

Q.T.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

05-15694

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO Composición que contiene un esteroide 11 β -halogenado androgénico, y un contraceptivo masculino sobre la base de estas composiciones.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/565 ; A61P15/16

71. SOLICITANTE Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO Berlin, Alemania

74. APODERADO Gustavo Hollmann Restrepo

22. BOGOTA, D.C., 21 de febrero de 2005

(SS)

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

25-02-2005

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

Dirección: **Müllerstrasse 178,**
13353 Berlin, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: **Berlin, Alemania**

Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección **Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308**

Teléfono: **6161948**

Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número **2.878.023** TP **5903**

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **NUBBEMEYER Reinhard, Habenicht Ursula Friederike**
Bohlmann Rolf

Dirección **Wilhelmstr. 3,**

Nacionalidad o Domicilio: **13467 Berlin, Alemania**

continúa folio 2

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2003/008192** Fecha **Julio 25 de 2003**

Publicación Internacional No. **WO 2004/011008 A1** Fecha **Febrero 5 de 2004**

⑥ **Título (54) COMPOSICION QUE CONTIENE UN ESTEROIDE 11 β -HALOGENADO ANDROGENO,**
Y UN CONTRACEPTIVO MASCULINO SOBRE LA BASE DE ESTAS COMPOSICIONES.

⑦ **Clasificación Internacional (51) A61K 31/565 ; A61P15/16**

⑧ **PRIORIDAD:**

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

Alemania

Estados Unidos

(32) Fecha

Julio 25, 2002

Febrero 25, 2002

(31) Numero de Solicitud

102 34 525.2

60/449,400

⑨

Comprobante de pago No. 05 - 12,916

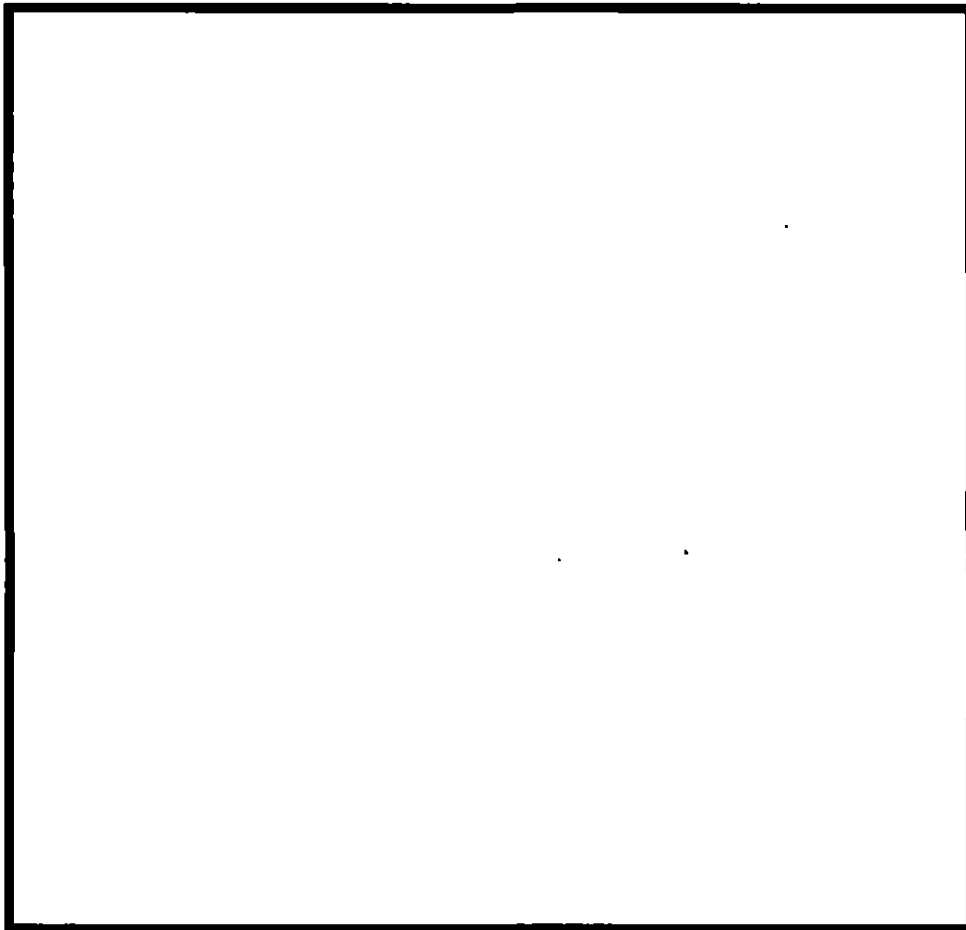
Fecha Febrero 17 de 2005

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

56704

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: ✓

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de Inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
HABENICHT Ursula Friederike	Im Schönow Park 1,	14167 Berlin, Alemania
BOHLMANN Rolf	Kühler Weg 6a,	14055 Berlin, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/301 correspondiente a la notificación de recibo de la copia de archivo y su traducción al español.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Diagrama 1 y 2.

Texto de la memoria descriptiva en español, el cual incluye las Reivindicaciones modificadas.

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 12,916
FECHA : FEBRERO 17 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 85215634 00000000
Fecha (MM): 2005-02-27 15:39:39
Trámite : 071 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 112

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00149-6	37884310	16/02/2005	1,772,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Ref-56704

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Februar 2004 (05.02.2004) ✓

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/011008 A1 ✓

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/565,
A61P 15/16

Schönow Park 1, 14167 Berlin (DE). BOHLMANN,
Rolf (DE/DE); Kühler Weg 6a, 14055 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008192

(81) Bestimmungstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Juli 2003 (25.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 34 525.2 25. Juli 2002 (25.07.2002) DE
60449/400 25. Februar 2003 (25.02.2003) US

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

(71) Anmelder (für alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
(DE/DE); Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

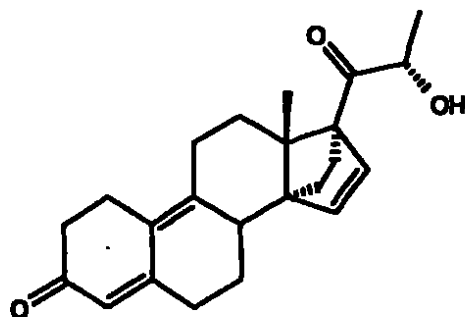
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NUBBEMEYER,
Reinhard (DE/DE); Wilhelmstr. 3, 13467 Berlin
(DE). HABENICHT, Ursula-Friederike (DE/DE); Im

