7) IM (100 lb. spring, 0.014
20 orifice (differential pressure) – hereinafter called device C

Group 4: subcutaneous injection with arachis oil and 10% benzyl alcohol with the needle-less device Medi-Jector Needle Free System (MJ7) S.C. (85 lb. spring, 0.011
25 orifice) – hereafter called device D

The men visited the clinic three times. During the first visit, the men were trained
how to self-inject in two injection sessions with two injections each separated by 2
hours. Each session was either with IM or S.C. needles or MediJector. The injections
were randomised to right or left and upper or lower thighs. The local site reaction
30 (pain, itching, redness, swelling, bruising and sensation) was evaluated immediately
after each injection and for two hours thereafter and a patient preference questionnaire
was filled-out.

During the second visit, 24 hours later, the local site reaction and any adverse experiences were evaluated. During the third visit, 5-7 days later, local site reactions and adverse experiences were again evaluated.

5 ***Completeness of Injection***

To assess the completeness of injection, the following penetration rating scale was used:

- (1)-all of the oil penetrated the skin; (2S)-slight wetness on the skin; (2)-most of the oil penetrated the skin; (3)-about half the oil penetrated the skin; (4)-very little of the oil penetrated the skin.

Figure 6 shows the results. Most complete injection was achieved with the IM needle and thereafter with the IM MediJector (device A and C respectively).

15 ***Injection Pain***

To assess pain, a pain scale was used (Figure 7). Figure 8 clearly shows that the least pain was experienced with the IM MediJector, and the most pain with the IM Needle.

Injection sensation

- 20 To assess injection sensation, a scale was used as presented in Figure 9. Figure 10 shows that both MediJector devices caused less injection sensation.

Local Site Reactions

To assess the local site reactions, the following 4-point evaluation scale was used:

- 25 0-no reaction; 1-mild reaction; 2-moderate reaction; 4-severe reaction

Figure 11 shows the local site reactions after 2 hours, Figure 12 after 24 hours and Figure 13 after 5-7 days.

30 ***Subject preference***

The patient preference questionnaire included the following questions:

Question 1-Overall I found the injections for device A,B,C,D

-very unpleasant; -somewhat unpleasant; -slightly unpleasant; -hardly unpleasant; -not at all unpleasant.

17

5 Question 2-How willing would you be to have a doctor give you an injection with device A,B,C,D

-very willing; -somewhat willing; -neutral; -somewhat unwilling; -very unwilling.

10 Question 3-How willing would you be to give yourself an injection with device A,B,C,D

-very willing; -somewhat willing; -neutral; -somewhat unwilling; -very unwilling.

15 Question 4-which device would you be most willing to use to give yourself injections at home?

-IM Needle and Syringe (Device A); -S.C. Needle and Syringe (Device B); -IM-MediJector (Device C); S.C. MediJector (Device D).

Figure 14 shows the results of the questionnaire.

Systemic Adverse Events

20 In total 7 adverse events were reported: 2 blisters and 5 crusts at injection site. The events were all mild and involved all four devices. The events were probably related to the oil.

Conclusions

25 The above trial shows that S.C. administration of oil has some percentage of wet injections.

30 IM and S.C. MediJectors were significantly less painful than needles. They were also considered more pleasant.

Even though MediJectors had a greater incidence of local site reactions (mild and clinically insignificant), subjects had a significant preference for the needle-free MediJector.

WO 03/101539

PCT/EP03/50192

In order to achieve a higher completeness of injection with IM MediJector, the spring force can be increased. Another possibility is the use of a mini-needle device.

CLAIMS

1. A pharmaceutical formulation in the form of an oily solution for injection
5 to a subject comprising a contraceptively and/or therapeutically effective
amount of a long-acting progestogen and a contraceptively and/or
therapeutically effective amount of a long-acting androgen dissolved in a
pharmaceutically acceptable oily medium wherein the injection is
10 administered by the subject itself with a needle-less device, a mini-needle
device or a pre-filled subcutaneous syringe and wherein the injectable
volume of the solution is less than 1 milliliter.
2. A formulation according to claim 1 wherein the long acting progestogen is
15 an ester with a fatty chain length of C7 to C15.
3. A formulation according to claim 2 wherein the long acting progestogen is
an ester of a progestogen selected from the group consisting of ethisterone,
norethisterone (norethindrone), dimethisterone, norethynodrel,
20 norgestrienone, lynestrenol, ethynodiol, (levo)norgestrel, desogestrel,
gestodene, allylestrenol, etonogestrel and dienogest.
4. A formulation according to claim 1 wherein the long-acting androgen is an
ester with a fatty chain length of C6 to C12.
5. A formulation according to claim 4 wherein the long-acting androgen is an
25 ester of testosterone or an ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone
(MENT).
6. A formulation according to claim 5 wherein the ester of 7-alpha-methyl-
30 19-nortestosterone (MENT) is MENT undecanoate.
7. A formulation according to claim 3 wherein the long-acting progestogen is
an ester of etonogestrel.

8. A formulation according to claim 7 wherein the ester of etonogestrel has a fatty chain length of C10 to C12.
9. A formulation according to claim 8 wherein the ester of etonogestrel is etonogestrel undecanoate.
10. A formulation according to claim 1 wherein the long-acting progestogen is an ester of etonogestrel and the long-acting androgen is an ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT).
11. A formulation according to claim 10 wherein the ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT) is MENT undecanoate and the ester of etonogestrel is etonogestrel undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate.
12. A formulation according to claim 1 wherein the injection takes place once per month.
13. A formulation according to claim 1 wherein the injection takes place once per two months.
14. A formulation according to claim 1 wherein the oily medium is arachis oil.
15. A formulation according to claim 1 wherein the oily medium consists of ethyl undecanoate.
16. A formulation according to claim 11 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.
17. A formulation according to claim 16 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.

19

- 5 18. A formulation according to claim 17 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.
- 10 19. A use of a long-acting progestogen and a long-acting androgen dissolved in a pharmaceutically acceptable oily medium for the manufacture of an injectable pharmaceutical formulation for male contraception wherein the injection is administered with a needle-less device, a mini-needle device or a pre-filled subcutaneous syringe and wherein the injectable volume of the solution is less than 1 milliliter.
- 15 20. A use according to claim 19 wherein the long acting progestogen is an ester with a fatty chain length of C7 to C15.
- 20 21. A use according to claim 20 wherein the long acting progestogen is an ester of a progestogen selected from the group consisting of ethisterone, norethisterone (norethindrone), dimethisterone, norethynodrel, norgestriehone, lynestrenol, ethynodiol, (levo)norgestrel, desogestrel, gestodene, allylestrenol, etonogestrel, and dienogest.
- 25 22. A use according to claim 19 wherein the long-acting androgen is an ester with a fatty chain length of C6 to C12.
- 30 23. A use according to claim 22 wherein the long-acting androgen is an ester of testosterone or an ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT).
24. A use according to claim 23 wherein the ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT) is MENT undecanoate.

25. A use according to claim 21 wherein the long-acting progestogen is an ester of etonogestrel.
26. A use according to claim 25 wherein the ester of etonogestrel has a fatty chain length of C10 to C12.
27. A use according to claim 26 wherein the ester of etonogestrel is etonogestrel undecanoate.
28. A use according to claim 19 wherein the long-acting progestogen is an ester of etonogestrel and the long-acting androgen is an ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT).
29. A use according to claim 28 wherein the ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT) is MENT undecanoate and the ester of etonogestrel is etonogestrel undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate.
30. A use according to claim 19 wherein the injection takes place once per month.
31. A use according to claim 19 wherein the injection takes place once per two months.
32. A use according to claim 19 wherein the oily medium is arachis oil.
33. A use according to claim 19 wherein the oily medium is ethyl undecanoate.
34. A use according to claim 19 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 undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate is 25-200 mg.

35. A use according to claim 34 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.
36. A use according to claim 35 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.
37. A male contraceptive kit for injection comprising a long-acting progestogen and a long-acting androgen dissolved in an oily medium wherein the injection is administered by the subject itself with a needleless device, a mini-needle device or a pre-filled subcutaneous syringe and wherein the injectable volume of the solution is less than 1 milliliter.
38. A kit according to claim 37 wherein the long acting progestogen is an ester with a fatty chain length of C7 to C15.
39. A kit according to claim 38 wherein the long acting progestogen is an ester of a progestogen selected from the group consisting of ethisterone, norethisterone (norethindrone), dimethisterone, norethynodrel, norgestrienone, lynestrenol, ethynodiol, (levo)norgestrel, desogestrel, gestodene, allylestrenol, etonogestrel and dienogest.
40. A kit according to claim 37 wherein the long-acting androgen is an ester with a fatty chain length of C6 to C12.
41. A kit according to claim 40 wherein the long-acting androgen is an ester of testosterone or an ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT).
42. A kit according to claim 41 wherein the ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT) is MENT undecanoate.

43. A kit according to claim 39 wherein the long-acting progestogen is an ester of etonogestrel.
- 5 44. A kit according to claim 43 wherein the ester of etonogestrel has a fatty chain length of C10 to C12.
45. A kit according to claim 44 wherein the ester of etonogestrel is etonogestrel undecanoate.
- 10 46. A kit according to claim 37 wherein the long-acting progestogen is an ester of etonogestrel and the long-acting androgen is an ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT).
- 15 47. A kit according to claim 43 wherein the ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT) is MENT undecanoate and the ester of etonogestrel is etonogestrel undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate.
- 20 48. A kit according to claim 37 wherein the injection takes place once per month.
49. A kit according to claim 37 wherein the injection takes place once per two months.
- 25 50. A kit according to claim 37 wherein the oily medium is arachis oil.
51. A kit according to claim 37 wherein the oily medium is ethyl undecanoate.
- 30 52. A kit according to claim 37 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 undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate is 25-200 mg.

21

53. A kit according to claim 52 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.
54. A kit according to claim 53 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.
55. A method of male contraception comprising injecting a solution comprising a contraceptively and/or therapeutically-effective amount of a long-acting progestogen and a contraceptively and/or therapeutically effective amount of a long-acting androgen dissolved in an oily medium to a subject wherein the injection is administered by the subject itself with a needle-less device, a mini-needle device or a pre-filled subcutaneous syringe and wherein the injectable volume of the solution is less than 1 milliliter.
56. A method according to claim 55 wherein the long acting progestogen is an ester with a fatty chain length of C7 to C15.
57. A method according to claim 56 wherein the long acting progestogen is an ester selected from the group consisting of ethisterone, norethisterone (norethindrone), dimethisterone, norethynodrel, norgestrienone, lynestrenol, ethynodiol, (levo)norgestrel, desogestrel, gestodene, allylestrenol, etonogestrel and dienogest.
58. A method according to claim 55 wherein the long-acting androgen is an ester with a fatty chain length of C6 to C12.

59. A method according to claim 56 wherein the long-acting androgen is an ester of testosterone or an ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT).
- 5 60. A method according to claim 57 wherein the ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT) is MENT undecanoate.
61. A method according to claim 57 wherein the long-acting progestogen is an ester of etonogestrel:
- 10 62. A method according to claim 61 wherein the ester of etonogestrel has a fatty chain length of C10 to C12.
63. A method according to claim 62 wherein the ester of etonogestrel is etonogestrel undecanoate.
- 15 64. A method according to claim 55 wherein the long-acting progestogen is an ester of etonogestrel and the long-acting androgen is an ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT).
- 20 65. A method according to claim 64 wherein the ester of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT) is MENT undecanoate and the ester of etonogestrel is etonogestrel undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate.
- 25 66. A method according to claim 55 wherein the injection takes place once per month.
67. A method according to claim 55 wherein the injection takes place once per
- 30 68. A method according to claim 55 wherein the oily medium is arachis oil.

22

69. A method according to claim 55 wherein the oily medium is ethyl undecanoate.
- 5 70. A method according to claim 55 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 undecanoate and/or etonogestrel decanoate and/or etonogestrel dodecanoate is 25-200 mg.
- 10 71. A method according to claim 70 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.
- 15 72. A method according to claim 71 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.

23

Figure 1

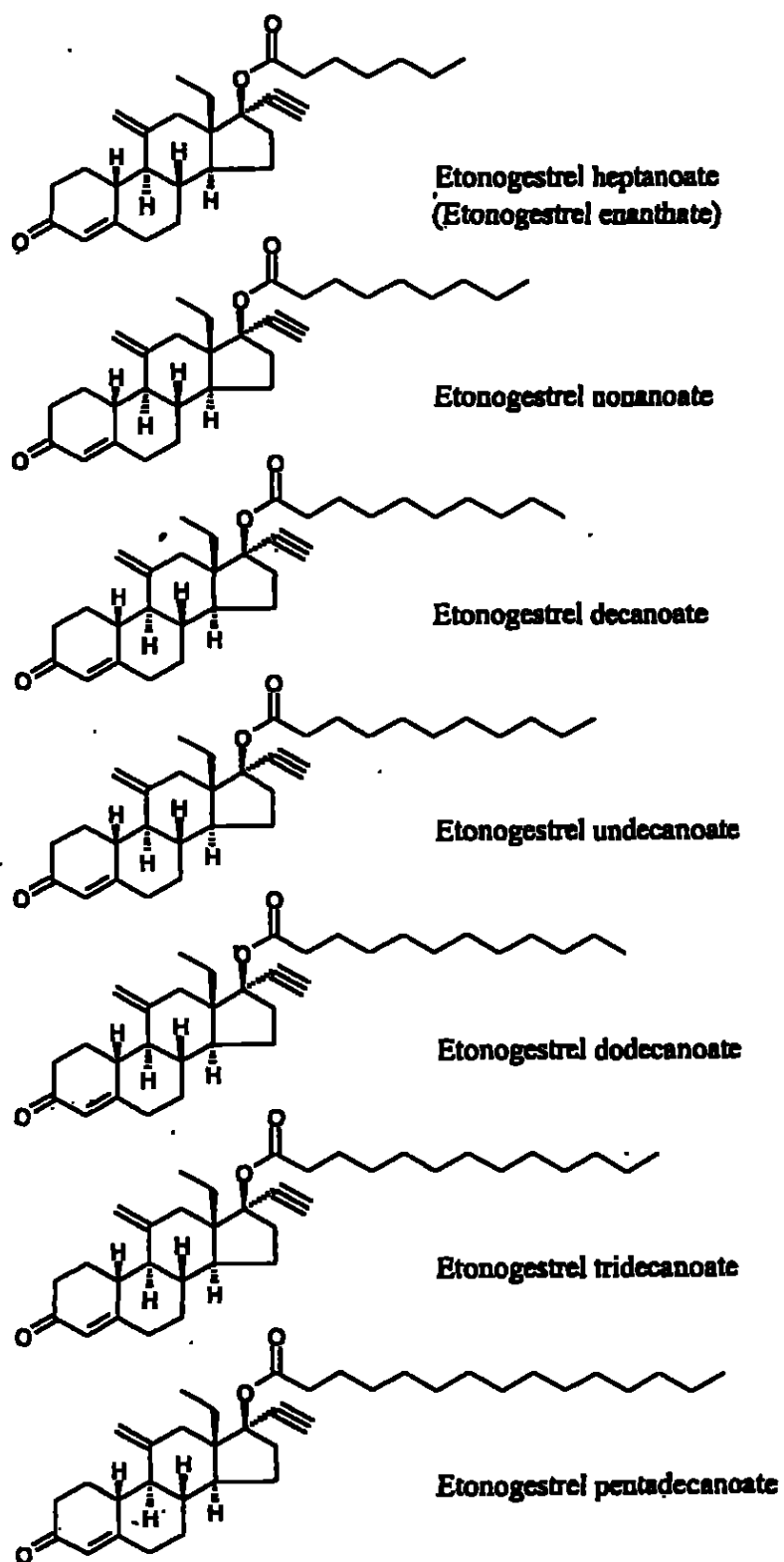


Figure 2a

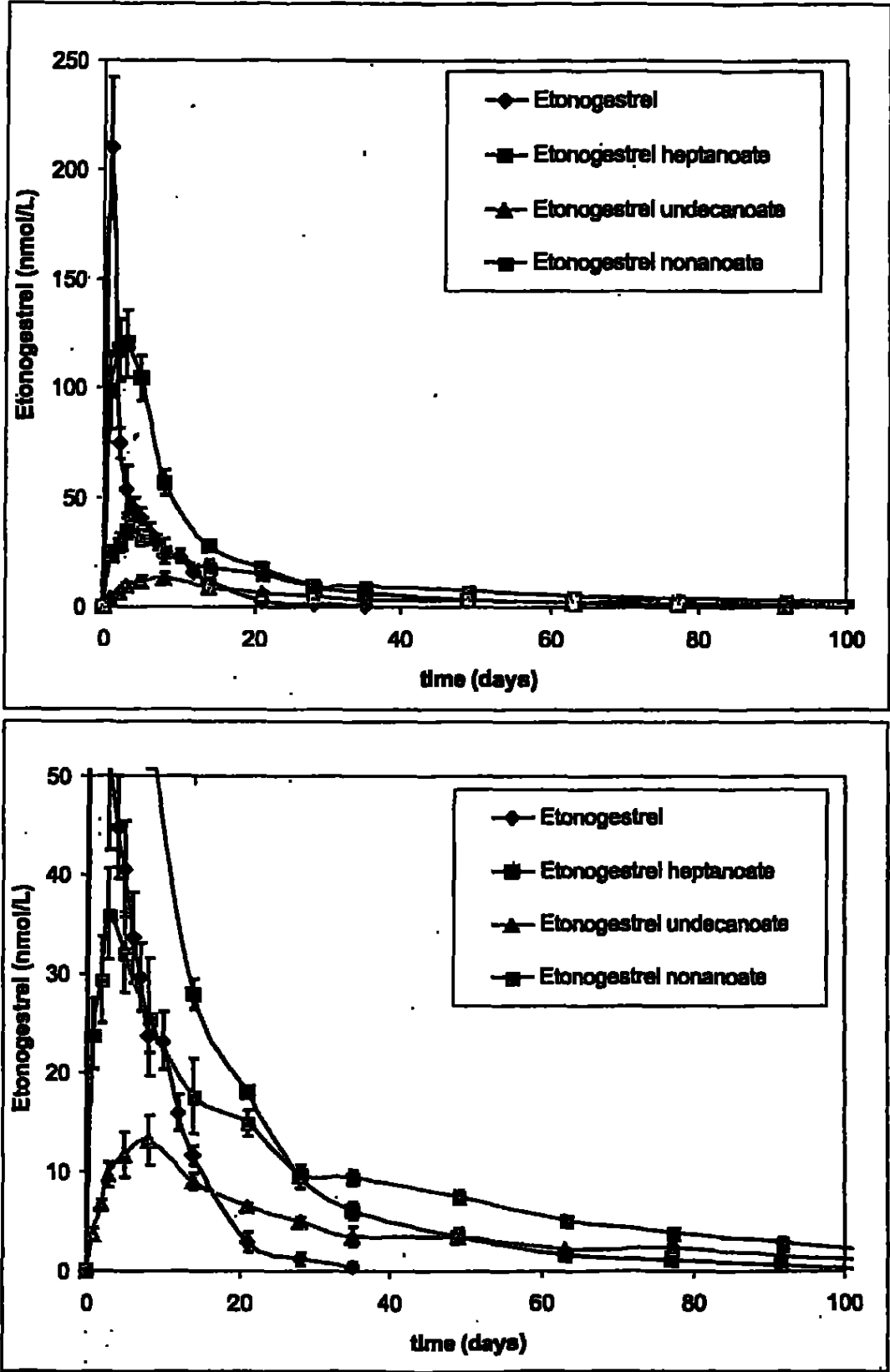
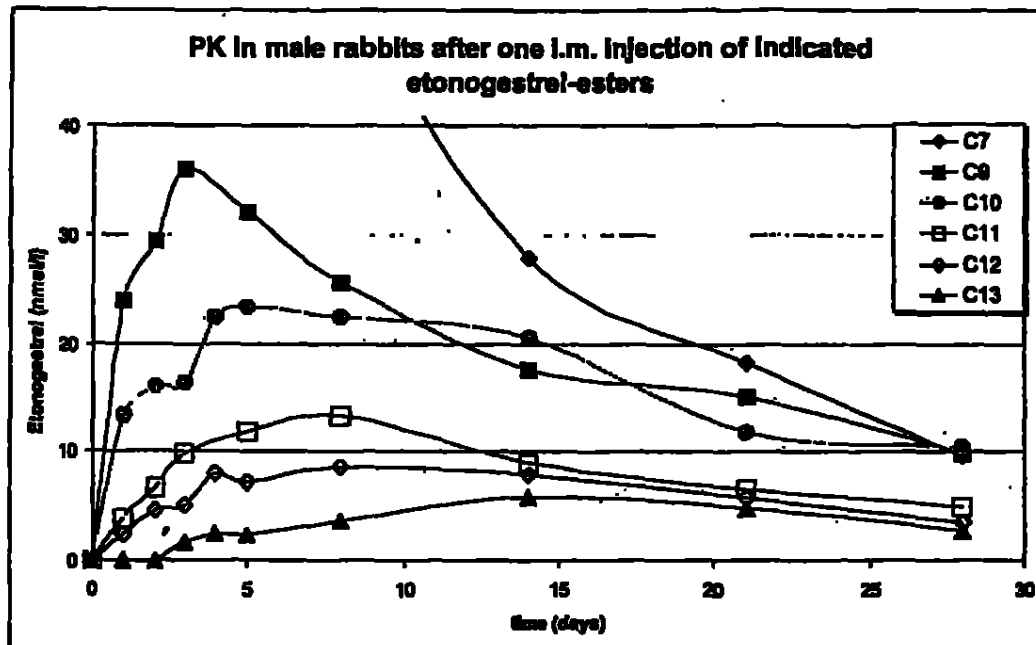
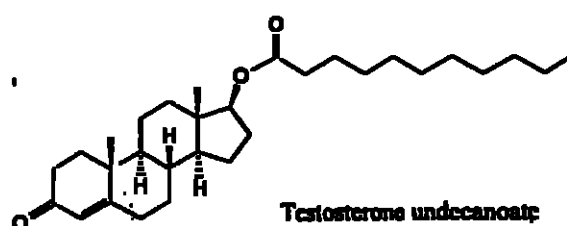
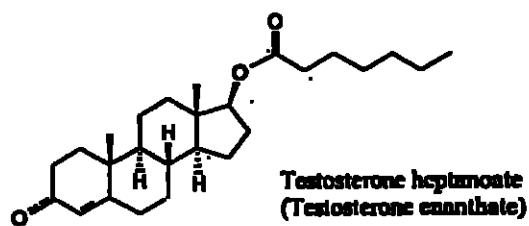
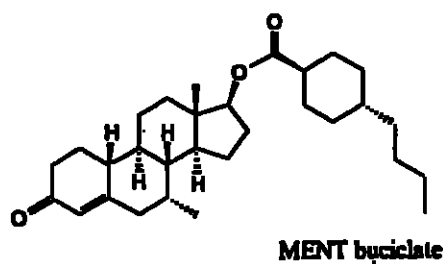
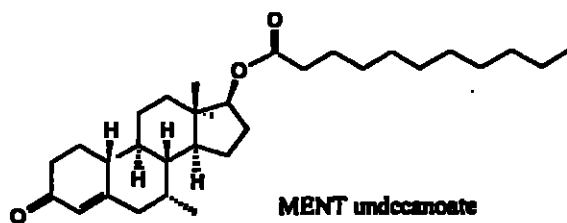


Figure 2b



- C7: Etonogestrel heptanoate
C9: Etonogestrel nonanoate
C10: Etonogestrel decanoate
C11: Etonogestrel undecanoate
C12: Etonogestrel dodecanoate
C13: Etonogestrel tridecanoate

Figure 3



27

Figure 4

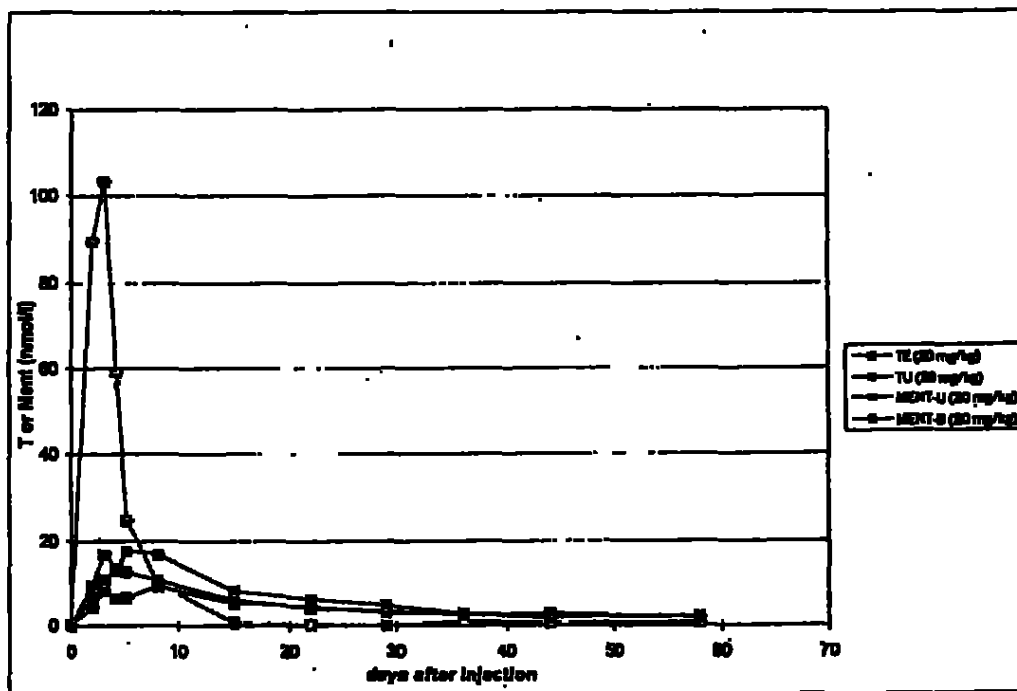


Figure 5

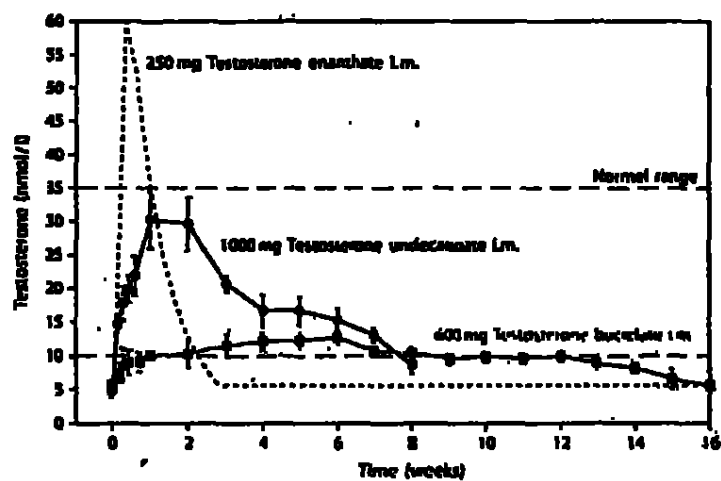
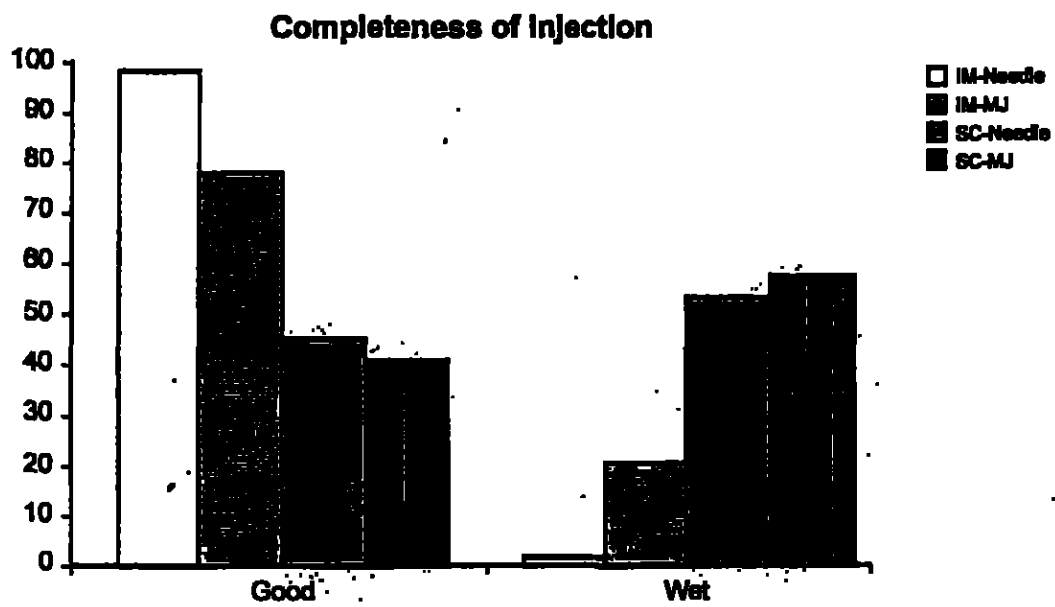


Figure 6

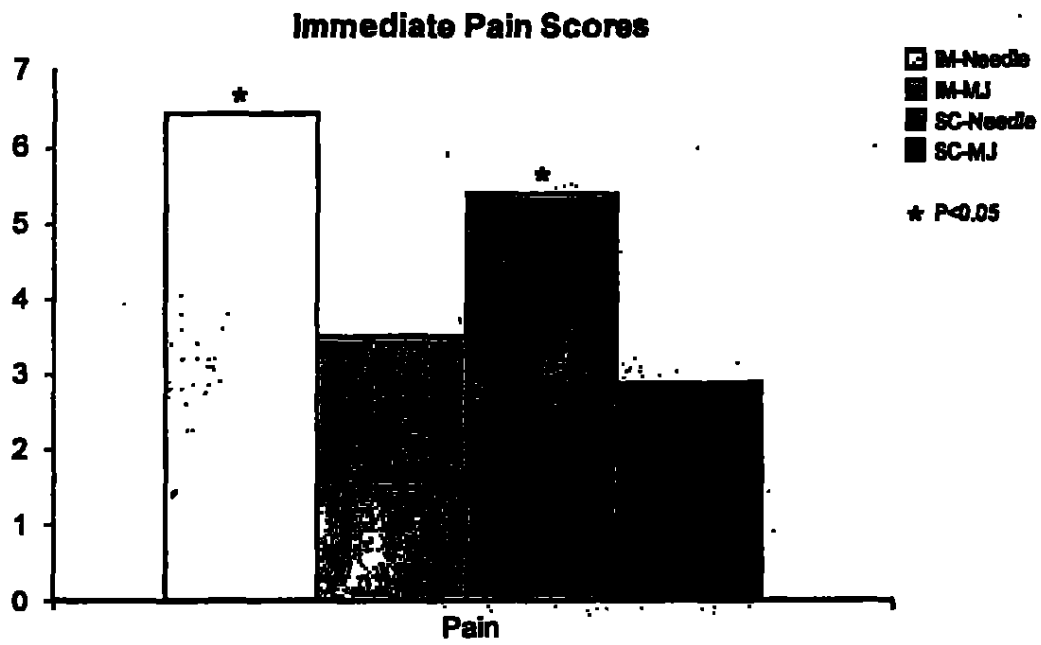


30

Figure 7

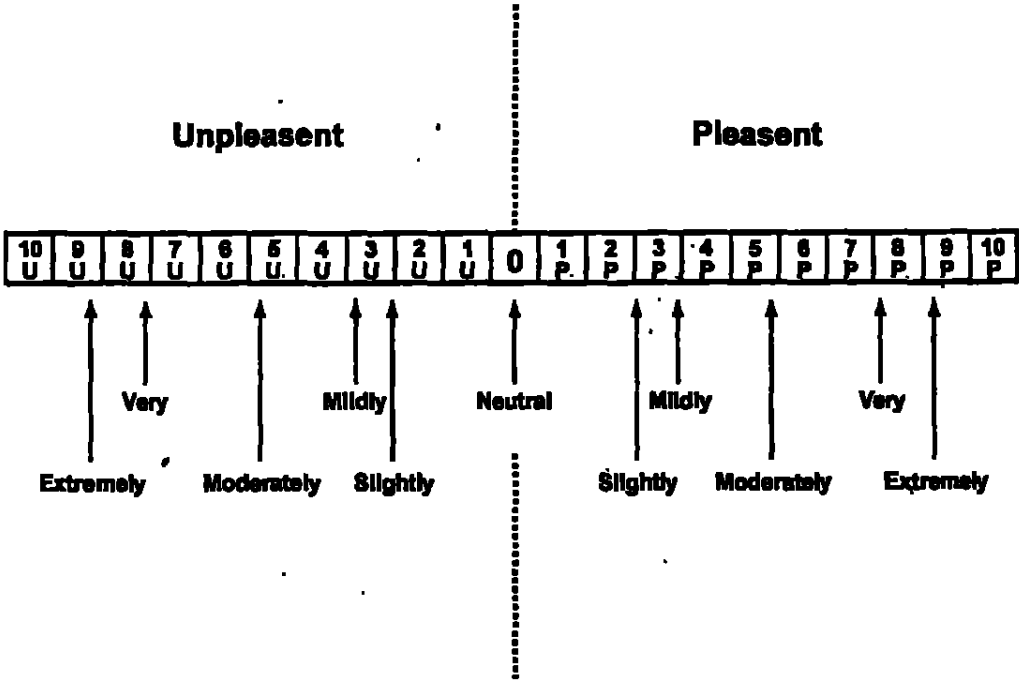
20	
19	EXTREMELY INTENSE
18	
17	VERY INTENSE
16	INTENSE
15	
14	STRONG
13	SLIGHTLY INTENSE
12	BARELY STRONG
11	MODERATE
10	
9	
8	MILD
7	
6	VERY MILD
5	
4	WEAK
3	VERY WEAK
2	
1	FAINT
0	NO PAIN SENSATION