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING AN ANDROGENOUS 11 β -HALOGEN STEROID AND A PROGESTATIONAL
HORMONE, AND MALE CONTRACEPTIVE BASED ON SAID COMPOSITION

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNG, ENTHALTEND EIN ANDROGENES 11 β -HALOGENSTEROID UND EIN GES-
TAGEN SOWIE MÄNNLICHES KONTRAZEPTIVUM AUF BASIS DIESER ZUSAMMENSETZUNG



(I)

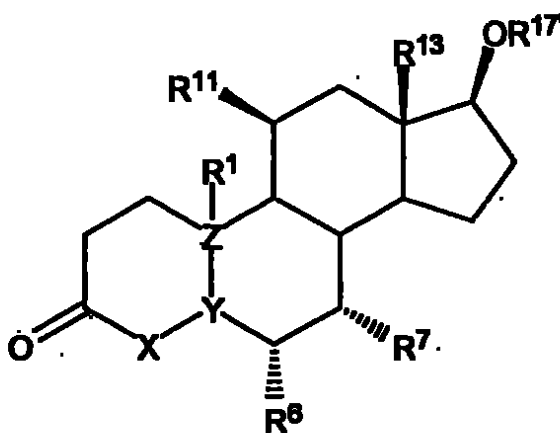
(57) Abstract: The invention relates to a novel chemical
composition containing an androgenous 11 β -halogen
steroid and the progestational hormone of formula (I), to
a pharmaceutical composition containing said chemical
composition and to a male contraceptive based on said
pharmaceutical composition.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung be-
schreibt eine neue chemische Zusammensetzung enthal-
tend ein androgenes 11 β -Halogensteroid und das Gestagen
der Formel (I) eine pharmazeutische Zusammensetzung,
enthaltend diese chemische Zusammensetzung sowie ein
männliches Kontrazeptivum auf Basis dieser pharmazeu-
tischen Zusammensetzung.

WO 2004/011008 A1

Zusammensetzung, enthaltend ein androgenes 11 β -Halogensteroid und ein Gestagen sowie männliches Kontrazeptivum auf Basis dieser Zusammensetzung

Die vorliegende Erfindung betrifft im weiteren Sinne eine Zusammensetzung, enthaltend ein androgenes 11 β -Halogensteroid, ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

X-Y-Z eine Gruppe mit einer der beiden Strukturen CH=C-C oder CH₂-C=C darstellt,

R¹ α - und β -ständig sein kann und für Wasserstoff, R oder über P an die Ringgrundstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei P und Q gerad- oder verzweigt-kettige C₁- bis C₈-Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylgruppen oder deren fluorierte Derivate darstellen und gleich oder verschieden sein können und wobei R einen CH₃- oder CF₃-Rest darstellt, mit der Maßgabe, daß an Z kein Substituent R¹ vorhanden ist, wenn X-Y-Z die Gruppe CH₂-C=C darstellt,

R⁶ ein Wasserstoffatom ist oder die unter R⁷ angegebenen Bedeutungen haben kann,

R^7 für R oder über P an die Ringgrundsstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei diese Gruppen die vorerwähnten Bedeutungen haben,

R^{11} ein Halogen darstellt,

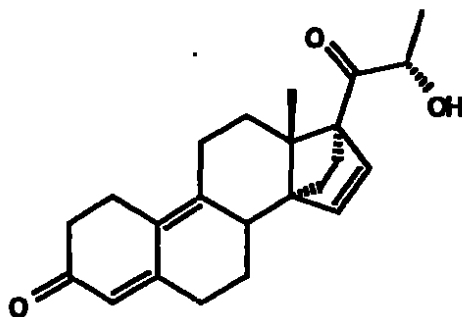
R^{13} Methyl oder Ethyl ist und

R^{17} Wasserstoff ist oder für $C(O)-R^{18}$ steht, wobei

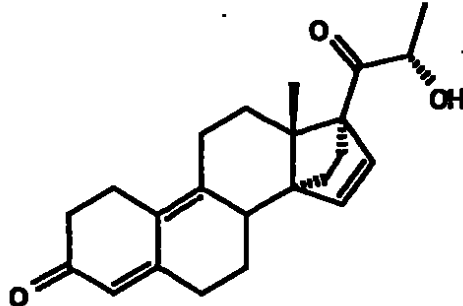
R^{18} ein gerad- oder verzweigt-kettiger C_1 - bis C_{18} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylrest oder ein Arylrest ist, oder für über P an die $C(O)$ -Gruppe gebundenes T-U-V steht, wobei T und U gerad- oder verzweigt-kettige C_1 - bis C_{18} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylgruppen, allcyclische C_3 - bis C_{12} -Gruppen oder Arylgruppen darstellen und gleich oder verschieden sind, und V ein gerad- oder verzweigt-kettiger C_1 - bis C_{18} -Alkyl-, -Alkenyl- oder -Alkynyl- oder ein Arylrest ist oder

R^{18} eine der vorerwähnten Bedeutungen hat und zusätzlich mit einer oder mehreren Gruppen $NR^{19}R^{20}$ oder einer oder mehreren Gruppen SO_xR^{21} substituiert ist, wobei $x = 0, 1$ oder 2 und R^{19} , R^{20} und R^{21} jeweils Wasserstoff oder über T an N, S gebundenes T-U-V mit der vorerwähnten Bedeutung sind, mit der Maßgabe, daß außerdem die physiologisch verträglichen Additionssalze mit anorganischen und organischen Säuren einbezogen sind,

und das Gestagen der nachstehenden Formel.



Diese Zusammensetzung ist zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen geeignet. Deshalb betrifft die vorliegende Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine vorstehend genannte Zusammensetzung aus einem androgenen 11 β -Halogensteroid und dem Gestagen der Formel



sowie einen pharmakologisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Sowohl in der Zusammensetzung als auch in der pharmazeutischen Zusammensetzung ist als androgenes 11 β -Halogensteroid 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on bevorzugt.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein männliches Kontrazeptivum auf Basis der vorstehenden pharmazeutischen Zusammensetzung. Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist in dem männlichen Kontrazeptivum als androgenes 11 β -Halogensteroid 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on enthalten.

In einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind in dem männlichen Kontrazeptivum sowohl das androgene 11 β -Halogensteroid als auch das Gestagen so formuliert, daß beide in Form eines gemeinsamen Implantats oder zweier getrennter Implantate in den Körper des männlichen Anwenders eingesetzt werden können, damit die aktiven Verbindungen über einen längeren Zeitraum an den Organismus des Anwenders abgegeben werden.

Eine kontinuierliche Freisetzung des Gestagens über einen längeren Zeitraum kann auch mit einem transdermalen System, in welches das Gestagen eingebettet ist, bewerkstelligt werden.

Es ist erfindungsgemäß aber auch denkbar, einen der Wirkstoffe in einer oralen Formulierung und den anderen Wirkstoff als Implantat oder transdermal zu verabreichen. Es ist auch möglich, beide Wirkstoffe oral zu verabreichen. Schließlich sei noch die Möglichkeit erwähnt, eine oder beide der Komponenten der erfindungsgemäßen Zusammensetzung buccal oder transmucosal zu applizieren.

Das Konzept für die Fertilitätskontrolle beim Mann steht im Einklang mit den von der WHO definierten globalen Zielen zur „Reproduktiven Gesundheit“ [Reproductive Health, siehe WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1990) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men; Lancet 336: 955-959; WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1993) Comparison of two androgens plus depot-medroxyprogesterone acetate for suppression to azoospermia in Indonesian men; Fertil Steril 60: 1062; WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1995) Rate of testosterone-induced suppression to severe oligozoospermia or azoospermia in two multinational clinical studies; Int J Androl 18: 157-165; WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1996) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men; Fertil Steril 65: 821-829].

Integraler Bestandteil dieser Strategie sind Kontrazeptiva für Mann und Frau. Da insbesondere kontrazeptive Methoden für den Mann noch fehlen, wird die Entwicklung solcher als unbedingt notwendig angesehen (Andrologie, Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes; Hrsg. E. Nieschlag, H.M. Behre; Springer-Verlag, 2. Auflage, S. 442 ff, 2000). Am weitesten fortgeschritten in der Entwicklung sind hormonale Ansätze zur männlichen Fertilitätskontrolle. Sie zeichnen sich durch erwiesene Reversibilität und Wirksamkeit aus.

Die hormonale männliche Kontrazeption beruht auf der Suppression (dem Stop) der Spermatogenese, was letztendlich zu einer Azoospermie und somit zur Infertilität des Mannes führt. Mechanistisch werden die beiden Gonadotropine LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) signifikant gehemmt, d. h. die Serumkonzentrationen dieser beiden Hormone sind nicht mehr detektierbar. Als Folge der LH-Suppression wird die testikuläre Testosteronproduktion ebenfalls gehemmt (beide Hormone gehören zu einem endokrinen Regelkreis). Der Ausfall aller drei Hormone ist zur Hemmung der Spermatogenese notwendig. Der

wesentliche Nachteil der beschriebenen Methode ist das Androgendefizit und die daraus resultierenden Symptome/Folgen für den Mann.

Methoden zur männlichen Kontrazeption versuchen LH, FSH und intratestikuläres Testosteron zu supprimieren und damit die Spermatogenese zu unterbinden, während peripheres Testosteron durch ein exogen zugeführtes Androgen substituiert wird. Als Androgen wurde bisher Testosteron bzw. Testosteronester (z. B. Testosteronenanthat, Testosteronbuciclat) verwendet. Die Aufgabe des endokrinen Testosterons besteht in der Aufrechterhaltung der Libido, der Potenz, des männlichen Verhaltens, des Proteinmetabolismus, der Erythropoese und anderer Funktionen, wie Mineral- und Knochenstoffwechsel.

Kurzum, das Ziel besteht darin, das Testosteron in den Testes auf ein Niveau, wie es im peripheren Blut angetroffen wird, abzusenken, während die Spiegel in der allgemeinen Zirkulation aufrecht zu erhalten sind.

Die Suppression der Spermatogenese durch Testosteron bzw. Testosteronester alleine, was im ersten Moment als ein ideales Kontrazeptivum erschien, erwies sich jedoch bisher als nicht effizient genug und zeigte z. T. eine zu lange Zeit bis zum sicheren Wirkeintritt (Onset von bis zu 6 Monaten). Zudem wurden auch ethnische Unterschiede festgestellt. Zu hohe Dosen zeigten deutliche und unerwünschte Nebenwirkungen.

Bei einer Behandlung mit Testosteron hat sich gezeigt, daß sich Nebenwirkungen einstellen, insbesondere eine Vergrößerung der Prostata durch numerische Zunahme der Zellen und Drüsen des Stromas (BPH: benigne Prostatahyperplasie). Bei dem durch 5 α -Reduktase vermittelten Metabolismus von Testosteron entsteht Dihydrotestosteron (DHT), das unter anderem zum Auftreten der BPH führen kann (Cummings et al., *ibid.*; WO 99/13883 A1).

Testosteron ist derzeit nicht oral verfügbar, daher müssten alternative Darreichungsformen (i.m., Pflaster, etc.) angewendet werden.

Um sowohl den Wirkeintritt zu beschleunigen als auch die Effizienz zu verbessern, wurde Testosteron mit anderen Gonadotropin-supprimierenden Substanzen, mit GnRH-Antagonisten (GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone) kombiniert. Die

² Azoospermierate wie auch der Zeitpunkt des Wirkeintritts wurden mit dieser Kombination deutlich verbessert. Allerdings müssen die zur Zeit verfügbaren GnRH-Antagonisten täglich appliziert werden (i.m. oder s.c., die orale Applikation steht nicht zur Verfügung) und ihre Herstellung ist teuer. Daher ist diese Kombination nicht attraktiv.