Figure 8



32

Figure 9



33

Figure 10

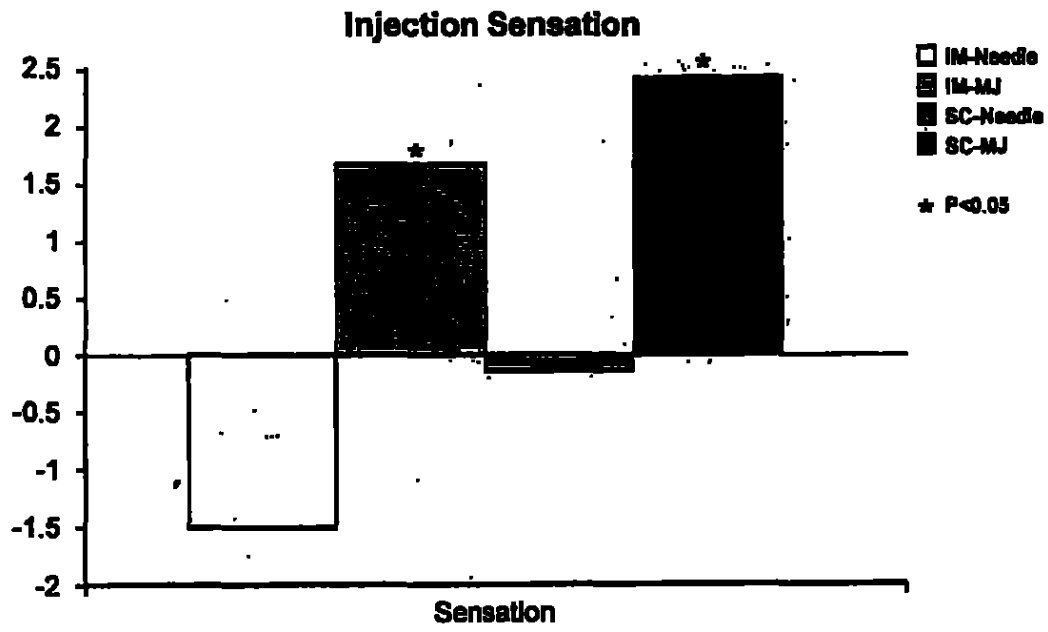


Figure 11

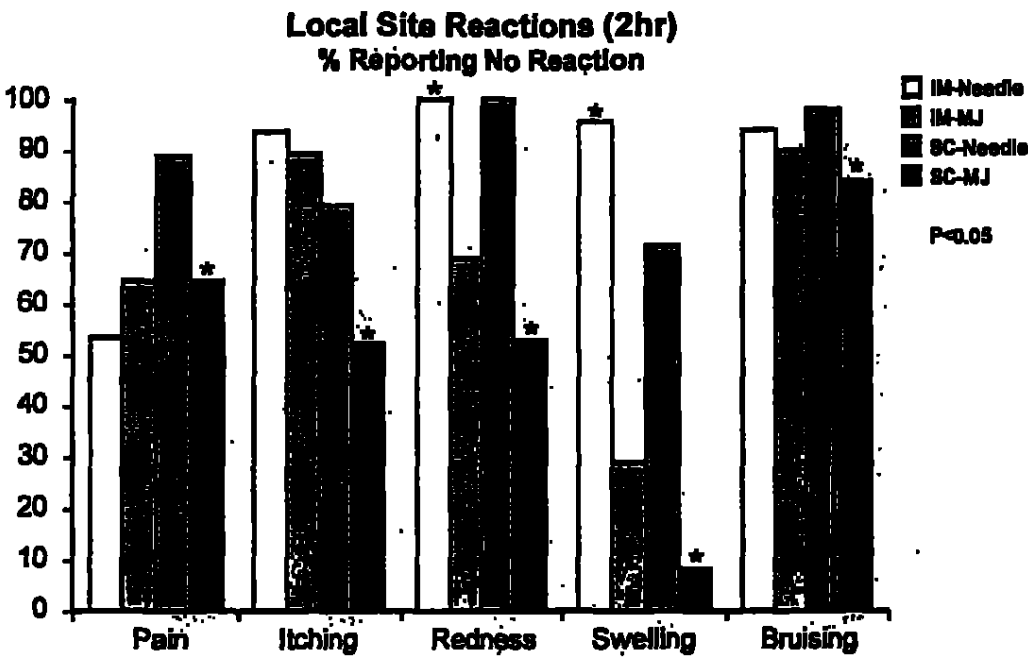
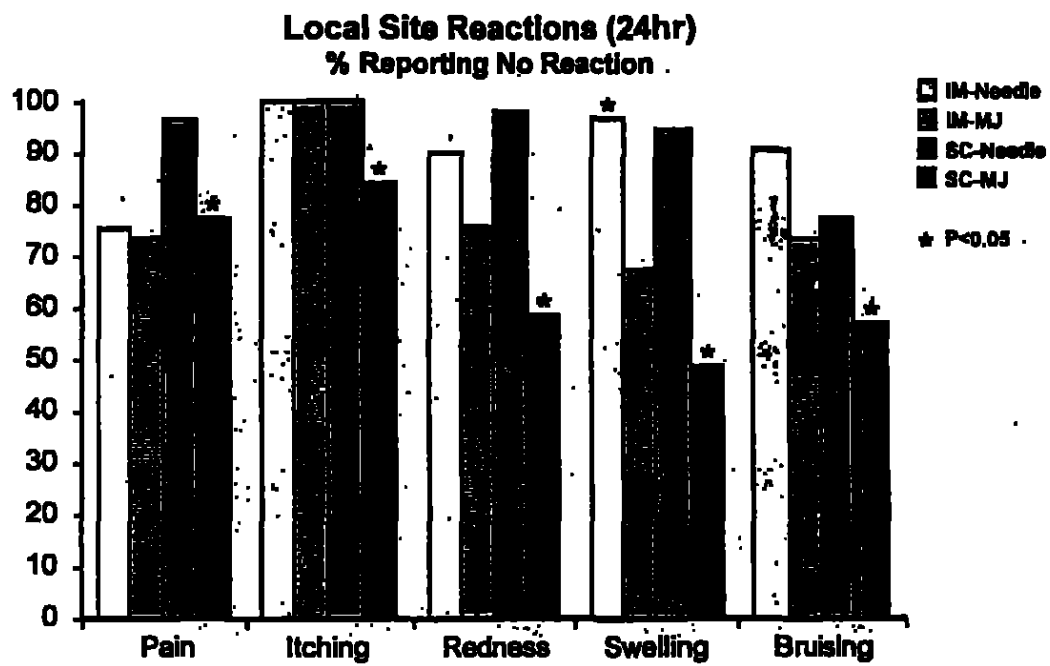
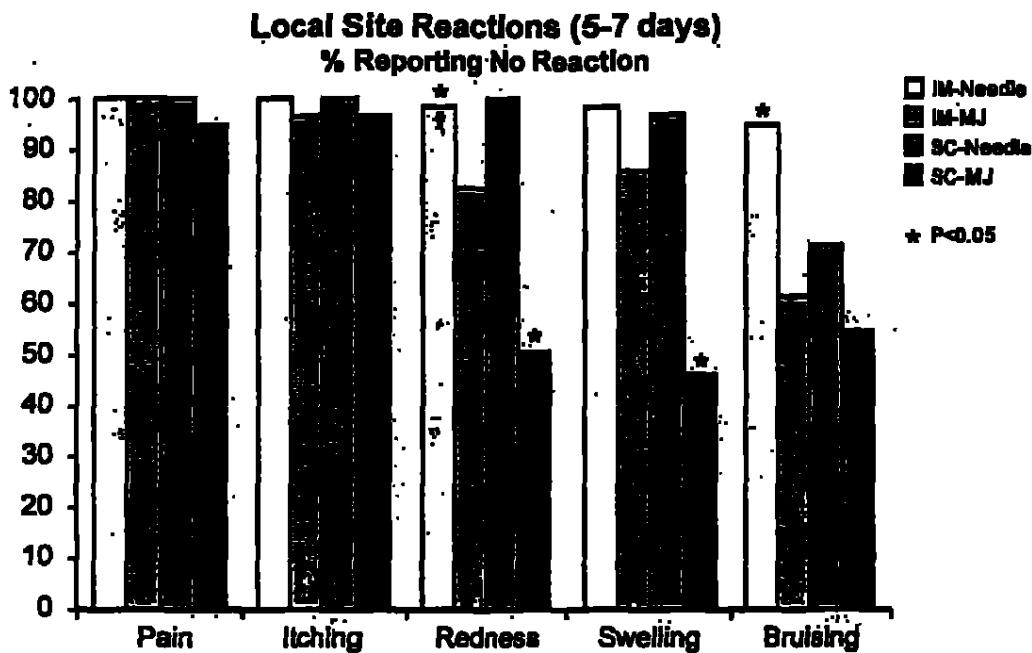


Figure 12



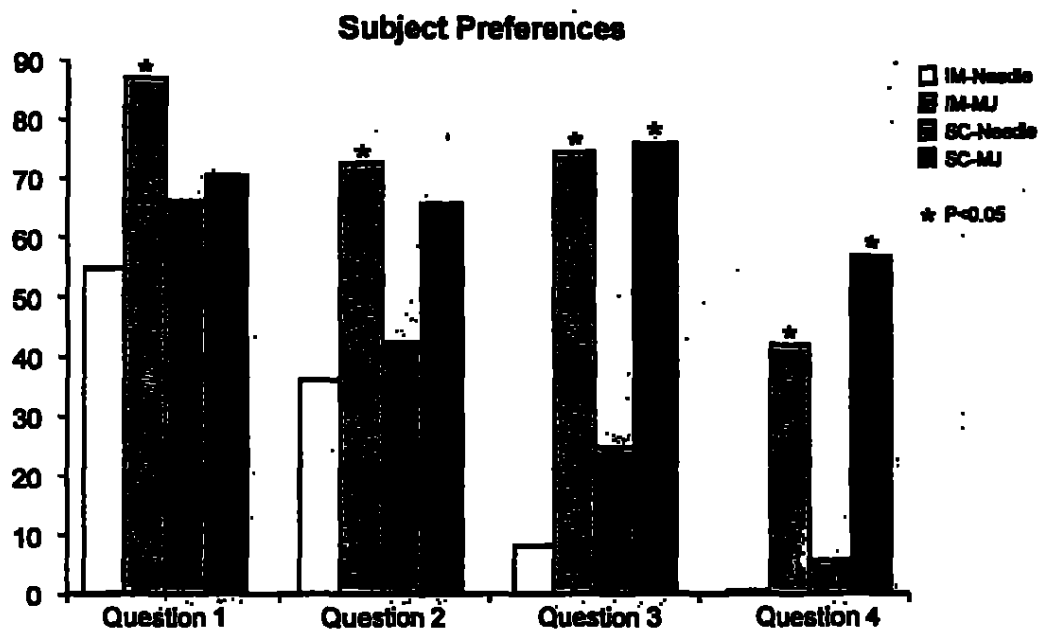
36

Figure 13



37

Figure 14



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat

Iaction No

PCT/EP 03/50192

38

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P15/00 A61K45/06 A61K31/569 A61K47/44

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	KAMISCHKE ET AL: "An effective hormonal male contraceptive using testosterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations" THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, vol. 57, no. 2, February 2002 (2002-02), pages 530-539, XP008015706	1-5, 19-23, 37-41, 55-59
Y	page 531, left-hand column, paragraphs 2,3 page 537, right-hand column, paragraph 2 -page 538, left-hand column, paragraph 1 -/-	5-11, 16-18, 23-29, 34-36, 41-47, 52-54, 59-65, 70-72

☒ 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 (see specification)
- *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
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 October 2003

Date of mailing of the international search report

05/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 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

Internat

Location No

PCT/EP 03/50192

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHETTY ET AL: "Use of norethisterone and estradiol in mini doses as a contraceptive in the male" CONTRACEPTION, vol. 56, no. 4, October 1997 (1997-10), pages 257-265, XP001149831	1-5, 19-23, 37-41, 55-59
Y	page 258, left-hand column, paragraph 3 page 260, right-hand column, paragraph 3 page 261, right-hand column, paragraphs 2,3 page 262, right-hand column, paragraph 3 page 263, right-hand column, paragraph 2	5-11,14, 16-18, 23-29, 32, 34-36, 41-47, 50, 52-54, 59-65, 68,70-72
X	WO 01 60376 A (SCHERING AG) 23 August 2001 (2001-08-23)	1-5, 19-23, 37-41, 55-59
Y	page 2, line 24 -page 3, line 8 page 4, line 18 -page 7, line 10 page 8, line 12-18 page 11, line 17 -page 13, line 2 page 13, line 29-35; claims 13,15-18,24-30 -/-	5-11,14, 16-18, 23-29, 32, 34-36, 41-47, 50, 52-54, 59-65, 68,70-72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/50192

29

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 199535 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1995-185577 XP002236800 & AU 79889 94 A (UNIV ZHEJIANG MEDICAL), 23 May 1995 (1995-05-23)	1, 4, 5, 19, 22, 23, 37, 40, 41, 55, 58, 59
Y	abstract	5-11, 14, 16-18, 23-29, 32, 34-36, 41-47, 50, 52-54, 59-65, 68, 70-72
X	& AU 79889 94 A (UNIV ZHEJIANG MEDICAL) 23 May 1995 (1995-05-23) the whole document	
X	WO 02 15938 A (AKZO NOBEL NV) 28 February 2002 (2002-02-28)	1-5, 7, 19-23, 25, 37-41, 43, 55-59, 61
Y	page 5, line 8 -page 6, line 9; claims 1, 2, 8	7-11, 25-29, 43-47, 61-65
X	C. WANG: "Male contraception" BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL OBSTETRICS & GYNAECOLOGY, vol. 16, no. 2, April 2002 (2002-04), pages 193-203, XP008015699	1, 4, 5, 19, 22, 23, 37, 40, 41, 55, 58, 59
Y	page 196, paragraph 2; table 2	2-11, 14, 16-18, 20-29, 32, 34-36, 38-47, 50, 52-54, 56-65, 68, 70-72
	page 197, paragraph 3 page 198, paragraph 1 page 201, paragraph 3	

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 03/50192

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANAWALT B D ET AL: "ADVANCES IN MALE HORMONAL CONTRACEPTION" INTERNATIONAL CONFERENCE ON PUTTING INTO PRACTICE METHODS AND TOOLS FOR INFORMATION SYSTEM DESIGN, XX, XX, vol. 33, no. 9, 2001, pages 587-595, XP008015712	1-5, 10, 19-23, 28, 37-41, 46, 55-59, 64
Y	page 589-592	1, 6-11, 14, 16-19, 24-29, 32, 34-37, 42-47, 50, 52-55, 60-65, 68, 70-72
Y	WO 99 67271 A (AKZO NOBEL NV) 29 December 1999 (1999-12-29) cited in the application	1, 4-6, 10, 11, 14, 16-19, 22-24, 28, 32, 34-37, 40-42, 46, 50, 52-55, 58-60, 64, 68, 70-72
	page 1, line 11, 12; claims 5, 6 page 2, line 10-15; table 1 page 3, line 14-17 page 4, line 1-8	
Y	WO 99 67270 A (AKZO NOBEL NV) 29 December 1999 (1999-12-29) cited in the application	1, 4, 5, 10, 14, 19, 22, 23, 28, 32, 37, 40, 41, 46, 50, 55, 58, 59, 64, 68
	page 4, line 17-27; claims 8-10; table	
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/EP 03/50192

40

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 737 477 A (AKZO NOBEL NV) 16 October 1996 (1996-10-16) page 2, line 39-54; claims 1,4 page 3, line 5-13 page 4, column 38-42 page 2, line 17-35	1-3, 7-11,14, 16-21, 25-29, 32, 34-39, 43-47, 50, 52-57, 61-65, 68,70-72
Y	WO 01 51056 A (ASTRAZENECA UK LTD) 19 July 2001 (2001-07-19) page 3, line 8-15; table 1	1, 14, 19, 32, 37, 50, 55, 68
Y	US 2 970 153 A (BERTIL HOGBERG KNUT ET AL) 31 January 1961 (1961-01-31) column 1, line 53-59	1, 14, 19, 32, 37, 50, 55, 68
Y	DAWSON ET AL: "Developmental effects of neonatal sex hormones on spatial and activity skills in the white rat" BIOLOGICAL PSYCHOLOGY, vol. 3, no. 3, 1975, pages 213-229, XP008015698 page 218, paragraph 2 page 217, paragraph 6	1, 14, 19, 32, 37, 50, 55, 68
A	SHARMA ET AL: "Evaluation of efficacy, safety, and reversibility of combination regimen of cyproterone acetate and testosterone buciclate in bonnet monkey" CONTRACEPTION, vol. 62, no. 4, October 2000 (2000-10), pages 195-201, XP001149398 abstract page 196, right-hand column	1, 14, 19, 32, 37, 50, 55, 68
A	DE 38 36 862 A (SCHERING AG) 3 May 1990 (1990-05-03) the whole document	1, 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/50192

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 55-72 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 claim 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 1-10, 12-15, 19-28, 30-33, 37-46, 48-51, 55-64, 66-69 relate to formulations, uses, kits and methods involving an extremely large number of possible compounds by the use of the terms "long-acting progestagen", "long-acting androgen", "ester with a fatty chain length of C7 to C15 of a long acting progestogen" and "ester with a fatty chain length of C6 to C12 of a long acting androgen". Due thereto, a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search over the complete scope of the claims impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and concise), namely for the compounds specifically mentioned in the claims and examples, with due regard to the description.

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

Information on patent family members

International publication No
PCT/EP 03/50192

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0160376	A	23-08-2001	AU 3044701 A	27-08-2001
			BG 107066 A	30-05-2003
			BR 0108411 A	11-03-2003
			CA 2398063 A1	23-08-2001
			CN 1423560 T	11-06-2003
			CZ 20022691 A3	15-01-2003
			EP 1267885 A1	02-01-2003
			HU 0300128 A2	28-05-2003
			WO 0160376 A1	23-08-2001
			JP 2003522795 T	29-07-2003
			NO 20023607 A	15-10-2002
			SK 11602002 A3	04-03-2003
AU 7988994	A	23-05-1995	CN 1102095 A	03-05-1995
			WO 9512383 A1	11-05-1995
WO 0215938	A	28-02-2002	AU 9177501 A	04-03-2002
			BR 0113376 A	15-07-2003
			CA 2415349 A1	28-02-2002
			CN 1443078 T	17-09-2003
			WO 0215938 A2	28-02-2002
			EP 1313511 A2	28-05-2003
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
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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internation

Application No

PCT/EP 03/50192

42

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0737477 A		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 0151056 A	19-07-2001	AU 762080 B2	19-06-2003
		AU 2386301 A	24-07-2001
		BE 1013477 A3	05-02-2002
		BE 106833 A	31-03-2003
		BR 0107445 A	17-09-2002
		CA 2351004 A1	10-07-2001
		CN 1394141 T	29-01-2003
		DE 10100779 A1	26-07-2001
		EE 200200387 A	15-10-2003
		EP 1250138 A1	23-10-2002
		ES 2186517 A1	01-05-2003
		FR 2803516 A1	13-07-2001
		WO 0151056 A1	19-07-2001
		GB 2359254 A ,B	22-08-2001
		HU 0204137 A2	28-04-2003
		IT T020010008 A1	10-07-2002
		JP 2003519659 T	24-06-2003
		NL 1017075 C2	25-09-2001
		NL 1017075 A1	11-07-2001
		NO 20023227 A	03-07-2002
		PT 102548 A	31-07-2001
		SK 9842002 A3	02-05-2003
		US 2003125387 A1	03-07-2003
		US 2001020016 A1	06-09-2001
US 2970153 A	31-01-1961	NONE	
DE 3836862 A	03-05-1990	DE 3836862 A1	03-05-1990
		AT 132751 T	15-01-1996
		AU 2059695 A	31-08-1995
		AU 3001192 A	11-02-1993
		AU 4374789 A	03-05-1990
		AU 714979 B2	13-01-2000
		AU 7741698 A	01-10-1998
		CA 2001618 A1	27-04-1990
		CN 1042075 A ,B	16-05-1990
		CN 1157719 A ,B	27-08-1997
		DD 286293 A5	24-01-1991
		DE 58909570 D1	22-02-1996
		DK 138590 A	06-06-1990
		WO 9004397 A1	03-05-1990
		EP 0370220 A1	30-05-1990
		EP 0394429 A1	31-10-1990
		EP 0573133 A1	08-12-1993
		ES 2081823 T3	16-03-1996
		FI 100456 B1	15-12-1997
		GR 3019079 T3	31-05-1996
		IE 81077 B1	23-02-2000
		IL 92007 A	08-12-1995
		JP 3502700 T	20-06-1991
		JP 3238389 B2	10-12-2001
		KR 137463 B1	01-06-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Publication No
PCT/EP 03/50192

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3836862	A	MX 173621 B	18-03-1994
		NO 902840 A ,B,	26-06-1990
		NO 951592 A	26-06-1990
		PT 92131 A ,B	30-04-1990
		US 5788984 A	04-08-1998
		ZA 8908201 A	27-03-1991

Ret
L

43

1/4

PCT REQUEST

2002.733_WO

Original (for SUBMISSION) - printed on Friday, 23 May, 2003 04:16:58 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/ROH01 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	2002.733_WO
I	Title of invention	SELF ADMINISTERED CONTRACEPTION
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 EM 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

44

PCT REQUEST

2002.733_WO

Original (for SUBMISSION) - printed on Friday, 23 May, 2003 04:10:56 PM

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
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	VAN DEN BROEK, Ludovicus A.G.M.
IV-1-2	Address:	P.O. BOX 20 NL-5340 BH OSS Netherlands
IV-1-3	Telephone No.	+31 412 66380
IV-1-4	Facsimile No.	+31 412 650592
IV-1-5	e-mail ...	patent@organon.com
IV-1-6	Agent's registration No.	0098170.4

45

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 MZ 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 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
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-3 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-4	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	02077126.7
VI-1-3	Regional Office	EP

46

PCT REQUEST

2002.733_WO

Original (for SUBMISSION) - printed on Friday, 23 May, 2003 04:16:58 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	11 April 2003 (11.04.2003)	
VII-2-1	Date	02077126.7	
VII-2-2	Number	EP	
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	30	2002.733_wo_descr.pdf
IX-2b	Pre-conversion archive	-	2002.733.zip
IX-5	Drawings	15	2002.733_wo_draw.pdf
IX-7	TOTAL	49	
	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-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

47

PCT REQUEST

2002.733_WO

Original (for SUBMISSION) - printed on Friday, 23 May, 2003 04:16:56 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/ROH01 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	epoline® online filing PCT plug-in (updated 01.07.2002)
0-8	Applicant's or agent's file reference	2002.733 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	19
12-5	Additional amount (X)	10
12-6	Total additional amount b2	190
12-7	b1 + b2 = B	634
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	⇒ 977
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)	⇒ 2,052
12-18	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.	✓

48

PCT REQUEST

2002.733_WO

Original (for SUBMISSION) - printed on Friday, 23 May, 2003 04:16:58 PM

12-21	Deposit account No.	28090012
12-22	Date	23 May 2003 (23.05.2003)
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 Agent 1: 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.Annotations	

49

Bitte übermitteln Sie 3 Blätter 1004.1-3 dem EPA in München, Direktion 5.1.1, und beachten Sie Blatt 1004.4, insbesondere Nr.3 b.
Please forward the 3 sheets 1004.1-3 to the EPO at Munich, Directorate 5.1.1 and pay attention to sheet 1004.4, especially point 3 b.
Préparez faire parvenir les 3 feuilles 1004.1-3 à l'OEI à Munich, Direction 5.1.1 et de tenir compte de la feuille 1004.5, notamment du point 3 b.

**ALLGEMEINE VOLLMACHT
GENERAL AUTHORISATION
POUVOIR GENERAL**

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

59 (rev.)

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

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

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

Schalkwijk, Pieter Cornelis
Van Deursen, Petrus Hubertus
Quelle-Fontijn, Monique
Hesseling, 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. AJP)
P.O. Box 9300
6800 SB Amhem
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 authorisation 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-authorisation 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 Authorisation No., to the authoriser.
Préparez renvoyer la copie jaune au mandant, munie du n° du pouvoir général.