Die Verwendung entweder der Progestine Cyproteronacetat oder Levonorgestrel war entweder unwirksam in der Unterdrückung der Spermatogenese oder führte in höheren Dosierungen zu einem signifikanten Abfall der Anzahl der roten Blutkörperchen (Merrigiola et al., 1998; Merrigiola et al., 1997; Merrigiola et al., 1996; Bebb et al., 1996).

Die Verwendung einer Mischung zweier Verbindungen, eines Estrogens mit einem Estrogen, in Kombination ist in US 4,210,644 beschrieben.

Eine Methode, die auf die Inhibierung der Spermatogenese durch die perkutane oder orale Gabe von Testosteron und die orale Gabe von Norethisteronacetat abzielt, wurde ebenfalls beschrieben (Guerin und Rollet; 1998). Zur Erreichung einer Azospermie werden allerdings ziemlich hohe Dosen beider Komponenten benötigt.

Zum Ersatz des Testosterons für die männliche Kontrazeption wurde 7 α -Methyl-19-nortestosteron (MeNT) vorgeschlagen, das zum einen eine höhere biologische Wirksamkeit als Testosteron aufweist, da es eine höhere Bindungsaffinität zu den Androgenrezeptoren hat. Zum anderen widersteht es wegen einer sterischen Hinderung durch die 7 α -Methylgruppe vermutlich der Metabolisierung durch 5 α -Reduktase (Cummings et al., ibid., WO 99/13883 A1, WO 99/13812 A1, US-A-5,342,834).

Aufgrund der letztgenannten Eigenschaft wird ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Testosteron erwartet, speziell im Hinblick auf die Prostata.

Eine Kombination des 7 α -Methyl-19-nortestosterons mit einem Gestagen ist diesen Fundstellen nicht zu entnehmen.

Weitere, dem 7 α -Methyl-19-nortestosteron in ihrer selektiven Androgenwirkung vergleichbare Verbindungen, sind die erfindungsgemäß zu verwendenden androgenen 11 β -Halogensteroid-der allgemeinen Formel I, insbesondere das 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on.

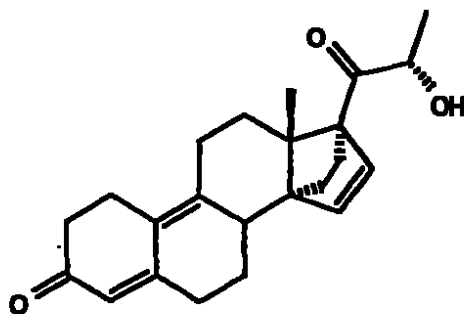
Diese Verbindungen sind erstmals in der DE 101 04 327.9 beschrieben. Die Verbindungen verfügen über eine verbesserte metabolische Stabilität gegenüber dem 7 α -Methyl-19-nortestosteron. Die DE 101 04 327.9 ist ein nicht-vorveröffentlichtes Dokument.

Zur Beschreibung und Definition der Substituenten der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird auf dieses Dokument verwiesen.

Die Verbindungen sind zur Anwendung in der männlichen Kontrazeption vorgeschlagen. Sie können zusammen mit Gestagenen verwendet werden, ohne daß genauer gesagt wird, um welche Gestagene es sich dabei handeln soll.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein männliches Kontrazeptivum auf Androgen-/Gestagen-Basis zur Verfügung zu stellen, welches nicht auf Testosteron als Androgen zurückgreift. Gleichzeitig soll durch das Gestagen die Dosis des zu verwendenden Androgens minimiert und dadurch Nebenwirkungen reduziert werden.

Diese Aufgabe wird durch die eingangs erwähnte Kombination eines androgenen 11 β -Halogensteroids, insbesondere 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on, mit dem Gestagen der Formel



gelöst.

Dieses Gestagen ist in der internationalen Patentanmeldung WO 96/20209 (DE 44 47 401.6) beschrieben. Die gemeinsame Verabreichung mit einem Androgen zur Erzielung einer männlichen Infertilität ist dieser Anmeldung nicht zu entnehmen. Es handelt sich um ein nach oraler Applikation stark wirksames Gestagen. Aber auch andere Verabreichungsrouten wurden in dieser Anmeldung vorgeschlagen. Des Weiteren ist ein Transdermalsystem, enthaltend dieses Gestagen, in der Patentanmeldung EP 00250449.6 beschrieben.

Mit der Anwendung der vorstehend genannten Kombination als männliches Kontrazeptivum läßt sich eine ausreichende Hemmung der Spermienproduktion im Hoden bei gleichzeitig relativ niedriger Substitutionsdosis des Androgens erreichen. Es wird hierbei ein synergistischer Effekt erreicht.

Mittels der erfindungsgemäßen Zusammensetzung als männlichem Kontrazeptivum gelingt es, mit niedrigen Dosierungen beider Komponenten, die Parameter LH, FSH und Testosteron in den Nichtnachweisbereich bzw. den nicht mehr wirksamen Bereich zu drücken. Der Abfall der Parameter LH und FSH geht miteinander einher.

Für die Zuverlässigkeit und die Akzeptanz des erfindungsgemäßen Kontrazeptivums durch den Mann ist es dabei von entscheidender Bedeutung, daß der Abfall dieser für die Sicherheit des Kontrazeptivums entscheidenden Parameter relativ schnell gelingt. Der „onset“ für das erfindungsgemäße Kontrazeptivum liegt ca. 3 Monate nach Beginn der Anwendung.

Die Anwendungsdauer des erfindungsgemäßen Kontrazeptivums kann prinzipiell und gegebenenfalls unbegrenzt sein, d. h. bis vom Anwender keine Kontrazeption mehr benötigt wird.

Andererseits gewährt das erfindungsgemäße Kontrazeptivum jederzeit eine Wiedererlangung der Fertilität des Anwenders.

Die Dosierungen des androgenen 11 β -Halogensteroids der allgemeinen Formel I, insbesondere 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on und des Gestagens werden so gewählt, daß die Spiegel von LH, Testosteron und FSH spätestens 3

Monate nach Beginn der Anwendung im nicht mehr wirksamen Bereich dieser Parameter liegen.

Für 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on ist eine täglich wirksame Menge von 0,7 μ g bis 1,5 μ g, vorzugsweise von 0,7 μ g bis 1,0 μ g, ausreichend.

Bei der Bestimmung einer wirksamen Menge des androgenen Steroids der Formel I kann berücksichtigt werden, daß 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on etwa 10fach stärker wirksam ist, als Testosteron.

Im Falle der Applikation mittels eines Implantats oder eines anderen, den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum abgebenden Systems, muß dieses so beschaffen sein, daß die angegebene Menge täglich freigesetzt wird.

Als Richtschnur für die Dosierung des erfindungsgemäß zu verwendenden Gestagens kann gelten, daß die gewählte Menge auf die Hemmung der Spermatogenese eine vergleichbare Wirkung wie eine tägliche Dosis von 200 μ g bis 300 μ g Levonorgestrel hat. Eine einer täglichen oralen Gabe von 240 μ g bis 260 μ g Levonorgestrel equieffektiven Menge ist bevorzugt.

Die Ermittlung equieffektiver Mengen von Levonorgestrel und des erfindungsgemäß zu verwendenden Gestagens erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise im Schwangerschaftserhaltungstest an der Ratte.

Zur Formulierung der beiden Wirkstoffe im erfindungsgemäßen Kontrazeptivum wird auf die vorstehend genannten Fundstellen, in denen die Wirkstoffe selbst beschrieben sind, verwiesen. Techniken für die Formulierung von Androgenen bzw. Gestagenen zur langanhaltenden Freigabe dieser Wirkstoffe sind im Stand der Technik bekannt, so z. B. die Implant-Systeme Norplant oder Jardelle für Gestagene. Weiterhin wird zur Formulierung des erfindungsgemäß zu verwendenden Gestagens auf die WO 00/21570 (Formulierung mit einem Cyclodextrin) und WO 02/49622 (Transdermalsystem enthaltend das erfindungsgemäß zu verwendende Gestagen) hingewiesen.

Die Bestimmung der Parameter LH, FSH sowie Testosteron erfolgt nach bekannten Methoden.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Kombination wird durch

- die Bestimmung der LH-Konzentration im Serum bei der männlichen juvenilen Ratte nach einem Behandlungszeitraum von 1 Woche bei s.c. Applikation einer Kombination der Verbindungen A und B (Diagramm 1) sowie
- die Bestimmung der Testosteron-Konzentration im Serum bei der männlichen adulten Ratte nach einem Behandlungszeitraum von 1 Woche bei s.c. Applikation einer Kombination der Verbindungen A und B (Diagramm 2)

bestätigt.

In beiden Fällen liegen diese Parameter bereits nach einer Woche unterhalb der Nachweisgrenze (schneller Wirkeintritt).

Verbindung A ist 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on und Verbindung B ist das erfindungsgemäß zu verwendende Gestagen.

Die angegebenen Dosen wurden pro kg Körpergewicht und täglich verabreicht.

In weiteren Versuchen an der männlichen Ratte konnte gezeigt werden, daß mit der erfindungsgemäßen Kombination (Verbindung A mit Verbindung B; identische Dosierungen wie bei Diagramm 1 und 2 angegeben) nach/bei sechswöchiger Behandlungsdauer

- die relevanten Organgewichte (Prostata, Nebenhoden, Samenblase und Hoden) je nach Hormonstatus gesenkt werden;
- die Spermienzahl auf weniger als 10% des Kontrollwertes gesenkt wird;
- die Werte der Hormone LH und Testosteron auch nach einer über diesen Zeitraum stattfindenden Behandlung stets unter der Nachweisgrenze bleiben (d.h. also sowohl schneller Wirkeintritt, s. o., als auch anhaltende Wirkung).

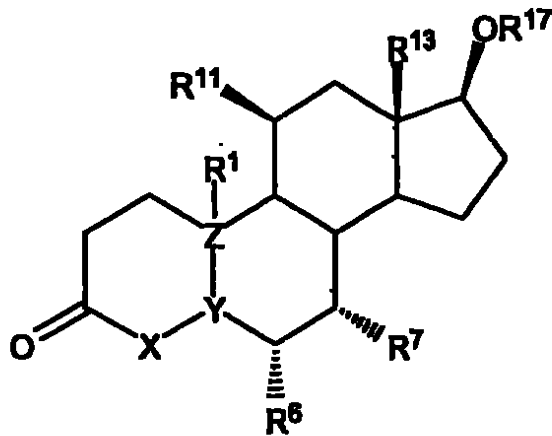
Literaturstellen:

- E. Nieschlag and H. M. Behre; *Testosterone in Male Contraception*. In E. Nieschlag and H. M. Behre, eds. *Testosterone: action, deficiency, substitution*, 1998, Springer, Berlin, pp 513-528.
- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli and C. Flamigni; Low Dose of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate for Contraception in Men, *Hum Reprod.*, (1998) 13, 1225-1229.
- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli and C. Flamigni, An Oral Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Undecanoate for Spermatogenic Suppression in Men, *Fertil. Steril.* (1997). 68, 84-850.
- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, C.A. Paulsen, A. Valdiserri, L. Incorvata, R. Motta, A. Pavani, M. Capelli and C. Flamigni, A Combined Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate as a Potentially Highly effective Male Contraceptive, *J. Clin. Endocrinol.* (1996). 81, 3018-3023
- R.A. Bebb, B.D. Anawalt, R.B. Christensen, C.A. Paulsen, W.J. Bremner and A.M. Matsumoto., Combined Administration of Levonorgestrel and Testosterone Induces More Rapid and Effective Suppression of Spermatogenesis than Testosterone Alone A Promising Contraceptive Approach., *J. Clin Endocrinol. Metab.* (1996) 81, 757-762.
- J.F. Guenn and J. Rollet, *International Journal of Andrology*, 1988, 11, pp. 187-199.
- Hadgraft and Guy; *Transdermal Drug Delivery, Developmental Issues and Research Initiatives*, Marcel Dekker Inc., 1989.
- M. Ottel and E. Schillinger (editors), *Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 135/11, Androgens and Antiandrogens 1, Pharmacology and Clinical Applications of Estrogens and Antiandrogens*; K.-H. Fritzemeier and C. Hegele-Hartung. *In Vitro and In Vivo Models to Characterise Estrogens and Antiandrogens*; Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg, 1999.