Ort/Place/Lieu Amhem, 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 dem) Vollmachtgeber(n) (bei juristischen Personen vom Unterschriftsberechtigten) eigenhändig unterschrieben sein. Nach der Unterschrift bitte den (die) Namen des (der) Unterschriftsetzenden mit Schreibmaschine wiedergeben (bei juristischen Personen die Stellung des Unterschriftsberechtigten innerhalb der Gesellschaft 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 mentionnant, 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 Fransiscus
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 Stenungsund
Sweden

51

**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

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: EP03/50192

Our ref.: 2002.733 WO

Title: "SELF ADMINISTERED CONTRACEPTION"

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

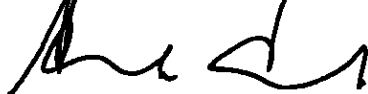
Place: *Oss* Date: *28 May 2003*

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



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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 2002.733_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/ 50192	International filing date (day/month/year) 23/05/2003	(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 11 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:

SELF-ADMINISTERED CONTRACEPTIVE INJECTION OF OILY SOLUTION

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 03/50192

53

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P15/00 A61K45/06 A61K31/569 A61K47/44

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	KAMISCHKE ET AL: "An effective hormonal male contraceptive using testosterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations" THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, vol. 57, no. 2, February 2002 (2002-02), pages 530-539, XP008015706 page 531, left-hand column, paragraphs 2,3	1-5, 19-23, 37-41, 55-59
Y	page 537, right-hand column, paragraph 2 -page 538, left-hand column, paragraph 1 -/-	5-11, 16-18, 23-29, 34-36, 41-47, 52-54, 59-65, 70-72

☒ 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
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 October 2003

Date of mailing of the international search report

05/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/50192

54

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHETTY ET AL: "Use of norethisterone and estradiol in mini doses as a contraceptive in the male" CONTRACEPTION, vol. 56, no. 4, October 1997 (1997-10), pages 257-265, XP001149831	1-5, 19-23, 37-41, 55-59
Y	page 258, left-hand column, paragraph 3	5-11, 14, 16-18, 23-29, 32, 34-36, 41-47, 50, 52-54, 59-65, 68, 70-72
X	page 260, right-hand column, paragraph 3 page 261, right-hand column, paragraphs 2, 3 page 262, right-hand column, paragraph 3 page 263, right-hand column, paragraph 2	
X	WO 01 60376 A (SCHERING AG) 23 August 2001 (2001-08-23)	1-5, 19-23, 37-41, 55-59
Y	page 2, line 24 -page 3, line 8	5-11, 14, 16-18, 23-29, 32, 34-36, 41-47, 50, 52-54, 59-65, 68, 70-72
	page 4, line 18 -page 7, line 10 page 8, line 12-18 page 11, line 17 -page 13, line 2 page 13, line 29-35; claims 13, 15-18, 24-30 -/-	

-PCT/EP 03/50192

55

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

56

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANAWALT B D ET AL: "ADVANCES IN MALE ... HORMONAL CONTRACEPTION" INTERNATIONAL CONFERENCE ON PUTTING INTO PRACTICE METHODS AND TOOLS FOR INFORMATION SYSTEM DESIGN, XX, XX, vol. 33, no. 9, 2001, pages 587-595, XP008015712	1-5, 10, 19-23, 28, 37-41, 46, 55-59, 64
Y	page 589-592	1, 6-11, 14, 16-19, 24-29, 32, 34-37, 42-47, 50, 52-55, 60-65, 68, 70-72
Y	WO 99 67271 A (AKZO NOBEL NV) 29 December 1999 (1999-12-29) cited in the application	1, 4-6, 10, 11, 14, 16-19, 22-24, 28, 32, 34-37, 40-42, 46, 50, 52-55, 58-60, 64, 68, 70-72
	page 1, line 11, 12; claims 5, 6 page 2, line 10-15; table 1 page 3, line 14-17 page 4, line 1-8	
Y	WO 99 67270 A (AKZO NOBEL NV) 29 December 1999 (1999-12-29) cited in the application	1, 4, 5, 10, 14, 19, 22, 23, 28, 32, 37, 40, 41, 46, 50, 55, 58, 59, 64, 68
	page 4, line 17-27; claims 8-10; table	
	-/-	

57

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 737 477 A (AKZO NOBEL NV) 16 October 1996 (1996-10-16) page 2, line 39-54; claims 1,4 page 3, line 5-13 page 4, column 38-42 page 2, line 17-35	1-3, 7-11, 14, 16-21, 25-29, 32, 34-39, 43-47, 50, 52-57, 61-65, 68, 70-72
Y	WO 01 51056 A (ASTRAZENECA UK LTD) 19 July 2001 (2001-07-19) page 3, line 8-15; table 1	1, 14, 19, 32, 37, 50, 55, 68
Y	US 2 970 153 A (BERTIL HOGBERG KNUT ET AL) 31 January 1961 (1961-01-31) column 1, line 53-59	1, 14, 19, 32, 37, 50, 55, 68
Y	DAWSON ET AL: "Developmental effects of neonatal sex hormones on spatial and activity skills in the white rat" BIOLOGICAL PSYCHOLOGY, vol. 3, no. 3, 1975, pages 213-229, XP008015698 page 218, paragraph 2 page 217, paragraph 6	1, 14, 19, 32, 37, 50, 55, 68
A	SHARMA ET AL: "Evaluation of efficacy, safety, and reversibility of combination regimen of cyproterone acetate and testosterone buciclate in bonnet monkey" CONTRACEPTION, vol. 62, no. 4, October 2000 (2000-10), pages 195-201, XP001149398 abstract page 196, right-hand column	1, 14, 19, 32, 37, 50, 55, 68
A	DE 38 36 862 A (SCHERING AG) 3 May 1990 (1990-05-03) the whole document	1, 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-10, 12-15, 19-28, 30-33, 37-46, 48-51, 55-64, 66-69 relate to formulations, uses, kits and methods involving an extremely large number of possible compounds by the use of the terms "long-acting progestagen", "long-acting androgen", "ester with a fatty chain length of C7 to C15 of a long acting progestogen" and "ester with a fatty chain length of C6 to C12 of a long acting androgen". Due thereto, a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search over the complete scope of the claims impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and concise), namely for the compounds specifically mentioned in the claims and examples, with due regard to the description.

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 03/50192

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 55-72 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/50192

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0160376	A	23-08-2001	AU 3044701 A 27-08-2001
		BG 107066 A 30-05-2003	
		BR 0108411 A 11-03-2003	
		CA 2398063 A1 23-08-2001	
		CN 1423560 T 11-06-2003	
		CZ 20022691 A3 15-01-2003	
		EP 1267885 A1 02-01-2003	
		HU 0300128 A2 28-05-2003	
		WO 0160376 A1 23-08-2001	
		JP 2003522795 T 29-07-2003	
		NO 20023607 A 15-10-2002	
		SK 11602002 A3 04-03-2003	
AU 7988994	A	23-05-1995	CN 1102095 A 03-05-1995
		WO 9512383 A1 11-05-1995	
WO 0215938	A	28-02-2002	AU 9177501 A 04-03-2002
		BR 0113376 A 15-07-2003	
		CA 2415349 A1 28-02-2002	
		CN 1443078 T 17-09-2003	
		WO 0215938 A2 28-02-2002	
		EP 1313511 A2 28-05-2003	
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	
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	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/50192

61

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0737477	A	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 0151056	A 19-07-2001	AU 762080 B2	19-06-2003
		AU 2386301 A	24-07-2001
		BE 1013477 A3	05-02-2002
		BG 106833 A	31-03-2003
		BR 0107445 A	17-09-2002
		CA 2351004 A1	10-07-2001
		CN 1394141 T	29-01-2003
		DE 10100779 A1	26-07-2001
		EE 200200387 A	15-10-2003
		EP 1250138 A1	23-10-2002
		ES 2186517 A1	01-05-2003
		FR 2803516 A1	13-07-2001
		WO 0151056 A1	19-07-2001
		GB 2359254 A ,B	22-08-2001
		HU 0204137 A2	28-04-2003
		IT T020010008 A1	10-07-2002
		JP 2003519659 T	24-06-2003
		NL 1017075 C2	25-09-2001
		NL 1017075 A1	11-07-2001
		NO 20023227 A	03-07-2002
		PT 102548 A	31-07-2001
		SK 9842002 A3	02-05-2003
		US 2003125387 A1	03-07-2003
		US 2001020016 A1	06-09-2001
US 2970153	A 31-01-1961	NONE	
DE 3836862	A 03-05-1990	DE 3836862 A1	03-05-1990
		AT 132751 T	15-01-1996
		AU 2059695 A	31-08-1995
		AU 3001192 A	11-02-1993
		AU 4374789 A	03-05-1990
		AU 714979 B2	13-01-2000
		AU 7741698 A	01-10-1998
		CA 2001618 A1	27-04-1990
		CN 1042075 A ,B	16-05-1990
		CN 1157719 A ,B	27-08-1997
		DD 286293 A5	24-01-1991
		DE 58909570 D1	22-02-1996
		DK 138590 A	06-06-1990
		WO 9004397 A1	03-05-1990
		EP 0370220 A1	30-05-1990
		EP 0394429 A1	31-10-1990
		EP 0573133 A1	08-12-1993
		ES 2081823 T3	16-03-1996
		FI 100456 B1	15-12-1997
		GR 3019079 T3	31-05-1996
		IE 81077 B1	23-02-2000
		IL 92007 A	08-12-1995
		JP 3502700 T	20-06-1991
		JP 3238389 B2	10-12-2001
		KR 137463 B1	01-06-1998

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/50192

62

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3836862	A	MX 173621 B	18-03-1994
		NO 902840 A ,B,	26-06-1990
		NO 951592 A	26-06-1990
		PT 92131 A ,B	30-04-1990
		US 5788984 A	04-08-1998
		ZA 8908201 A	27-03-1991

This 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 IPHA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION Applicant's or agent's file reference 2002.733 WO	
International application No. PCT/EP03/50192	International filing date (day/month/year) 23-05-2003 (Earliest) Priority date (day/month/year) 30-05-2002
Title of invention "SELF ADMINISTERED CONTRACEPTION"	
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.	

63

64

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP03/50192

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:
BE

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.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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:

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 CORRESPONDENCE

The 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:

66

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/EP03/50192

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

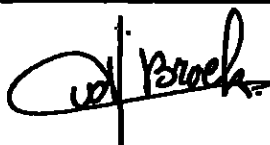
- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

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 IPBA on:

67

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">International application No.</td> <td>PCT/EP03/50192</td> </tr> <tr> <td>Applicant's or agent's file reference</td> <td>2002.733 WO</td> </tr> </table>	International application No.	PCT/EP03/50192	Applicant's or agent's file reference	2002.733 WO	For International Preliminary Examining Authority use only
International application No.	PCT/EP03/50192				
Applicant's or agent's file reference	2002.733 WO				
Applicant AKZO NOBEL N.V.					
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	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: right;">EURO 1689</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">TOTAL</td> </tr> </table>	EURO 1689	TOTAL		
EURO 1689					
TOTAL					
MODE OF PAYMENT					
☒ authorization to charge deposit account with the IPRA (see below)	☐ cash				
☐ cheque	☐ revenue stamps				
☐ postal money order	☐ coupons				
☐ bank draft	☐ other (specify):				
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i>					
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.	IPRA/ <u>EPO</u>				
☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	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

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:

VAN DEN BROEK, Ludovicus A. G. M.
P.O. Box 20
NL-5340 BH Oss
PAYS-BAS

Date of mailing
(day/month/year)

13.09.2004

Applicant's or agent's file reference
2002.733 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/50192

International filing date (day/month/year)
23.05.2003

Priority date (day/month/year)
30.05.2002

Applicant
AKZO NOBEL N.V. et al

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. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Cherqui, E

Tel. +31 70 340-2643



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

69

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

Applicant's or agent's file reference 2002.733 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA416)	
International application No. PCT/EP 03/50192	International filing date (day/month/year) 23.05.2003	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. et al		

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 16.10.2003	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 Tlx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Kanbier, D Telephone No. +31 70 340-3465

70

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/50192**

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

1-20 as originally filed

Claims, Numbers

1-72 as originally filed

Drawings, Sheets

1/15-15/15 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 03/50192**

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. 1-10, 12-15, 19-28, 30-33, 37-46, 48-51, 55-64, 68-69 (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):

see separate sheet

☒ 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	1-72
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1-72
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	See separate sheet
	No: Claims	

72

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/50192**

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item I**Basis of the report**

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:

1-20 as originally filed

Claims, No.:

1-72 as originally filed

Drawings, sheets:

1/15-15/15 as originally filed

The application concerns male contraceptive injectable combinations of a long-acting androgen and a long-acting progestin, where both actives are preferably ester derivatives and both are formulated in an oily base of which the total volume to be injected is less than 1 ml.

The formulations are to be injected by the subject itself by means of a needle less device, a mini-needle or a pre-filled syringe.

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

1. Claims 55-72 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).
2. 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 is a specification of the reasons for possible exclusion of part of the application's subject matter from search and thus from preliminary examination:

- 2.1 Present claims 1-10, 12-15, 19-28, 30-33, 37-46, 48-51, 55-64, 66-69 relate to formulations, uses, kits and methods involving an extremely large number of possible compounds by the use of the terms "long-acting progestagen", "long-acting androgen", "ester with a fatty chain length of C7 to C15 of a long acting progestogen" and "ester with a fatty chain length of C6 to C12 of a long acting androgen". Due thereto, a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises.
- 2.2 Other (non-searched) parts of the application have been excluded from the examination as detailed in Section V below.
3. The feature "an injection (to be) administered by the subject itself" of present claims 1, 37 and 55, in as far as permissible under the provisions of Rule 67.1(iv) PCT, has not been considered as restrictive in terms of novelty and/or inventive step of the claims in question (and any claims dependent thereon); see Section V below, point 5.7.

Re Item V

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

4. For the assessment of the present claims 19-36 and 55-72 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: KAMISCHKE ET AL: 'An effective hormonal male contraceptive using testosterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations' THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, vol. 57, no. 2, February 2002, pages 530-539, XP008015706

75

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/EP 03/50192

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

- D2: SHETTY ET AL: 'Use of norethisterone and estradiol in mini doses as a contraceptive in the male' CONTRACEPTION, vol. 56, no. 4, October 1997, pages 257-265, XP001149831
- D3: WO 01 60376 A (SCHERING AG) 23 August 2001
- D4: DATABASE WPI Week 199535 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1995-185577 XP002236800 & AU 79889 94 A (UNIV ZHEJIANG MEDICAL), 23 May 1995 & AU 79889 94 A (UNIV ZHEJIANG MEDICAL) 23 May 1995
- D5: WO 02 15938 A (AKZO NOBEL NV) 28 February 2002
- D6: C. WANG: 'Male contraception' BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL OBSTETRICS & GYNAECOLOGY, vol. 16, no. 2, April 2002, pages 193-203, XP008015
- D7: ANAWALT B D ET AL: 'ADVANCES IN MALE HORMONAL CONTRACEPTION' INTERNATIONAL CONFERENCE ON PUTTING INTO PRACTICE METHODS AND TOOLS FOR INFORMATION SYSTEM DESIGN, XX, XX, vol. 33, no. 9, 2001, pages 587-595, XP008015712
- D8: WO 99 67271 A (AKZO NOBEL NV) 29 December 1999
- D9: WO 99 67270 A (AKZO NOBEL NV) 29 December 1999
- D10: EP-A-0 737 477 (AKZO NOBEL NV) 16 October 1996
- D11: WO 01 51056 A (ASTRAZENECA UK LTD) 19 July 2001
- D12: US-A-2 970 153 (BERTIL HOGBERG KNUT ET AL) 31 January 1961
- D13: DAWSON ET AL: 'Developmental effects of neonatal sex hormones on spatial and activity skills in the white rat' BIOLOGICAL PSYCHOLOGY, vol. 3, no. 3, 1975, pages 213-229, XP008015698
- D14: SHARMA ET AL: 'Evaluation of efficacy, safety, and reversibility of combination regimen of cyproterone acetate and testosterone buciclate in bonnet monkey' CONTRACEPTION, vol. 62, no. 4, October 2000, pages 195-201, XP001149398

D8 and D9 have been cited in the application.

NOVELTY

The feature "injectable volume of the solution being less than 1 millilitre" renders present claims 1, 19, 37 and 55 novel.

INVENTIVE STEP

5. The present application does not satisfy the criterion set forth in Article 33(3) PCT because the subject matter of Claim(s) 1-72 does not involve an inventive step (Rule 65(1)(2) PCT) in view of D1 - D14, for reasons set out below.

5.1 Combinations of long-acting androgens and long-acting progestins are known for male contraception (literally, from D7).

D1-D4, which also pertain to such combinations for male contraception, disclose the formulation of the androgen (usually an ester of testosterone, especially undecanoate) in oil as being a common injectable medium for lipophilic compounds like steroids. In some cases, the progestin to be combined with the androgen is etonogestrel, although norethisterone esters (enanthate) are more common.

5.2 D5 uses especially etonogestrel when combined with testosterone decanoate. This document also states that shorter ester fatty acid chains promote rapid onset of action, while longer chains favour longer duration of action (for testosterone esters). This last aspect is also mentioned in D12.

D8 and D9 advocate the replacement of testosterone esters (undecanoate, buciclate, respectively) by MENT esters (undecanoate, buciclate, respectively) in male contraceptive androgen-progestin combinations.

5.3 Embodiments as claimed in present claims 2-5, 20-23, 38-41 and 56-59, in as far as not specifically disclosed in the prior art, are not deemed to involve an inventive step in view of the disclosures of D1-D5, D8 and D9 as detailed above.

5.4 Concerning the embodiments of claims 2-5, 20-23, 38-41 and 56-59 (MENT and etonogestrel esters, especially the undecanoates), both D5 and D8 (/D9) could be used as a starting point (Closest Prior Art) for arguing against the presence of an inventive step as follows:

neither replacing testosterone decanoate with MENT undecanoate (D5) nor, conversely, choosing etonogestrel (-esters) as a progestin (D8/D9), needs an inventive effort in view of D8/D9 and D5, respectively; as further illustrated by D10 for etonogestrel esters.

D8 is however chosen as CPA in arguments against presence of an inventive step in these particular embodiments.

5.5 As to the novelty-conferring feature of the volume to be injected being less than 1 ml, reference is made to D1, where it becomes clear that volumes of 1 ml of oil are feasible for injecting the actives of the present invention. The favourable solubility and release properties of androgens and progestins (esters) in and from oily media is known from the prior art, as seen from:

D5, page 4, lines 22-26;

D8, page 2, lines 17-19 and page 4, lines 1-6;

D11, page 3, lines 12-15;

D12, column 1, lines 56-59;

D13, page 217: 0.02 ml peanut oil for a testosterone ester; page 218: 0.2 ml peanut oil for testosterone;

D14, page 196, right column.

Since finding optimal oily injection formulations for the two actives (which is considered to be part of common practice to a skilled person and also indicated in D4: "very small amounts"), it would take no inventive effort to try out volumes of "less than 1" (but for instance close to 1, like 0.9, or 0.2, as indicated) millilitre. Furthermore, the feature does not seem to bring about any technical effect that would render such a measure inventive.

5.5.1 From the above starting point of using "very small amounts" of such oily media containing both actives, the selection of an appropriate device known in the prior art does not seem to require inventive effort, either. Thus the selection of e.g. a needle-less device for self-injection of the composition, with all its (technical and other) advantages already being described in the prior art disclosing the device, does not seem to confer an inventive step in the sense that a further, unexpected technical effect is brought about by such a selection.

5.6 The only difference then remaining in the claims concerned would seem to lie in the choice of the etonogestrel ester chain length (C10-C12) (and its formulation in an oily medium). Formulation in an oily medium, however, seems to be part of the skilled person's standard practice of choosing a commonly known beneficial excipient for the type of compound(s) to be formulated.

Finally, in view of the use of C8 and C11 esters of etonogestrel, in an oily base material, being known, there seems to be no inventive effort involved in choosing an alternative, structurally very closely related chain length; especially if the choice is made to favour a rapid onset of action (shorter chain) or a longer duration of action (longer chain), both effects being known in the prior art.

78

5.6.1 Only if the choice of a specific chain length would have been demonstrated to give rise to a *further*, unexpected technical effect, could such a choice have been considered to involve an inventive step.

NB D10 discloses C8 and C11 esters of etonogestrel, to be used in (female) contraceptive combinatorial applications. Etonogestrel can be formulated in an oily base material.

5.7 Furthermore, self-administration by means of a needleless device is claimed; administration by needleless devices is, however, also indicated in prior art pertaining to male contraceptive formulations of combinations of MENT undecanoate with a progestin. That the administration should be performed by the subject itself is not considered to be a novelty-conferring feature (see point III.3 above).

5.8 Finally, various sets of dependent claims are directed towards dosages and dosage regimens: claims 12, 13, 30, 31, 48, 49, 66 and 67 (dosage regimens) and claims 16-18, 34-36, 52-54 and 70-72.

The former, in as far as not specifically disclosed in the prior art for certain embodiments, is part of a skilled person's common practice of optimising dosages of compounds in a given therapy, thus not requiring inventive effort.

The latter, in as far as such features can be considered to be features that can confer novelty on a claim on which they depend, are also disclosed in the prior art.

FURTHER OBJECTIONS

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1-D7 and D10-D14 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Traducción

TRATADO DE C PERACIÓN DE PATENTES
PCT

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

79

Referencia del expediente del agente o solicitante 2002.733 WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud internacional No. PCT/EP03/50182	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 23.05.2003	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. et al		

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 16.10.2003	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 23698 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 23698 - 4465	Funcionario Autorizado Kanbier, D Teléfono No. +31 70 340-3485

Formato PCT/IPEA400 (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

1-20 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones, números

1- 72 como se presentaron originalmente

Los dibujos, hojas

1/15 – 15/15 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/IPEA/408 (Recuadro I) (julio 1996)

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. 1-10, 12-15, 19-28, 30-33, 37-46, 48-51, 55-64, 66-69 (parcialmente),

Porque

- ☒ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):

Ver hoja separada

- ☒ 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>1-72</u>	SI
	Reivindicaciones	_____	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	_____	SI
	Reivindicaciones	<u>1-72</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 en los siguientes documentos de solicitud:

Texto para 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

1-20 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones, números

1- 72 como se presentaron originalmente

Los dibujos, hojas

1/15 – 15/15 como se presentaron originalmente

La solicitud se refiere a combinaciones anticonceptivas inyectables masculinas de un andrógeno de acción prolongada y una progestina de acción prolongada, en donde ambos activos son preferiblemente derivados de éster y ambos son formulados en una base oleosa de la cual el volumen total a ser inyectado es menor de 1 ml.

Las formulaciones son inyectadas por el mismo sujeto por medio de un dispositivo sin jeringa, una miniaguja o una jeringa prellenada.

Continuación Ítem III

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

- 1. Las reivindicaciones 55-72 se relacionan con un objeto que es considerado por esta autoridad como que se encuentra cubierto por lo provisto en la Regla 67.1 (iv) PCT. Consecuentemente, no se formulará una opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de las reivindicaciones (Artículo 34 (4)(a)(i) PCT).**

2. Un Informe de Búsqueda Internacional fue emitido para el presente grupo de reivindicaciones, hasta donde el objeto incluido allí se encontraba suficientemente definido y soportado por reivindicaciones (adicionales) y por los ejemplos, con respecto a la idea general contemplada por la solicitud como se define en la descripción.

Para el objeto de la presente solicitud excluido de la búsqueda sobre esta base, no se formulará una opinión con respecto a la novedad y el nivel inventivo en este examen preliminar.

La siguiente es una especificación de las razones de la posible exclusión de parte del objeto de la solicitud de la búsqueda y de esa forma del examen preliminar:

- 2.1. Las presentes reivindicaciones 1-10, 12-15, 19-28, 30-33, 37-46, 48-51, 55-64, 66-69 se relacionan con formulaciones, usos, kits y métodos que incluyen un número extremadamente grande de compuestos posibles por el uso de los términos "progestágens de acción prolongada", "andrógeno de acción prolongada", "éster de una cadena grasa de C7 a C15 de un progestágeno de acción prolongada" y "éster de una cadena grasa de C6 a C12 para un andrógeno de acción prolongada". Debido a que la falta de claridad (y concisión) se observa de acuerdo con el significado del Artículo 6 del PCT.
- 2.2. Otras partes (no buscadas) de la solicitud han sido excluidas del examen de acuerdo a lo que se detalla en la Sección V abajo.
3. La característica "una inyección (para ser) administrada por el sujeto mismo" de las presentes reivindicaciones 1, 37 y 55, hasta donde se encuentra permitido por lo provisto en la Regla 67.1 (iv) del PCT, no ha sido considerada restrictiva en términos de la novedad y/o nivel inventivo de las reivindicaciones en cuestión (y cualquier reivindicación dependiente de ellas); ver Sección V abajo, punto 5.7.

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.

84

4. Para la determinación de la cuestión de si las presentes reivindicaciones 19 – 36 y 55-72 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: KAMISCHKE ET AL: "Un efectivo anticonceptivo hormonal masculino utilizando undecanoato de testosterona con preparaciones orales o inyectables de noretisterona" THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY 6 METABOLISM, VOL. 57, no. 2. Febrero 2002, páginas 530-539, X008015706.
- D2: SHETTY ET AL: "Uso de noretisterona y estradiol en minidosis como un anticonceptivo en hombres" CONTRACEPTION, vol 56, no. 4, October 1997, páginas 257-265, XP001149831.
- D3: WO 01 60376 A (SCHERING AG) 23 de Agosto de 2001
- D4: DATABASE WPI Semana 199535 Derwent Publications Ltd., Londres, RU; AN 1995-185577 XP002236800 & AU 79889 94 A (UNIV ZHEJIANG MEDICAL), 23 de Mayo de 1995 & AU 79889 94 A (UNIV ZHEJIANG MEDICAL) 23 de Mayo de 1995.
- D5: WO 02 15938 A (AKZO NOBEL NV) 28 de Febrero de 2002
- D6: C.WANG: "Anticoncepción masculina" BEST PRACTICE RESEARCH CLINICAL OBSTETRICS & GYNAECOLOGY, vol. 16, no. 2, Abril 2002, páginas 193-203 XP 008015.
- D7: ANAWALT B D ET AL: "AVANCES EN ANTICONCEPCIÓN HORMONAL MASCULINA" INTERNATIONAL CONFERENCE ON PUTTING INTO PRACTICE METHODS AND TOOLS FOR INFORMATION SYSTEM DESIGN , XX, XX, vol 33, nó. 9, 2001, páginas 587-595, XP008015712
- D8: WO 99 67271 A (AKZO NOBEL NV) 29 de Diciembre de 1999
- D9: WO 99 67270 A (AKZO NOBEL NV) 29 de Diciembre de 1999
- D10: EP-A-0 737 477 (AKZO NOBEL NV) 16 de Octubre de 1996
- D11: WO01 51056 A (ASTRAZENECA UK LTD) 19 de Julio de 2001
- D12: US-A-2 970 153 (BERTIL HOGBERG KNUT ET AL) 31 de Enero de 1961

D13: DAWSON ET AL: "Efectos en el desarrollo de hormonas sexuales neonatales en habilidades espaciales y de actividad en la rata blanca" BIOLOGICAL PSYCHOLOGY, vol. 3, no. 3, 1975, páginas 213-229, XP008015698.

D14: SHARMA ET AL: "Evaluación de la eficacia, seguridad y reversibilidad de un régimen de combinación de acetato de ciproterona y buciclato de testosterona en mono bonnet" CONTRACEPTION, vol. 62, no. 4, Octubre 2000, páginas 195-201, XP001149398.

D8 y D9 han sido citados en la solicitud.

NOVEDAD

La característica "volumen inyectable de la solución menor de 1 mililitro" hace que las presentes reivindicaciones 1, 19, 37 y 55 sean novedosas.

NIVEL INVENTIVO

5. La presente solicitud no cumple con los criterios establecidos en el Artículo 33(3) del PCT debido a que el objeto de las reivindicaciones 1-72 no alcanza el nivel inventivo (Regla 65(1)(2)PCT) en vista de D1 – D14, por las razones que se describen abajo.

5.1. Las combinaciones de andrógenos de acción prolongada y progestinas de acción prolongada son conocidas para la anticoncepción masculina (literalmente a partir de D7).

D1-D4, a los que también les atañen dichas combinaciones para la anticoncepción masculina, revelan la formulación de andrógeno (usualmente como un éster de testosterona, especialmente undecanoato) en aceite debido a que es el medio inyectable común para compuestos lipofílicos como los esteroides. En algunos casos, la progestina a combinar con el andrógeno es el etonogestrel, a pesar de que los ésteres de noretisterona (enantato) son más comunes.

5.2. D5 usa especialmente etonogestrel cuando se combina con decanoato de testosterona. Este documento también afirma que las cadenas cortas de ésteres de ácidos grasos promueven un rápido inicio de la actividad. Mientras que las cadenas

- mas largas favorecen una duración mas prolongada de la acción (para ésteres de testosterona). Este último aspecto también es mencionado en D12.
- 5.3. D8 y D9 apoyan el reemplazo de ésteres de testosterona (undecanoato, buciclato, respectivamente) por ésteres de MENT (undecanoato, buciclato, respectivamente) en las combinaciones de anticonceptivos masculinos de combinaciones andrógeno-progestágeno.
- 5.4. Concerniente a las inclusiones de las reivindicaciones 2-5, 20-23, 38-41 y 56-59 (ésteres MENT y de etonogestrel, especialmente los undecanoatos), tanto D5 y D8 (/D9) pueden ser usados como punto de referencia (Arte previo más cercano) para argumentar en contra del nivel inventivo como sigue:

Ni reemplazar el decanoato de testosterona con undecanoato de MENT (D5) ni, a la inversa, elegir etonogestrel (ésteres) como progestina (D8/D9), necesita de un esfuerzo inventivo en vista de D8/D9 y D5, respectivamente; como se ilustra mas adelante en D10 para los ésteres de etonogestrel.

D8 es sin embargo elegido como CPA en los argumentos en contra de la presencia del nivel inventivo en estas inclusiones particulares.

- 5.5. Con respecto a la característica que confiere novedad del volumen para ser inyectado que sea menor a 1 ml, se hace referencia a D1, en donde se vuelve claro que los volúmenes de 1 ml de aceite son posibles para inyectar los activos de la presente invención. La solubilidad favorable y propiedades de liberación de los andrógenos y progestinas (ésteres) en y desde un medio aceitoso es conocido a partir del arte previo, como se puede ver en:

D5, página 4, líneas 22-26;

D8, página 2, líneas 17-19 y página 4, líneas 1-6

D11, página 3, líneas 12-15;

D12, columna 1, líneas 56-59;

D13, página 217: 0.02 ml aceite de maní para un éster de testosterona; página 218: 0.2 ml de aceite de maní para testosterona;

D14, página 196, columna derecha

Debido a que hallar formulaciones inyectables aceitosas para los dos activos (que se considera como parte de las prácticas comunes de una persona versada y también indicada en D4: "muy pequeñas cantidades"), no tomaría un esfuerzo inventivo el ensayar volúmenes de "menos de 1 mililitro" (pero por ejemplo cercanos a 1, como 0.9, o 0.2, como se indicó). Adicionalmente, la característica no parece atraer algún efecto técnico que pudiere proporcionar el nivel inventivo.

5.5.1. A partir de arriba el punto de partida de usar "muy pequeñas cantidades" de dicho medio aceitoso que contiene ambos activos, la selección de un dispositivo apropiado conocido en el arte previo tampoco parece requerir de un esfuerzo inventivo. Así la selección de, por ejemplo, un dispositivo sin aguja para la autoinyección de la composición, con todas sus ventajas (técnicas y otras) como las ya descritas en el arte previo que divulga el dispositivo, no parece conferirle el nivel inventivo en el sentido de que un efecto técnico adicional e inesperado es atraído por dicha selección.

5.6. La única diferencia restante en las reivindicaciones que nos conciernen parece recaer sobre la elección de la longitud de la cadena del éster del etonogestrel (C10-C12)(y su formulación en un medio aceitoso). La formulación en un medio aceitoso, sin embargo, parece hacer parte de las prácticas estándar de una persona versada en la materia para elegir un excipiente beneficioso comúnmente conocido para el tipo de compuestos a ser formulados.

Finalmente, en vista del uso de ésteres C8 y C11 de etonogestrel, en una base oleosa, siendo conocida, parece que no se alcanza un esfuerzo inventivo al escoger una alternativa, estructuralmente muy relacionada de la longitud de la cadena; Especialmente si la elección se hace a favor de un inicio rápido de la actividad (cadena corta) o a la larga duración de la actividad (cadena larga), los cuales son conocidos a partir del arte previo.

5.6.1. Solo si la elección de una longitud específica de cadena ha demostrado un aumento de un efecto técnico inesperado, *adicional*, y que dicha elección haya de ser considerada como que involucra el nivel inventivo.



NB D10 revela ésteres de D8 y C11 de etonogestrel, para ser utilizados en solicitudes anticonceptivas combinadas (Femeninas). El etonogestrel puede ser formulado en un material de base oleosa.

5.7. Adicionalmente, la auto administración por medio de un dispositivo sin aguja es reivindicado; la administración por medio de un dispositivo sin aguja es, sin embargo, también indicada en el arte previo relacionada con formulaciones anticonceptivas masculinas de combinaciones de undecanoato de MENT con una progestina. El hecho de que la administración sea realizada por el mismo sujeto no es considerado como una característica que le confiera novedad (ver punto III.3 arriba).

5.8. Finalmente, varios grupos de reivindicaciones dependientes se encuentran dirigidas hacia regímenes de dosificación: reivindicaciones 12, 13, 30, 31, 48, 49, 66 y 67 (regímenes de dosificación) y reivindicaciones 16-18, 34-36, 52-54 y 70-72.

Lo anterior, aunque ciertas inclusiones no se encuentran específicamente reveladas por el arte previo, hace parte de la práctica común para una persona versada que se dedica a optimizar dosificaciones de compuestos en una terapia dada, así no requiere un esfuerzo inventivo.

Lo último, hasta donde dichas características puedan ser consideradas como características que le confieren novedad a la reivindicación de la cual dependen, también ha sido revelado por el arte previo.

OBJECIONES ADICIONALES

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) del PCT, los antecedentes relevantes del arte revelados en D1-D7 y D10-D14 no son mencionados en la descripción, ni tampoco los documentos identificados allí.

PRP/WPC11214/ID-00375

INYECCIÓN CONTRACEPTIVA AUTOADMINISTRADA DE SOLUCIÓN ACEITOSA

CAMPO DE LA INVENCION

5

La invención objetivo se relaciona con el campo de la contracepción (masculina y femenina), y la terapia de reemplazo hormonal (masculino y femenino) (HRT)

10 ANTECEDENTES

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

15 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 luteinizante de las gonadotropinas (LH) y la
20 hormona estimulante del folículo (FSH). Esto resulta en una evacuación de la testosterona intratesticular y la cesación de la espermatogénesis.

La administración del progestageno resulta de una supresión dependiente de dosis de gonadotropinas pituitarias y consecuentemente, una disminución de
25 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
30 endógena.

El uso de progestágeno junto con andrógenos para uso como contraceptivos masculinos es conocido (Guerin and Rollet), *Internacional International Journal of Andrology* 11, 187-199).

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

Además, el uso de progestógenos junto con estrógenos para uso en contracepción femenina es conocido (M. Tausk, J. H. H. Thijssen, Tj. B. van wimersma Greidanus, "Pharmakologie der Hormone", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986).

Los progestágenos son ampliamente usados para la contracepción femenina y en HRT femenina. En la contracepción, los contraceptivos orales de progestágeno-estrógeno son los más ampliamente usados. La administración de tal combinación resulta en un número de efectos: este 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 impida la penetración de la esperma. La mayoría de las píldoras de solo progestágeno (POP) están destinadas solamente al último efecto mencionado.

El HRT femenino está destinado al suplemento de estrógeno endógeno para el tratamiento de las quejas peri y posmenopáusicas (fluidos calientes, y sequedad de la vagina), y para prevenir los síntomas de la deficiencia de estrógeno a largo plazo. La última incluye osteoporosis, enfermedad de la arteria coronaria, incontinencia urogenital, y posiblemente enfermedad de Alzheimer y cáncer colorrectal. Un inconveniente de la administración de estrógeno no opuesto en largo término es el incremento asociado en la proliferación del endometrio, que a su vez puede incrementar el riesgo de cáncer endometrial. Por esta razón, los progestágenos son coadministrados

en regímenes a largo término, en razón a su capacidad para reducir la actividad proliferativa del epitelio endometrial y para inducir la conversión secretoria.

- 5 Sin embargo, el uso de ésteres específicos de etonogestrel para contracepción femenina, HRT femenino y tratamiento/prevencción de desórdenes ginecológicos no habla sido sugerido.

- 10 No existen tampoco descripciones de una solución contraceptiva/HRT masculina o femenina para auto inyección que de cómo resultado altos niveles de complacencia. La complacencia es probablemente el factor más importante en el uso de contraceptivos; sin una buena complacencia aún los mejores contraceptivos no tienen efecto.

- 15 Existe por lo tanto necesidad de un contraceptivo masculino y femenino que tenga una alta proporción de complacencia tanto en sujetos masculinos como femeninos que experimenten contracepción.

- 20 La alta complacencia depende de la administración poco frecuente, indolora sin efectos colaterales y sin reacciones colaterales locales.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 25 La invención objeto suministra una formulación farmacéutica en la forma de una solución aceitosa para la inyección a un sujeto que comprende una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un progestógeno de larga acción y una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un andrógeno de larga acción disuelto en un medio aceitoso farmacéuticamente aceptable en donde la inyección se
30 administra por el sujeto mismo con un dispositivo sin aguja, un dispositivo

con mini aguja o una jeringa subcutánea prellenada y en donde el volumen inyectable de solución es menor de 1 mililitro.

5 La invención objeto contempla adicionalmente un uso de un progestógeno de larga acción y un andrógeno de larga acción disuelto en un medio aceitoso farmacéuticamente aceptable para la elaboración de una formulación farmacéutica inyectable para contracepción masculina en donde la inyección se administra con un dispositivo sin aguja, un dispositivo con mini aguja o una jeringa subcutánea prellenada y en donde el volumen inyectable de
10 solución es menor de 1 mililitro.

La invención objeto también suministra un kit contraceptivo masculino para la inyección que comprende un progestógeno de larga acción y un andrógeno de larga acción disuelto en un medio aceitoso en donde la inyección se
15 administra por el sujeto mismo con un dispositivo sin aguja, un dispositivo con mini agujas o una jeringa subcutánea prellenada y en donde el volumen inyectable de solución es menor de un mililitro.

La invención objeto contempla además un método para contracepción masculina que comprende inyectar la solución que comprende una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un progestógeno de
20 larga acción y una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un andrógeno de larga acción disuelto en un medio aceitoso a un sujeto en donde la inyección se administra por el sujeto mismo con un
25 dispositivo sin aguja, un dispositivo de mini aguja o una jeringa subcutánea prellenada y en donde el volumen inyectable de solución es menor de un mililitro.