- F. Neuman, F. Daher, J. Brotherton, K.-J. GrAf, S.H. Hasan, H.J. Horn, A. Hughes, G.W. Oertel, H. Steinheck, H.E. Voss, R.K. Wagner, *Androgens // and AntiAndrogens*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1974.
- Fuhrmann, Bengston. Repenthin, and Schillinger, J. *Steroid/Biochem. Mol. Biol.*, 1992, 42(8), 787).
- Lancet 336; 1990, 955-959
- Fertil Steril 60; 1993, 1062
- Int J Androl 18: 1995; 157-165
- Fertil Steril 65; 1996, 821-829
- Andrologie, Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes; Hrsg. E. Nieschlag, H.M. Behre; Springer-Verlag, 2. Auflage, S. 442 ff, 2000.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, enthaltend ein androgenes 11 β -Halogensteroid, ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

X-Y-Z eine Gruppe mit einer der beiden Strukturen CH=C-C oder CH₂-C=C darstellt,

R¹ α - und β -ständig sein kann und für Wasserstoff, R oder über P an die Ringgrundstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei P und Q gerad- oder verzweigt-kettige C₁- bis C₆-Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylgruppen oder deren fluorierte Derivate darstellen und gleich oder verschieden sein können und wobei R einen CH₃- oder CF₃-Rest darstellt, mit der Maßgabe, daß an Z kein Substituent R¹ vorhanden ist, wenn X-Y-Z die Gruppe CH₂-C=C darstellt,

R⁶ ein Wasserstoffatom ist oder die unter R⁷ angegebenen Bedeutungen haben kann,

R^7 für R oder über P an die Ringgrundstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei diese Gruppen die vorerwähnten Bedeutungen haben,

R^{11} ein Halogen darstellt,

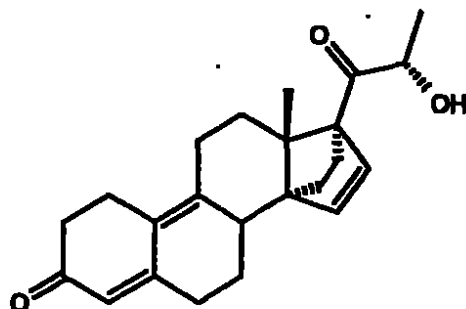
R^{13} Methyl oder Ethyl ist und

R^{17} Wasserstoff ist oder für C(O)- R^{18} steht, wobei

R^{18} ein gerad- oder verzweigtkettiger C_1 - bis C_{18} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylrest oder ein Arylrest ist, oder für über P an die C(O)-Gruppe gebundenes T-U-V steht, wobei T und U gerad- oder verzweigtkettige C_1 - bis C_{18} -Alkylen-, -Alkenylen-, -Alkynylengruppen, alicyclische C_3 - bis C_{12} -Gruppen oder Arylgruppen darstellen und gleich oder verschieden sind, und V ein gerad- oder verzweigtkettiger C_1 - bis C_{18} -Alkyl-, -Alkenyl- oder -Alkynyl- oder ein Arylrest ist oder

R^{18} eine der vorerwähnten Bedeutungen hat und zusätzlich mit einer oder mehreren Gruppen $NR^{19}R^{20}$ oder einer oder mehreren Gruppen SO_xR^{21} substituiert ist, wobei $x = 0, 1$ oder 2 und R^{19} , R^{20} und R^{21} jeweils Wasserstoff oder über T an N, S gebundenes T-U-V mit der vorerwähnten Bedeutung sind, mit der Maßgabe, daß außerdem die physiologisch verträglichen Additionssalze mit anorganischen und organischen Säuren einbezogen sind,

und das Gestagen der nachstehenden Formel.



2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das 11 β -Halogensteroid der allgemeinen Formel I die Verbindung 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-

7 α -methyl-estr-4-en-3-on ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoffe.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das 11 β -Halogensteroid der allgemeinen Formel I die Verbindung 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on ist.
5. Männliches Kontrazeptivum, enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3.
6. Männliches Kontrazeptivum, enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 4.
7. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die androgene Verbindung der allgemeinen Formel I darin pharmazeutisch so formuliert ist, daß diese in den Körper des männlichen Anwenders über eine längere Zeitdauer implantiert werden kann, so daß die androgene Verbindung kontinuierlich über diese längere Zeitdauer an den Organismus des Anwenders abgegeben wird.
8. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die androgene Verbindung der allgemeinen Formel I darin zur oralen Applikation vorgesehen ist.
9. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen darin pharmazeutisch so formuliert ist, daß es an den Körper des männlichen Anwenders über eine längere Zeitdauer abgegeben wird.
10. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen so formuliert ist, daß dieses an den Körper des männlichen Anwenders über eine längere Zeitdauer implantiert werden kann, so daß das Gestagen

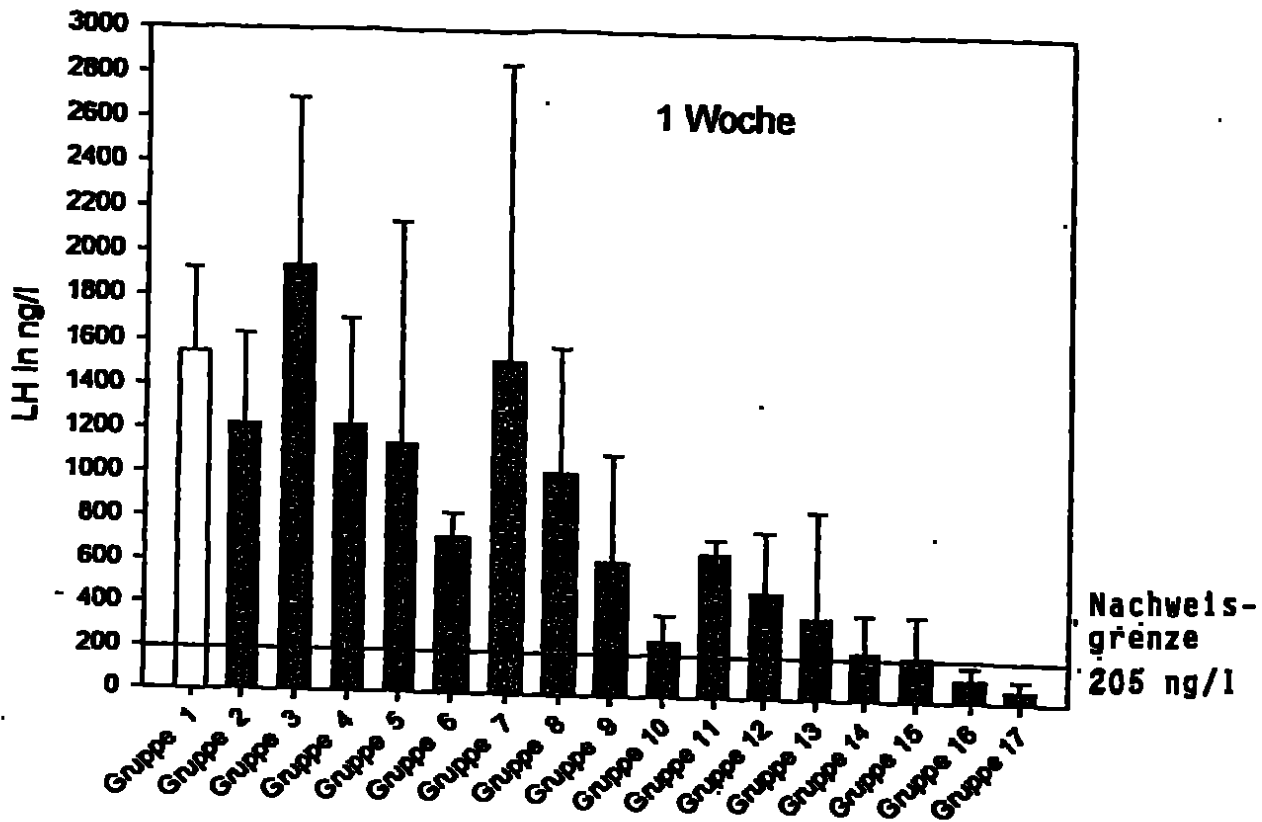
kontinuierlich über diese längere Zeitdauer an den Organismus des Anwenders abgegeben wird.

11. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen in einem Transdermalsystem formuliert ist.

12. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen zur oralen Verabreichung formuliert ist.

Diagramm 1

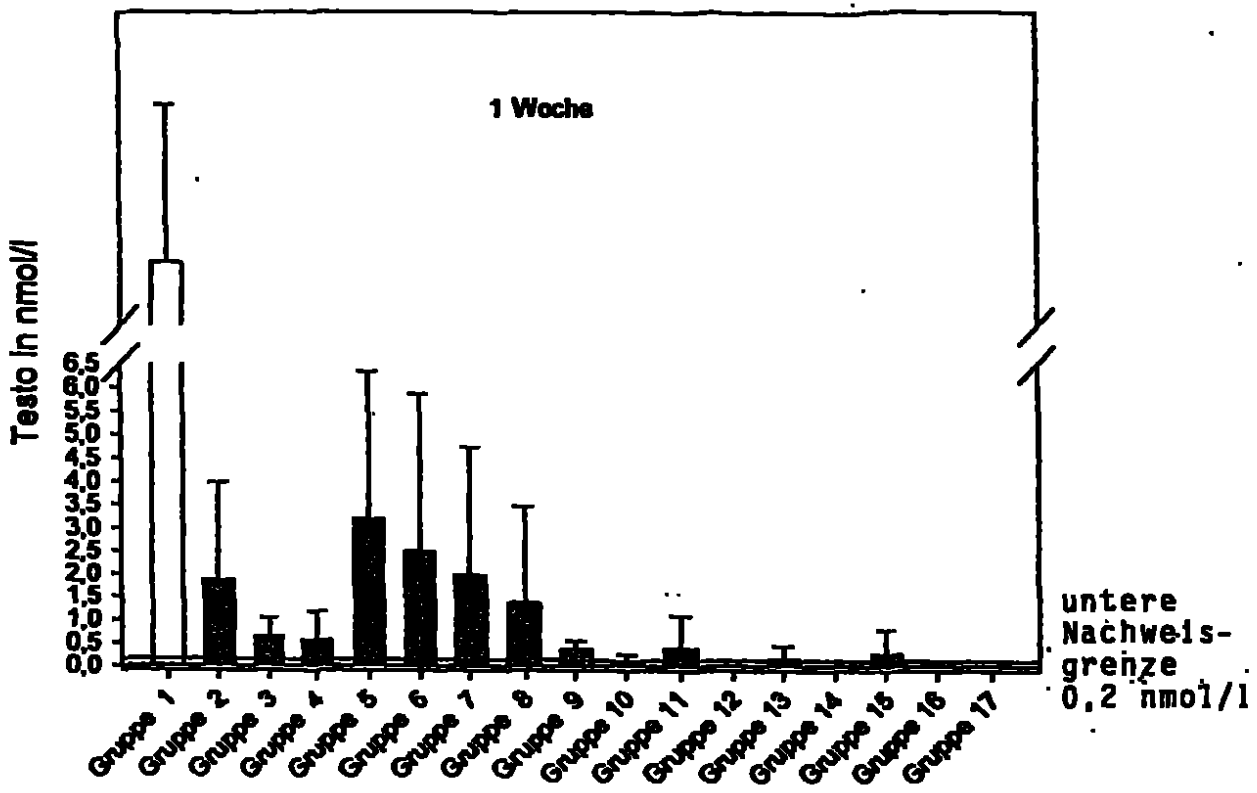
1/2



- Gruppe 1 Vehikel
- Gruppe 2 0,005mg A + 0,3mg B
- Gruppe 3 0,005mg A + 1,0mg B
- Gruppe 4 0,005mg A + 3,0mg B
- Gruppe 5 0,005mg A + 10mg B
- Gruppe 6 0,015mg A + 0,3mg B
- Gruppe 7 0,015mg A + 1,0mg B
- Gruppe 8 0,015mg A + 3,0mg B
- Gruppe 9 0,015mg A + 10mg B
- Gruppe 10 0,05mg A + 0,3mg B
- Gruppe 11 0,05mg A + 1,0mg B
- Gruppe 12 0,05mg A + 3,0mg B
- Gruppe 13 0,05mg A + 10mg B
- Gruppe 14 0,15mg A + 0,3mg B
- Gruppe 15 0,15mg A + 1,0mg B
- Gruppe 16 0,15mg A + 3,0mg B
- Gruppe 17 0,15mg A + 10mg B