La invención objeto también contempla una formulación farmacéutica en la
30 forma de una solución aceitosa para inyección a un sujeto que comprende una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un

progestógeno de larga acción y una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un estrógeno disuelto en un medio aceitoso farmacéuticamente aceptable en donde la inyección se administra por el sujeto mismo con un dispositivo sin agujas, un dispositivo de mini aguja o una jeringa subcutánea prellenada.

FIGURAS

Figura 1

10

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.

15

Figura 2a

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

20

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 los niveles de plasma de etonogestrel en conejos intactos machos. Las medias y el SEM de N=3.

25

Figura 3

30

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

5 **Figura 4**

Efectos dependientes del tiempo de una inyección s.c de 20 mg/kg de MENT undecanoato (MENT-U), MENT-buciclato (MENT-B), heptanoato de testosterona (enantato de testosterona, TE) y undecanoato de testosterona (TU) en conejos machos castrados sobre suero MENT o testosterona (T). Los resultados son las medias de N=3.

Figura 5

15 Farmacocinética de enantato de testosterona, undecanoato de testosterona y buciclato de testosterona después de una IM inyectado en hombre hipogonadal macho con dosis indicadas sobre niveles de plasma y de serotestosterona. El rango normal de serotestosterona es indicado con línea punteada. Los derivados de E. Nieschlag and H. M. Behre. Testosterone
20 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.

Figura 6: completamiento de la inyección.

25

Figura 7: escala de dolor

Figura 8: calificación del dolor inmediata.

30 **Figura 9:** escala de sensación de la inyección

Figura 10: sensación de la inyección.

Figura 11: reacciones de sitio local después de 2 horas.

5 **Figura 12: reacciones de sitio local después de 24 horas.**

Figura 13: reacciones de sitio local después de 5-7 días.

Figura 14: preferencia del sujeto.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVECIÓN

La invención objeto suministra una formulación farmacéutica en la forma de una solución aceitosa para inyección a un sujeto que comprende una
15 cantidad contraceptivamente y/i terapéuticamente efectiva de un progestógeno de larga acción y una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un andrógeno de larga acción disuelto en un medio aceitoso farmacéuticamente aceptable en donde la inyección se administra por el sujeto mismo con un dispositivo sin aguja, un dispositivo de
20 mini aguja una jeringa subcutánea prellenada y en donde el volumen inyectable de la solución es menor de 1 mililitro.

La invención objeto contempla además el uso de un progestógeno de larga acción y un andrógeno de larga acción disuelto en un medio aceitoso
25 farmacéuticamente aceptable para la elaboración de una formulación farmacéutica inyectable para la contracepción masculina en donde la inyección se administra con un dispositivo sin aguja, un dispositivo de mini aguja o una jeringa subcutánea prellenada y en donde el volumen inyectable de la solución es menor de 1 mililitro.

30

- La invención objeto contempla además un método de contracepción masculina que comprende la inyección de una solución que comprende una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un progestógeno de larga acción y una cantidad contraceptivamente y/o
- 5 terapéuticamente efectiva de un andrógeno de larga acción disuelto en un medio aceitoso a un sujeto en donde la inyección se administra por el sujeto mismo con un dispositivo sin aguja, un dispositivo de mini aguja o una jeringa subcutánea prellenada y en donde el volumen inyectable de la solución es menor de 1 mililitro.
- 10
- Similarmente, una formulación farmacéutica en la forma de una solución aceitosa para inyección al sujeto se puede preparar comprendiendo una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un progestógeno de larga acción y una cantidad contraceptivamente y/o
- 15 terapéuticamente efectiva de un estrógeno de larga acción disuelto en un medio aceitoso farmacéuticamente aceptable en donde la inyección se administra por el sujeto mismo con un dispositivo sin aguja, un dispositivo de mini aguja o una jeringa subcutánea prellenada y en donde el volumen inyectable de las soluciones es menor de 1 mililitro.
- 20
- Similarmente, una solución farmacéutica en la forma de una solución aceitosa para inyección a un sujeto se puede preparar comprendiendo una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un progestógeno de larga acción y una cantidad contraceptivamente y/o
- 25 terapéuticamente efectiva de un estrógeno de larga acción disuelto en un medio aceitoso farmacéuticamente aceptable en donde la inyección se administra por el sujeto mismo con un dispositivo sin aguja, o un dispositivo de mini aguja o una jeringa subcutáneas prellenada y en donde el volumen inyectable de la solución es menor de 1 mililitro.
- 30
- En una modalidad preferida, el progestógeno de larga acción es un éster con una longitud de cadena grasa de C7 a C15, preferiblemente un éster de un

progestógeno seleccionado del grupo que consiste de etisterona, noretisterona (noretindrona), dimetisterona, noretinodrel, norgestrienona, linesrenol, etinodiol, (levo) norgestrel, desogestrel, gestodeno, alilestrenol, etonogestrel y dienogest. En una modalidad específica, el progestógeno es
5 un éster de etonogestrel con una longitud de cadena grasa de C10 a C12.

En una modalidad preferida, el andrógeno de larga acción es un éster con una longitud de cadena grasa de C10 a C12, preferiblemente un éster de testosterona o un éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT). En una
10 modalidad específica. El éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT) es MENT undecanoato. En una modalidad preferida, se contempla que el progestógeno de larga acción es un éster de etonogestrel y un andrógeno de larga acción es un éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT). En la mayoría de las modalidades preferidas, el éster de 7- α -metil-19-
15 nortestosterona (MENT) es MENT undecanoato y el éster de etonogestrel es etonogestrel undecanoato y/o etonogestrel decanoato y/o etonogestrel dodecanoato.

Se contempla que la inyección tiene lugar una vez por mes y una vez por 2
20 meses.

El progestógeno y los ésteres de testosterona se pueden preparar al disolverse en una cantidad adecuada de un medio aceitoso, tal como aceite de araquís, ácido oleico, aceite de castor, etil undecanoato, aceite de
25 almendra, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de soya, triglicerizado (purificado), ésteres de propilenglicol, etil oleato y similares, incluyendo mezclas de aceites. La cantidad de ésteres que se pueden disolver difieren por el medio escogido, pero generalmente estarán en el rango de desde 100-400 mg.

En una modalidad preferida se contempla adicionalmente que el medio aceitoso sea aceite de araquis y etil undecanoato.

5 En una modalidad adicional, la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva del MENT undecanoato es de 50-400 mg y la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel es 25-200 mg. En una modalidad más específica, la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de MENT undecanoato es 50-200 mg y la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de
10 éster de etonogestrel es 50-100 mg. En una modalidad muy específica, la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de MENT undecanoato es 100 mg y la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel es 50 mg.

15 Los aditivos comunes a los fluidos de inyección se pueden agregar a la solución si se desea. Los aditivos adecuados son conocidos por las personas expertas en la técnica. Los posibles aditivos incluyen líquidos que sirven para disminuir la viscosidad de la formulación, por ejemplo, benzil alcohol, benzil benzoato, benzil propionato, etil oleato y etil undecanoato.

20

La presente invención describe adicionalmente en los siguientes ejemplos aunque no se pretende de ninguna manera limitar el alcance de la invención como se reivindica.

25 EJEMPLOS

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

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

- heptanoato de etonogestrel
- nonanoato de etonogestrel
- decanoato de etonogestrel
- 5 • undecanoato de etonogestrel
- dodecanoato de etonogestrel
- tridecanoato de etonogestrel

También se preparó pentadecanoato de etonogestrel.

10

La figura 1 muestra la estructura química de estos compuestos.

Como referencia, etonogestrel también fue incluido.

15 *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
 20 ésteres de alcoholes terciarios (similares al 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, cloruro ácido, piridina, Watson, T. G. et
 25 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).

30

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
5 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
10 ambiente. La mezcla de reacción fue lavada con agua, una solución acuosa
saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y solución salina. 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 etil
acetato (40 ml), enfriado a 0°C, y agitado con hidróxido de sodio acuoso (1M,
15 13 ml) durante 2 h. La mezcla fue extraída con etil acetato; las fases
orgánicas combinadas fueron lavadas con hidróxido de sodio acuoso en hielo
frío (1M), agua y solución salina, 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). ¹H-
20 NMR (CDCl₃) : 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 [M+H]⁺ 465.3358. Masa calculada [M+H]⁺ 465.3363.

De una manera análoga al procedimiento descrito anteriormente, heptanoato
25 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). 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 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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 $[M+H]^+$ 507.3829. Masa calculada $[M+H]^+$ 507.3832.
- 20 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 $[M+H]^+$ 521.4007. Masa calculada $[M+H]^+$ 521.3989.
- 25

g) (17 α)-13-Etil-11-metileno-17-[[1-oxopentadecil]oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-ona (pentadecanoato de etonogestrel). ¹H-NMR (CDCl₃): 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 [M+H]⁺ 549.4278. Masa calculada [M+H]⁺ 549.4302.

Estudios farmacocinéticos en el conejo

Para la determinación del perfil farmacocinético de los diferentes ésteres de etonogestrel después de aplicación parenteral, la aplicación i. m. en el modelo de conejo castrado se escogió en lugar de s. c. En resumen, los conejos fueron inyectados una vez (día 1) con los ésteres de etonogestrel indicados a 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 con EDTA fue preparado (1500 g, 15 minutos) y almacenado a -20°C. Con LC-MSMS, la cantidad de compuesto padre (etonogestrel) fue determinada en estas muestras. El límite inferior de este nuevo ensayo es 0,5 nmol/l, desde 0-250 nmol/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 seronivel de etonogestrel por encima de 1 nmol/l. Comparado con los 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 mostró 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.

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.

10 EJEMPLO-2-Cinética de dos ésteres MENT en conejos

El perfil farmacocinético de MENT-undecanoato y el MENT-buciclato se comparó con enantato de testosterona y el undecanoato de testosterona. La figura 3 muestra las estructuras químicas de estos ésteres andrógenos.

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

Estudios farmacocinéticas en conejos

20 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 araxis (con una
25 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 padre (testosterona o MENT) se determinó en estas muestras. El límite inferior de este nuevo ensayo es 2 nmol/l, de 0 - 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 MENT-undecanoato como con el MENT- buciclato un perfil farmacocinético de MENT liberado se encontró el cual es similar a aquel del compuesto de la testosterona undecanoato compuesto de referencia 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, sugiriendo un comportamiento farmacocinético más óptimo que el estándar corriente en enantato de testosterona.

En los humanos, los farmacocinéticos óptimos fueron obtenidos con undecanoato 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 solventes fueron usados:

- undecanoato de etilo

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

5 Usando estos solventes, las siguientes soluciones fueron preparadas:

- 100 mg/ml de undecanoato de etonogestrel en los diferentes solventes.
 - 50 mg/ml de undecanoato de etonogestrel en los diferentes solventes
 - 200 mg/ml de undecanoato de MENT en los diferentes solventes
- 10
- 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 solventes.

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

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

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

solvente	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 solventes. Los resultados se resumen en la tabla 2.

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

Solvente	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 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
			Solución amarillosa clara		

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 solventes ensayados. Ambos el undecanoato de etonogestrel y el undecanoato de MENT pudieron ser disueltos en dos tiempos la concentración deseada en todos los cuatro solventes ensayados.

- 5 No hubo ni ocurrió precipitación a temperatura ambiente de cuarto cuando 50 mg/ml de undecanoato de etonogestrel y 100 mg/ml de undecanoato de MENT fueron disueltos en todos los cuatro solventes.

- 10 La viscosidad de undecanoato del etilo y undecanoato de etilo + 50% de benzoato de benzilo fue significativamente inferior a la viscosidad del aceite de araxis y el aceite de araxis + 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 solventes fue la más baja (4 cps) para la solución de undecanoato de etilo,
- 15 seguido por el undecanoato de etilo + 50% de benzoato de benzilo (7 cps) y el aceite de araxis + 50% de benzoato de benzilo (39 cps). La viscosidad de la solución de aceite de araxis fue significativamente mayor que la viscosidad de las otras soluciones (100 cps).

20 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
- 25 según se describió en *Wu, F.C., Balasubramanian, R., Mulders, T.M. and Coellingh-Bennink H.J., Oral progestogen combined with testosterone as a potencial 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 clásico de Clauberg. Brevemente, conejos hembras inmaduros, cebados 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.*

EJEMPLO 6-administración sin aguja de aceite de araquís en voluntarios humanos.

Se administró aceite de araquís mediante un dispositivo sin aguja y mediante aguja y jeringa para comparar seis parámetros:

(1) Completamiento de inyección; (2) dolor por inyección; (3) sensación de la inyección; (4) reacciones de sitio local; (5) referencia del sujeto; y (6) efectos adversos sistémicos.



Cuarenta y ocho (48) hombres saludables de edades entre 18-70 fueron reclutados para un ensayo controlado con aguja aleatorizado con marcación abierta. Los hombres fueron divididos en cuatro grupos:

5 Grupo 1: inyección intramuscular con aceite de araxis y 10% de benzil alcohol con una aguja y una jeringa IM (1.5 pulgadas, aguja calibre 20)-en lo sucesivo denominado dispositivo A.

Grupo: inyección subcutánea con aceite de araxis y 10% de benzil alcohol con una aguja y una jeringa S. C. (1.0 pulgadas, aguja calibre 20)-en lo sucesivo denominado dispositivo B.

10 Grupo 3: inyección intramuscular con aceite de araxis y 10% de benzil alcohol con el dispositivo sin aguja Medi-Jector Leedle Free System (MJ7)IM (100 lb. Resorte, 0,014 orificio (presión diferencial)-en lo sucesivo denominado dispositivo C.

15 Grupo 4: inyección subcutánea de aceite de araxis y 10% de benzil alcohol con el dispositivo sin aguja Medi-Jector Leedle Free System (MJ7) S. C. (85 lb. resorte, 0.011 orificio)-en lo sucesivo denominado dispositivo D.

Los hombres visitaron la clínica 3 veces. Durante la primer visita, los hombres fueron ensayados de cómo auto inyectarse en dos sesiones de inyección con dos inyecciones separada cada una por dos horas. Cada
20 sesión fue con agujas IM o S. C. o MediJector. Las inyecciones fueron aleatorizadas en el muslo derecho o izquierdo y superior o inferior. La reacción de sitio local (dolor, ardor, rojidad, hinchamiento, magullamiento y sensación) fueron evaluados inmediatamente después de cada inyección y dos horas después y un cuestionario de referencias del paciente fue llenado.

25 Durante la segunda visita 24 horas más tarde, la reacción de sitio local y cualquier experiencia adversa fue evaluada. Durante la tercera vista, 5-7 días

más tarde, la reacción de sitio local y las referencias adversas fueron de nuevo evaluadas.

Completamiento de la inyección.

5 Para evaluar el completamiento de la inyección, se utilizó la siguiente escala de Índice de penetración:

(1)-todo el aceite penetró en la piel; (2S)-ligera humedad sobre la piel; (2) la mayoría del aceite penetró en la piel; (3) aproximadamente la mitad del aceite penetró la piel; (4) muy poco del aceite penetró en la piel.

10 La figura 6 muestra los resultados. La inyección más completa se logró con una aguja IM y posterior con un MediJector IM (dispositivo A y C respectivamente).

Dolor por la Inyección

15 Para evaluar el dolor, se utilizó una escala de dolor (figura 7). La figura 8 muestra claramente que el menor dolor se experimentó con el MediJector IM, y el mayor dolor con la aguja IM.

Sensación de Inyección

Para evaluar la sensación de la inyección, se utilizó una escala como se presenta en la figura 9. La figura 10 muestra que tanto que ambos dispositivos MediJector originan menos sensación de inyección.

Reacciones de Sitio Local

Para evaluar las reacciones de sitio local, se utilizó la siguiente escala de evaluación de 4 puntos: 0-sin reacción; 1-reacción media; 2-reacción moderada; 4-reacción severa.

La figura 11 muestra las reacciones de sitio local después de 2 horas, la Figura 12 después de 24 horas y la Figura 13 después de 5-7 días.

Preferencia del Sujeto

El cuestionario de preferencias del paciente incluyó las siguientes preguntas:

- 5 **Pregunta 1-En total yo encontré las inyecciones para el dispositivo A, B, C, D-muy poco placenteras, algo no placenteras-ligeramente no placenteras-fuertemente no placenteras-nada placenteras.**

Pregunta 2-Que tanto desearía usted que un doctor le suministrará una inyección con el dispositivo A, B, C, D.

- 10 **-muy deseoso;-un poco deseoso;-neutro;-un poco no deseoso;-muy poco deseoso.**

Pregunta 3-Que tanto le agradaría a usted mismo aplicarse una inyección con el dispositivo A, B, C, D

-muy deseoso;-un poco deseoso;-neutro;-poco no deseoso;-nada deseoso.

- 15 **Pregunta 4-Cual dispositivo desearía más utilizar para aplicarse usted mismo inyecciones en casa.**

-aguja y jeringa IM (dispositivo A);-aguja y jeringa S. C. (dispositivo B); - MediJector IM -(dispositivo C); MediJector S. C. (dispositivo B).

La Figura 14 muestra los resultados del cuestionario.

20 *Eventos Adversos Sistémicos*

En total 7 eventos adversos fueron reportados: dos ampollas 5 costras en el sitio de inyección. Los eventos fueron todos medios e involucraron todos los

cuatro dispositivos. Los eventos fueron probablemente relacionados con el aceite.

Conclusiones

5 Los ensayos anteriores muestran que la administración S. C. de aceite tiene algún porcentaje de inyecciones húmedas.

Los MediJector IM y S. C. fueron significativamente menos dolorosos que las agujas. Ellos también fueron considerados más placenteros.

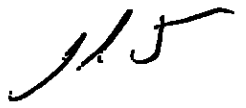
10 Aunque los MediJector tuvieron una mayor incidencia de reacciones de sitio local (medio y clínicamente insignificante), los sujetos tuvieron una preferencia significativa por el MediJector sin aguja.

Con el fin de lograr un mayor completamiento de la inyección con MediJector IM; la fuerza del resorte se puede incrementar. Otra posibilidad es utilizar un dispositivo de mini aguja.

REIVINDICACIONES

- 5 1. una formulación farmacéutica en la forma de una solución aceitosa para inyección a un sujeto que comprende una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un progestágeno de larga acción y una cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un andrógeno de larga acción disuelto en un medio aceitoso farmacéuticamente aceptable en donde la inyección se administra por el sujeto mismo con un dispositivo sin

10 aguja, un dispositivo de mini aguja o una jeringa subcutánea prellenada y en donde el volumen inyectable de la solución es menor de 1 mililitro.
- 15 2. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el progestágeno de larga acción es un éster con una longitud de cadena grasa de C7 a C15.
- 20 3. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 2 en donde el progestógeno de larga acción es un Ester de un progestógeno seleccionado del grupo que consiste de etisterona, noretisterona, (noretindrona), dimetisterona, noretinodrel, norgestrienona, linestrenol, etinodiol, (levo) norgestrel, desogestrel, gestodeno, alilestrenol, etonogestrel y dienogest.



4. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el andrógeno de larga acción es un éster con una longitud de cadena grasa de C6 a C12.
- 5 5. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 4 en donde el andrógeno de larga acción es un éster de 7- α -metil-19-nortestorona (MENT).
- 10 6. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 5 en donde el éster de 7- α -metil-19-nortestorona (MENT) es MENT undecanoato.
7. Una formulación de acuerdo a la reivindicación en donde el progestógeno de larga acción es un éster de etonogestrel.
- 15 8. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 7 en donde el éster de etonogestrel tiene una longitud de cadena grasa de C10 a C12.
9. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 8 en donde el éter de etonogestrel es etonogestrel undecanoato.
- 20 10. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el progestógeno de larga acción es un éster de etonogestrel y el andrógeno de larga acción es un éster de 7- α -metil-19-nortestorona (MENT).

- 5 11. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 10 en donde el éster de 7- α -metil-19-nortestorona (MENT) es MENT undecanoato y el éster de etonogestrel es etonogestrel undecanoato y/o el etonogestrel decanoato y/o etonogestrel dodecanoato.
12. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 1 en donde la inyección tiene lugar una vez por mes.
- 10 13. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 1 en donde la inyección tiene lugar una vez cada dos meses.
14. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el medio aceitoso es aceite de araxis.
- 15 15. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 1 en donde el medio aceitoso consiste de etil undecanoato.
- 20 16. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 11 en donde la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de MENT undecanoato es 50-400 mg y la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel es 25-200 mg.

17. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 16 en donde la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de MENT undecanoato es 50-200 mg y la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel es 50-100 mg.

5

18. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 17 en donde la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de MENT undecanoato de 100 mg y la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel es 50 mg.

10

19. Un uso de un progestógeno de larga acción y un andrógeno de larga acción disueltos en un medio aceitoso farmacéuticamente aceptable para la elaboración de una formulación farmacéutica inyectable para la contracepción masculina en donde la inyección se administra con un dispositivo sin aguja, un dispositivo de mini aguja o una jeringa subcutánea prellenada y en donde el volumen inyectable de la solución es menor de 1 mililitro.

15

20. Un uso de acuerdo a la reivindicación 19 en donde el progestógeno de larga acción es un éster con una longitud de cadena grasa de C7 a C15.

20

21. Un uso de acuerdo a la reivindicación 20 en donde el progestógeno de larga acción es un éster de un progestógeno seleccionado del grupo que consiste de etisterona, noretisterona, (noretindrona), dimetisterona, noretinodrel, norgestrienona, linestrenol, etinodiol,

25

(levo) norgestrel, desogestrel, gestodeno, alilestrenol, etonogestrel y dienogest.

5 22. Un uso de acuerdo a la reivindicación 19 en donde el andrógeno de larga acción es un éster con una longitud de cadena grasa de C6 a C12.

23. Un uso de acuerdo a la reivindicación 22 en donde el andrógeno de larga acción es un éster de testosterona o un éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT).

10

24. Un uso de acuerdo a la reivindicación 23 en donde el éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT) es MENT undecanoato.

15

25. Un uso de acuerdo a la reivindicación 21 en donde el progestógeno de larga acción es un éster de etonogestrel.

26. Un uso de acuerdo a la reivindicación 25 en donde el éster de etonogestrel tiene una longitud de cadena grasa de C10 a C12.

20

27. Un uso de acuerdo a la reivindicación 26 en donde el éster de etonogestrel es undecanoato de etonogestrel.

28. Un uso de acuerdo a la reivindicación 19 en donde el progestógeno de larga acción es un éster de etonogestrel y el andrógeno de larga acción es un éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT).
- 5 29. Un uso de acuerdo a la reivindicación 28 en donde el éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT) es MENT undecanoato y el éster de etonogestrel es etonogestrel undecanoato y/o etonogestrel decanoato y/o etonogestrel dodecanoato.
- 10 30. El uso de acuerdo a la reivindicación 19 en donde la inyección tiene lugar una vez por mes.
31. El uso de acuerdo a la reivindicación 19 en donde la inyección tiene lugar una vez cada dos meses.
- 15
32. Un uso de acuerdo a la reivindicación 19 en donde el medio aceitoso es aceite de araquís.
33. Un uso de acuerdo a la reivindicación 19 en donde el medio aceitoso es etil undecanoato.
- 20
34. Un uso de acuerdo a la reivindicación 19 en donde la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de MENT undecanoato es 50-400 mg y la cantidad contraceptivamente y/o

terapéuticamente efectiva de etonogestrel undecanoato y/o etonogestrel decanoato y/o etonogestrel dodecanoato es 25-200 mg.

5 35. Un uso de acuerdo a la reivindicación 34 en donde la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva del MENT undecanoato es 50-200 mg y la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel es 50-100 mg.

10 36. Un uso de acuerdo a la reivindicación 35 en donde la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva del MENT undecanoato es 100 mg y la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel 50 mg.

15 37. Un kit contraceptivo masculino para inyección que comprende un progestágeno de larga acción y un andrógeno de larga acción disuelto en un medio aceitoso en donde la inyección se administra por el sujeto mismo con un dispositivo sin aguja, un dispositivo de mini aguja o una jeringa subcutánea prellenada y en donde el volumen inyectable de la solución es menos de 1 mililitro.

20

38. Un kit de acuerdo a la reivindicación 37 en donde el progestógeno de larga acción es un éster con una longitud de cadena grasa de C7 a C15.

- 5 39. Un kit de acuerdo a la reivindicación 38 en donde el progestógeno de larga acción es un éster de un progestógeno seleccionado del grupo que consiste de etisterona, noretisterona, (noretindrona), dimetisterona, noretinodrel, norgestrienona, linestrenol, etinodiol, (levo) norgestrel, desogestrel, gestodeno, alilestrenol, etonogestrel y dienogest.
- 10 40. Un kit de acuerdo a la reivindicación 37 en donde el andrógeno de larga acción es un éster con una longitud de cadena grasa de C6 a C12.
- 15 41. Un kit de acuerdo a la reivindicación 40 en donde el andrógeno de larga acción es un éster de testosterona o un éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT).
- 20 42. Un kit de acuerdo a la reivindicación 41 en donde el éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT) es MENT undecanoato.
- 20 43. Un kit de acuerdo a la reivindicación 39 en donde el progestógeno de larga acción es un éster de etonogestrel.
44. Un kit de acuerdo a la reivindicación 43 en donde el éster de etonogestrel tiene una longitud de cadena grasa de C10 a C12.

45. Un kit de acuerdo a la reivindicación 44 en donde el éster de etonogestrel es etonogestrel undecanoato.
- 5 46. Un kit de acuerdo a la reivindicación 37 en donde el progestógeno de larga acción es un éster de etonogestrel y el andrógeno de larga acción es un éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT).
- 10 47. Un kit de acuerdo a la reivindicación 43 en donde el éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT) es MENT undecanoato y el éster de etonogestrel es etonogestrel undecanoato y/o etonogestrel decanoato y/o etonogestrel dodecanoato.
48. Un kit de acuerdo a la reivindicación 37 en donde la inyección tiene lugar una vez por mes.
- 15 49. Un kit de acuerdo a la reivindicación 37 en donde la inyección tiene lugar una vez cada dos meses.
- 20 50. Un kit de acuerdo a la reivindicación 37 en donde el medio aceitoso es aceite de araquís.
51. Un kit de acuerdo a la reivindicación 37 en donde el medio aceitoso es etil undecanoato.

52. Un kit de acuerdo a la reivindicación 37 en donde la cantidad
contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de MENT
undecanoato es 50-400 mg y la cantidad contraceptivamente y/o
5 terapéuticamente efectiva de etonogestrel undecanoato y/o
etonogestrel decanoato y/o etonogestrel dodecanoato es 25-200 mg.
53. Un kit de acuerdo a la reivindicación 52 en donde la cantidad
contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de MENT
undecanoato es 50-200 mg y la cantidad contraceptivamente y/o
10 terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel es 50-100 mg.
54. Un kit de acuerdo a la reivindicación 53 en donde la cantidad
contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de MENT
undecanoato es 100 mg y la cantidad contraceptivamente y/o
15 terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel es 50 mg.
55. Un método de contracepción que comprende inyectar una solución
que comprende una cantidad contraceptivamente y/o
20 terapéuticamente efectiva de un progestógeno de larga acción y una
cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de un
andrógeno de larga acción disuelto en un medio aceitoso a un sujeto
en donde la inyección es administrada por el sujeto mismo con un
dispositivo sin aguja, un dispositivo de mini aguja o una jeringa
subcutánea prellenada y en donde el volumen inyectable de solución
25 es menor de 1 mililitro.

56. Un método de acuerdo a la reivindicación 55 en donde el progestógeno de larga acción es un éster con una longitud de cadena grasa de C7 a C15.
- 5 57. Un método de acuerdo a la reivindicación 56 en donde el progestógeno de larga acción es un éster seleccionado del grupo que consiste de etisterona, noretisterona, (noretindrona), dimetisterona, noretinodrel, norgestrienona, linestrenol, etinodiol, (levo) norgestrel, desogestrel, gestodeno, alilestrenol, etonogestrel y
10 dienogest.
58. Un método de acuerdo a la reivindicación 55 en donde el andrógeno de larga acción es un éster con una longitud de cadena grasa de C6 a C12.
- 15 59. Un método de acuerdo a la reivindicación 56 en donde el andrógeno de larga acción es un éster de testosterona o un éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT).
- 20 60. Un método de acuerdo a la reivindicación 57 en donde el éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT) es MENT undecanoato.
61. Un método de acuerdo a la reivindicación 57 en donde el progestógeno de larga acción es un éster de etonogestrel.

62. Un método de acuerdo a la reivindicación 61 en donde el éster de etonogestrel tiene una longitud de cadena grasa de C10 a C12.
- 5 63. Un método de acuerdo a la reivindicación 62 en donde el éster de etonogestrel es etonogestrel undecanoato.
64. Un método de acuerdo a la reivindicación 55 en donde el progestógeno de larga acción es un éster de etonogestrel y el andrógeno de larga acción es un éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT).
- 10 65. Un método de acuerdo a la reivindicación 64 en donde el éster de 7- α -metil-19-nortestosterona (MENT) es MENT undecanoato y el éster de etonogestrel es etonogestrel undecanoato y/o etonogestrel undecanoato y/o etonogestrel decanoato y/o etonogestrel dodecanoato.
- 15 66. Un método de acuerdo a la reivindicación 55 en donde la inyección tiene lugar una vez por mes.
- 20 67. Un método de acuerdo a la reivindicación 55 en donde la inyección tiene lugar una vez cada dos meses.

68. Un método de acuerdo a la reivindicación 55 en donde el medio aceitoso es aceite de araquís.

69. Un método de acuerdo a la reivindicación 55 en donde el medio aceitoso es etil undecanoato.

5

70. Un método de acuerdo a la reivindicación 55 en donde la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de MENT undecanoato es 50-400 mg y la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de etonogestrel undecanoato y/o etonogestrel decanoato y/o etonogestrel dodecanoato es 25-200 mg.

10

71. Un método de acuerdo a la reivindicación 70 en donde la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de MENT undecanoato es 50-200 mg y la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel es 50-100 mg.

15

72. Un método de acuerdo a la reivindicación 71 en donde la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de MENT undecanoato de 100 mg y la cantidad contraceptivamente y/o terapéuticamente efectiva de éster de etonogestrel es 50 mg.

20

Figura 1

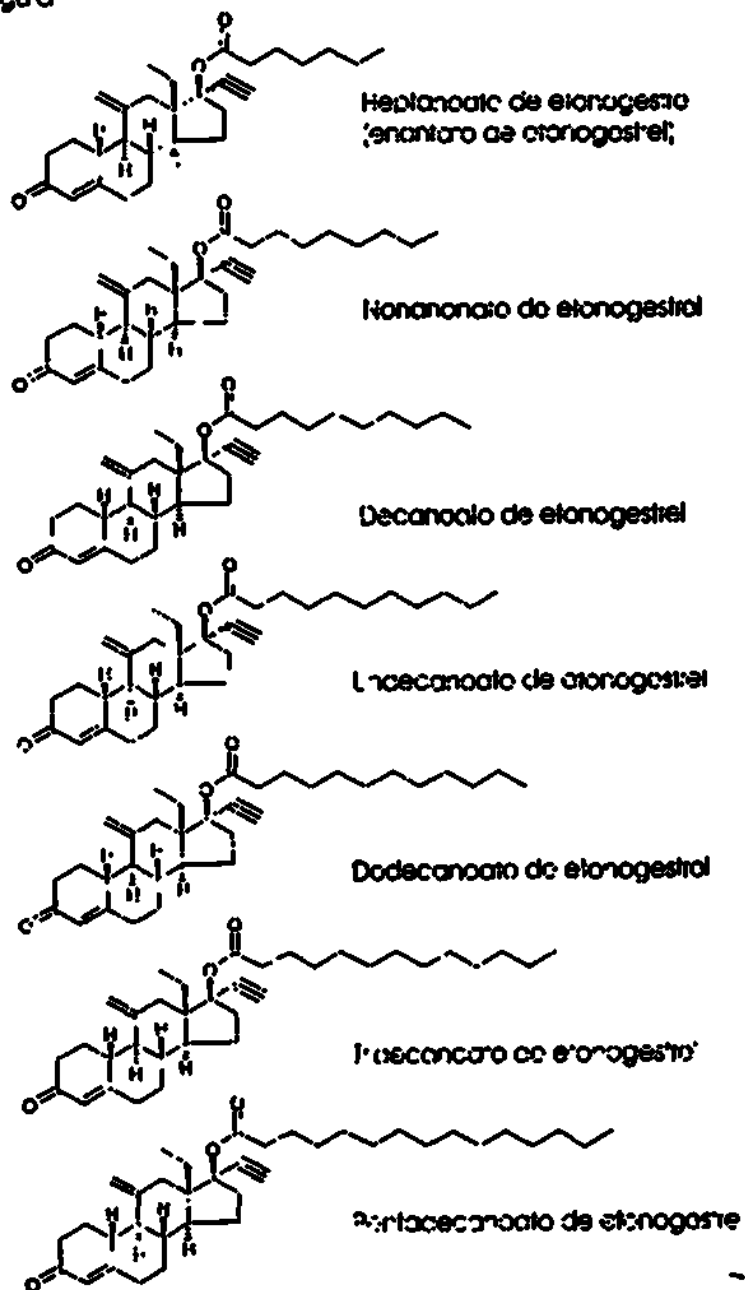


Figura 2a

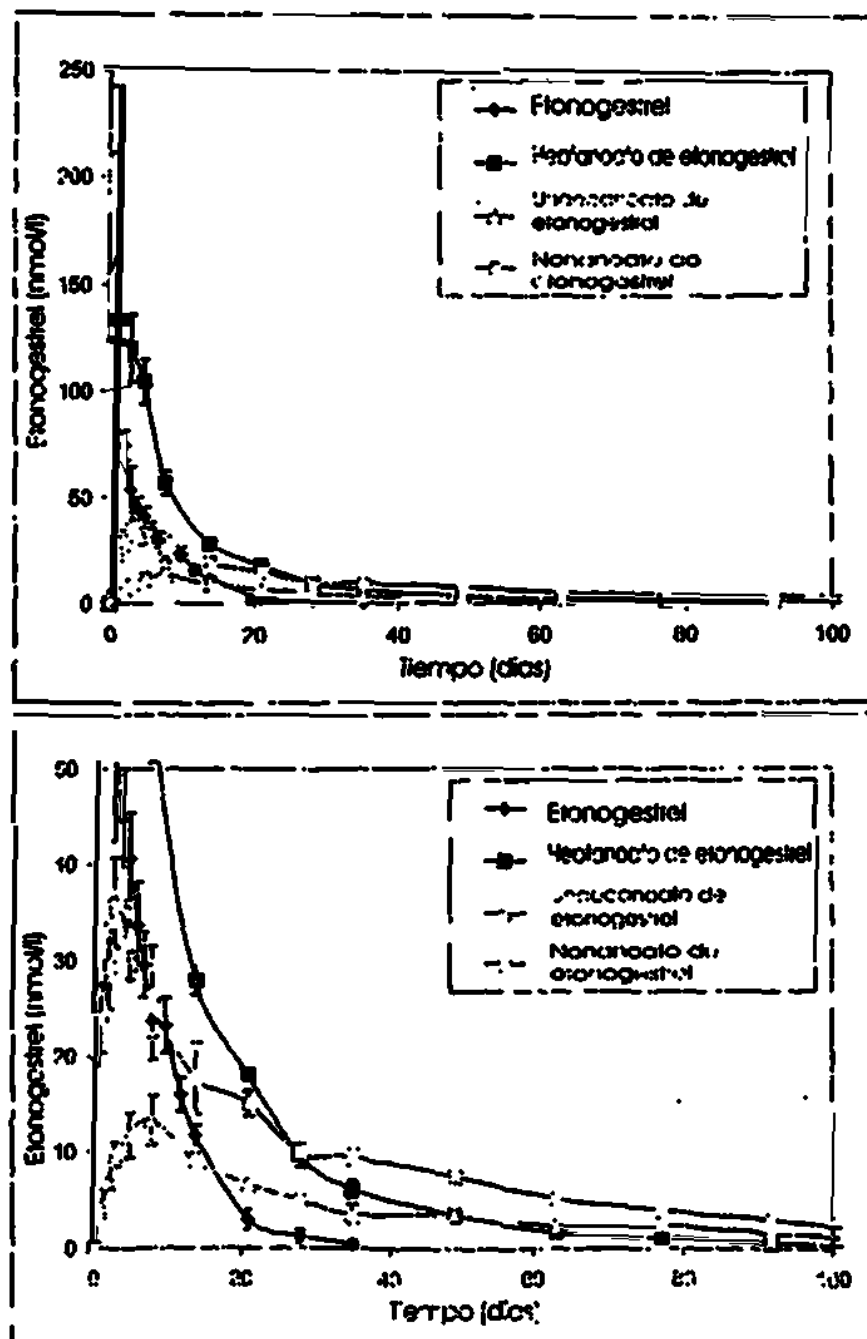
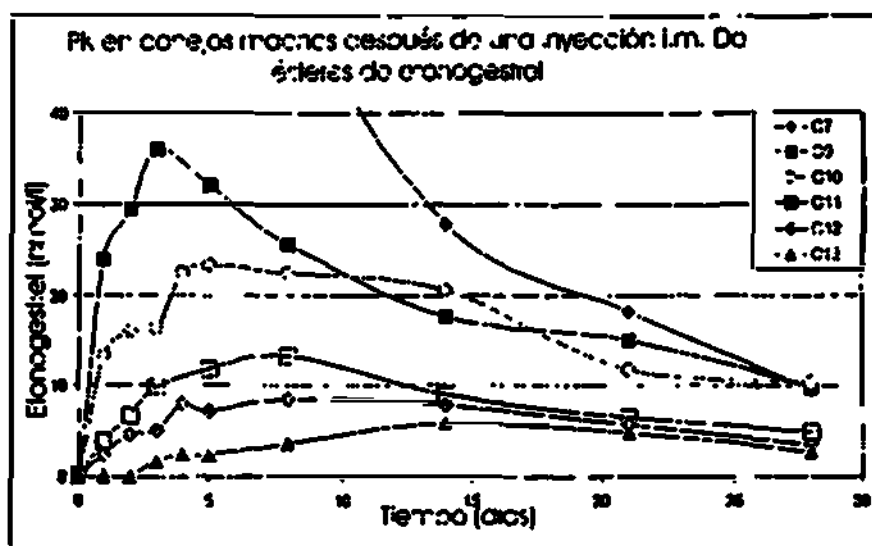


Figura 2a



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

130

Figura 3

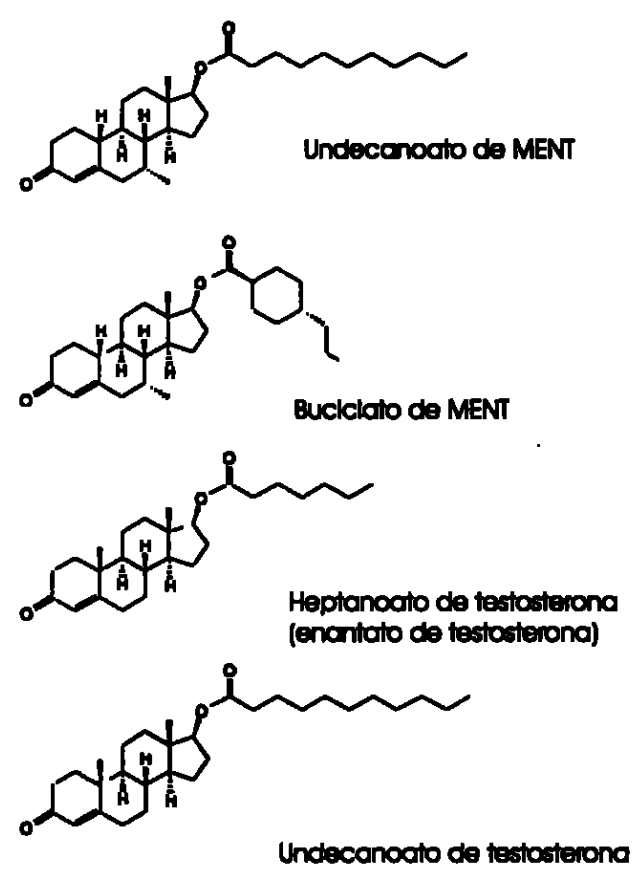


Figura 4

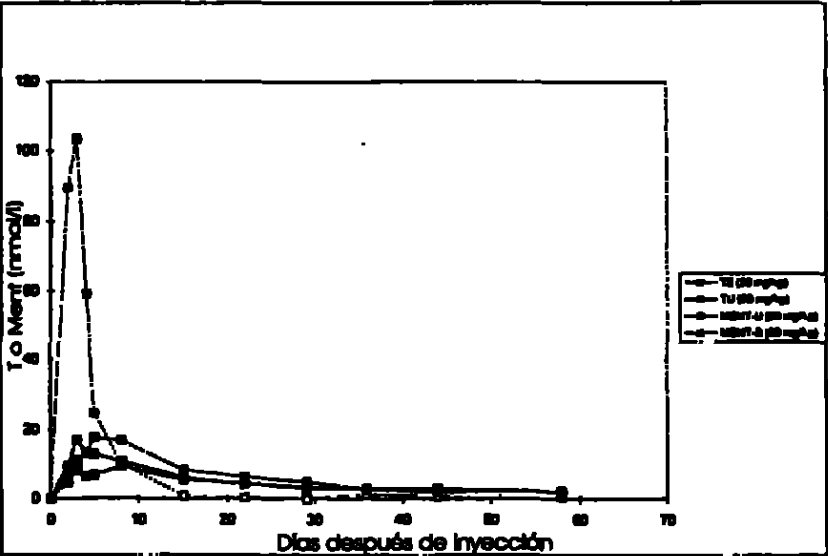


Figura 5

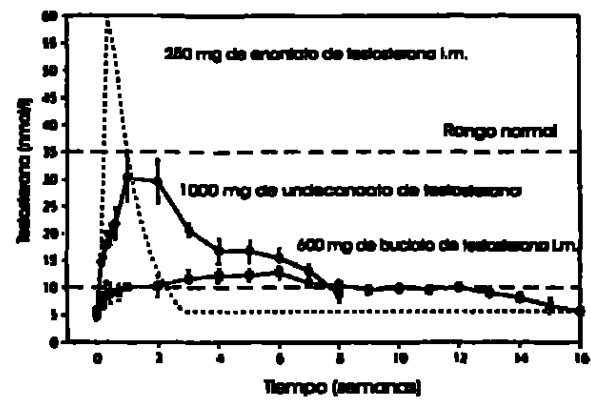
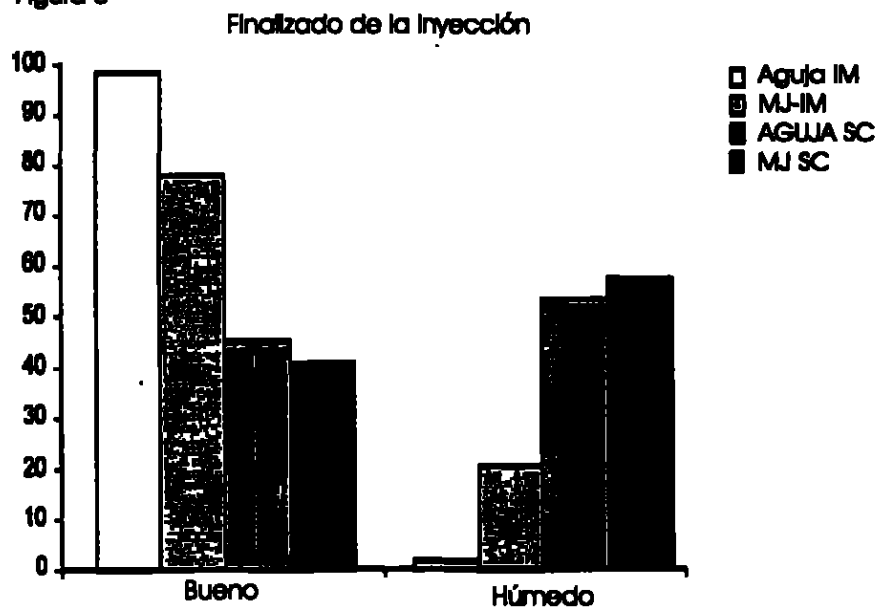


Figura 6



134

Figura 7

20	
19	EXTREMADAMENTE INTENSO
18	
17	MUY INTENSO
16	INTENSO
15	FUERTE
14	LIGERAMENTE INTENSO
13	
12	APENAS FUERTE
11	MODERADO
10	
9	
8	SUAVE
7	MUY SUAVE
6	
5	DÉBIL
4	MUY DÉBIL
3	
2	
1	DÉBIL
0	SIN SENSACIÓN DE DOLOR

Figura 8

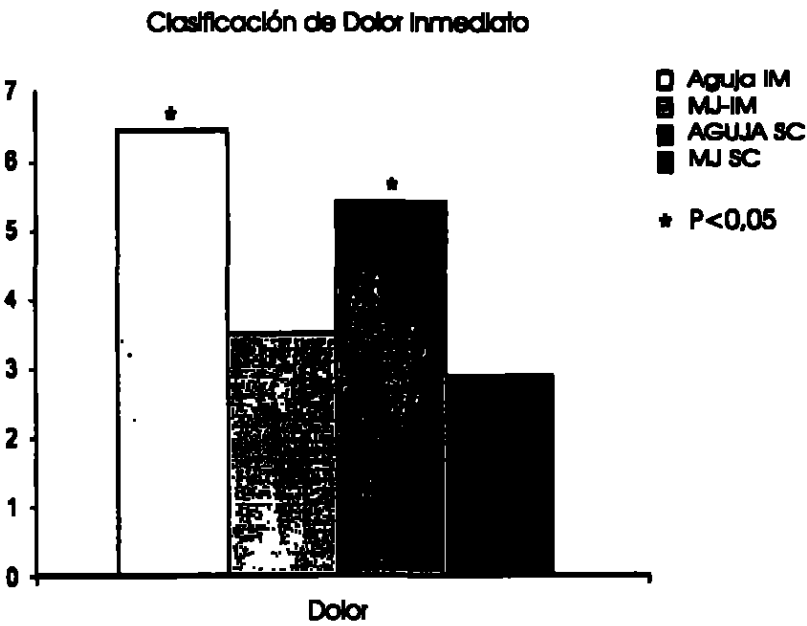


Figura 9

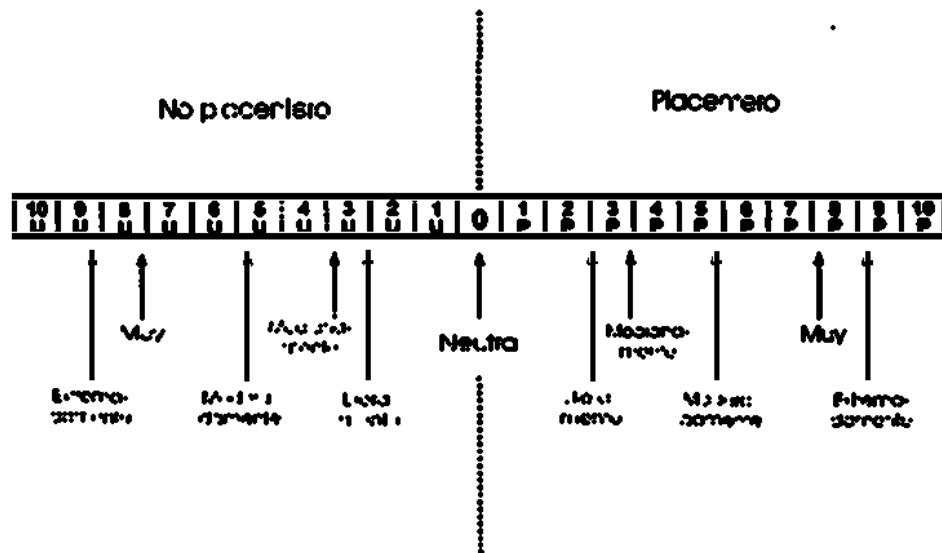


Figura 10

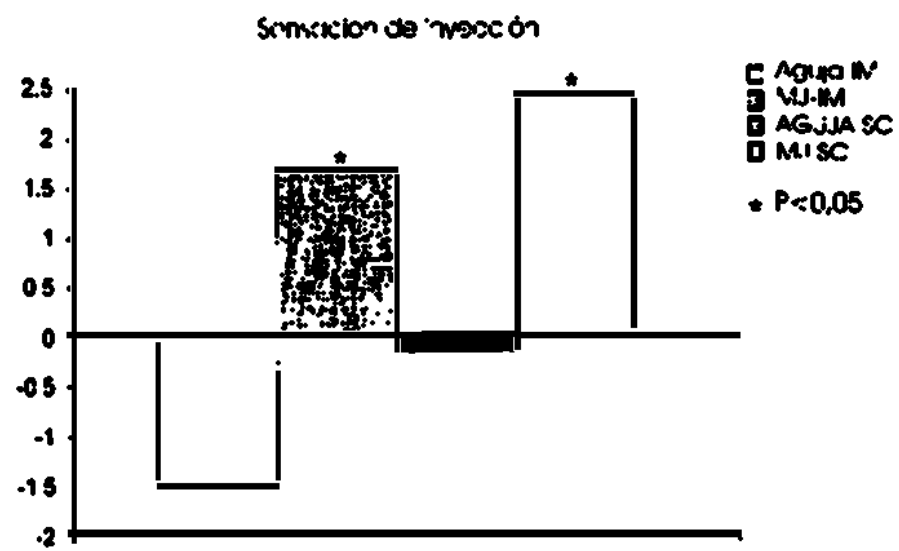


Figura 11

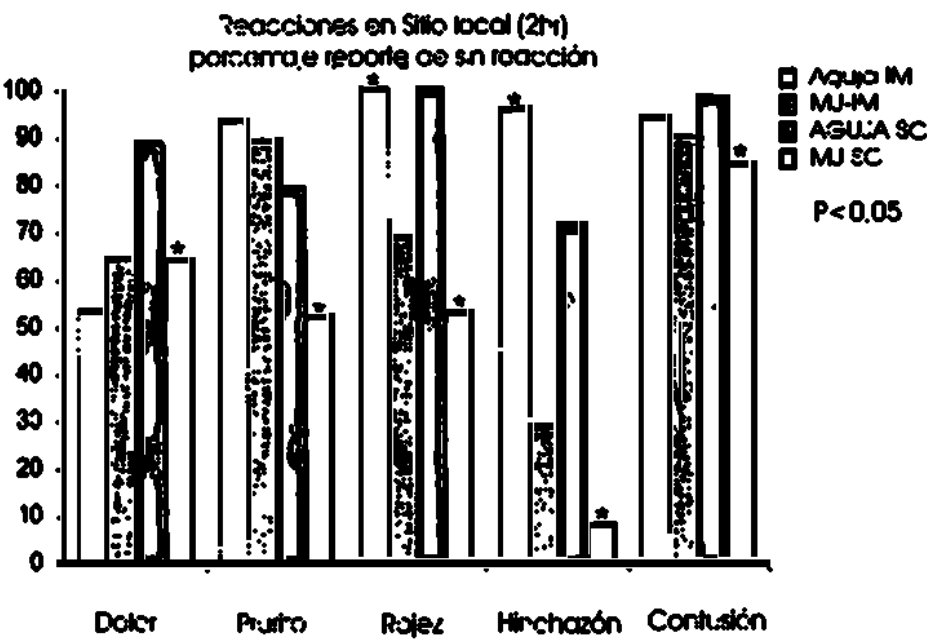
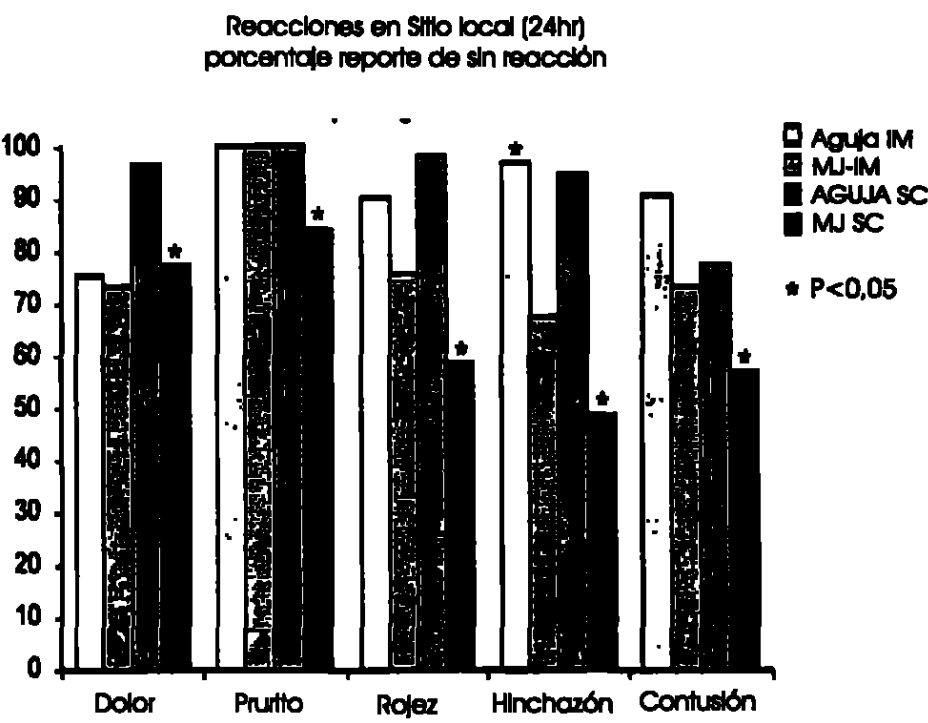
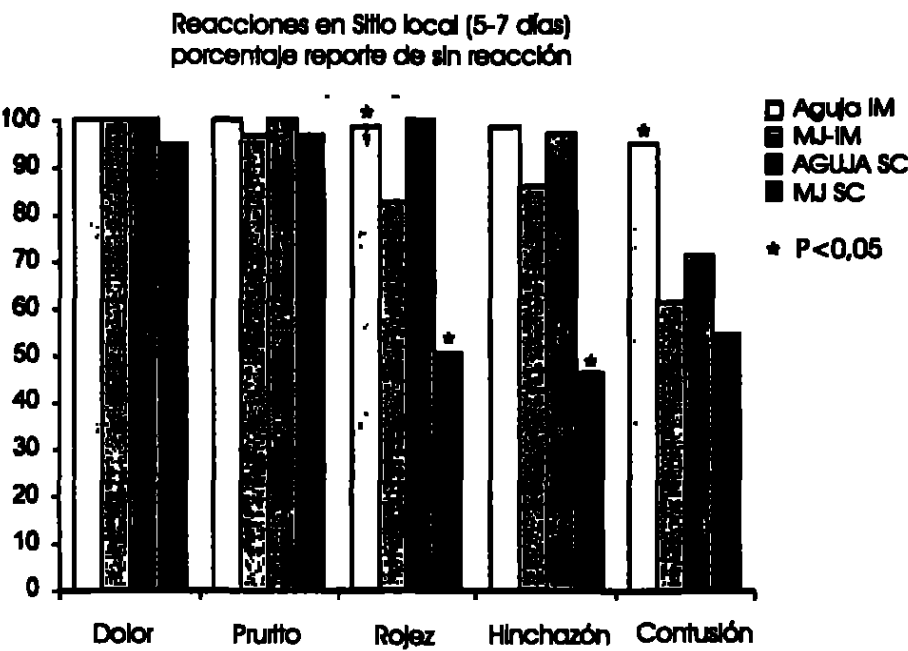


Figura 12



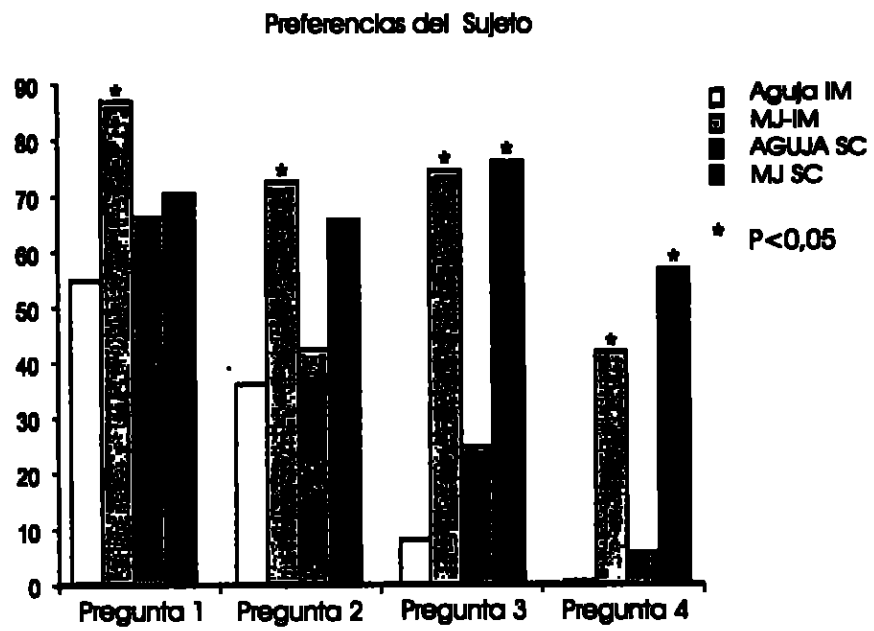
140

Figura 13



141

Figura 14



142

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04129359 00000000

Folios: 142

Fecha (AMB): 2004-12-28 18:07:39

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 94,421
FECHA : DICIEMBRE 6 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32738698	06/12/2004	31,285,400.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

colo 11214-841-026-2

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

- | | () | () |
|--|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente. | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. | () | () |
| - Descripción de la invención. | () | () |
| - Dibujos de ser estos pertinentes. | () | () |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas. | () | () |

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- | | | |
|--|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. | () | () |
| - Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | () | () |

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- | | | |
|--|-----|-----|
| - Indicación de que 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:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: Radicación : 041293259 00000000 Folios: 142
 Fecha (IMP): 2004-12-28 18:07:29
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

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

12022

No de Expediente	04-129359
Solicitud internacional	PCT/EP03/50192
Fecha límite inicio fase nacional	2004-12-30
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
04 FEB. 2005
202063