Diagramm 2

2/2



- Gruppe 1 Vehikel
- Gruppe 2 0,005mg A + 0,3mg B
- Gruppe 3 0,005mg A + 1,0mg B
- Gruppe 4 0,005mg A + 3,0mg B
- Gruppe 5 0,005mg A + 10mg B
- Gruppe 6 0,015mg A + 0,3mg B
- Gruppe 7 0,015mg A + 1,0mg B
- Gruppe 8 0,015mg A + 3,0mg B
- Gruppe 9 0,015mg A + 10mg B
- Gruppe 10 0,05mg A + 0,3mg B
- Gruppe 11 0,05mg A + 1,0mg B
- Gruppe 12 0,05mg A + 3,0mg B
- Gruppe 13 0,05mg A + 10mg B
- Gruppe 14 0,15mg A + 0,3mg B
- Gruppe 15 0,15mg A + 1,0mg B
- Gruppe 16 0,15mg A + 3,0mg B
- Gruppe 17 0,15mg A + 10mg B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. patent No.

PCT/EP 03/08192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/565 A61P15/16

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

B. FIELDS SEARCHEDMinimum 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 bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 49622 A (SCHERING AG) 27 June 2002 (2002-06-27) page 5, line 15-30	1-12
A	WO 00 21570 A (HOEFERT PETER ; SCHERING AG (DE); BACKENFELD THOMAS (DE)) 20 April 2000 (2000-04-20) page 12, line 21 -page 13, line 23	1-12
P,Y	WO 02 059139 A (NUBBEMEYER REINHARD ; BOHLMANN ROLF (DE); SCHERING AG (DE); ZOPF DI) 1 August 2002 (2002-08-01) page 13, line 3-22 page 19, line 16-21; claims	1-12
Y	DE 196 50 352 A (JENAPHARM GMBH) 30 July 1998 (1998-07-30) the whole document	1-12
-/-		

☒ 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)
- *C* 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
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 October 2003

Date of mailing of the international search report

06/11/2003

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

Venturini, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP 03/08192

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0249622	A	27-06-2002	EP 1216699 A1	26-06-2002
			AU 3576402 A	01-07-2002
			WO 0249622 A2	27-06-2002
			EP 1343483 A2	17-09-2003
			US 2003003139 A1	02-01-2003
WO 0021570	A	20-04-2000	DE 19848303 A1	20-04-2000
			AU 6338999 A	01-05-2000
			WO 0021570 A1	20-04-2000
			EP 1121152 A1	08-08-2001
WO 02059139	A	01-08-2002	DE 10104327 A1	25-07-2002
			CA 2434187 A1	01-08-2002
			WO 02059139 A1	01-08-2002
			EP 1353938 A1	22-10-2003
DE 19650352	A	30-07-1998	DE 19650352 A1	30-07-1998
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
US 5952319	A	14-09-1999	AU 750663 B2	25-07-2002
			AU 1589199 A	15-06-1999
			CA 2311448 A1	03-06-1999
			CN 1283200 T	07-02-2001
			EP 1042352 A1	11-10-2000
			JP 2001524487 T	04-12-2001
			NO 20002676 A	25-05-2000
			US 2002103177 A1	01-08-2002
			WO 9926962 A1	03-06-1999
			US 2002002156 A1	03-01-2002
US 4925834	A	15-05-1990	DE 3714965 A1	10-11-1988
			AT 96444 T	15-11-1993
			DE 3885145 D1	02-12-1993
			EP 0289451 A1	02-11-1988
			JP 63280094 A	17-11-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internal Aktenzeichen

PCT/EP 03/08192

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K31/565 A61P15/16

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
Y	WO 02 49622 A (SCHERING AG) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Seite 5, Zeile 15-30	1-12
A	WO 00 21570 A (HOEFERT PETER; SCHERING AG (DE); BACKENFELD THOMAS (DE)) 20. April 2000 (2000-04-20) Seite 12, Zeile 21 -Seite 13, Zeile 23	1-12
P,Y	WO 02 059139 A (NUBBEMEYER REINHARD ;BOHLMANN ROLF (DE); SCHERING AG (DE); ZOPF DI) 1. August 2002 (2002-08-01) Seite 13, Zeile 3-22 Seite 19, Zeile 16-21; Ansprüche	1-12
Y	DE 196 50 352 A (JENAPHARM GMBH) 30. Juli 1998 (1998-07-30) das ganze Dokument	1-12
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Dieses Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen in Forschungsbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Oktober 2003

Abschließdatum des internationalen Forschungsberichts

06/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenten 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Venturini, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Merkmalen

PCT/EP 03/08192

Im. Recherchebericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0249622 A	27-06-2002	EP 1216699 A1	26-06-2002
		AU 3576402 A	01-07-2002
		WO 0249622 A2	27-06-2002
		EP 1343483 A2	17-09-2003
		US 2003003139 A1	02-01-2003
WO 0021570 A	20-04-2000	DE 19848303 A1	20-04-2000
		AU 6338999 A	01-05-2000
		WO 0021570 A1	20-04-2000
		EP 1121152 A1	08-08-2001
WO 02059139 A	01-08-2002	DE 10104327 A1	25-07-2002
		CA 2434187 A1	01-08-2002
		WO 02059139 A1	01-08-2002
		EP 1353938 A1	22-10-2003
DE 19650352 A	30-07-1998	DE 19650352 A1	30-07-1998
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
US 5952319 A	14-09-1999	AU 750663 B2	25-07-2002
		AU 1589199 A	15-06-1999
		CA 2311448 A1	03-06-1999
		CN 1283200 T	07-02-2001
		EP 1042352 A1	11-10-2000
		JP 2001524487 T	04-12-2001
		NO 20002676 A	25-05-2000
		US 2002103177 A1	01-08-2002
		WO 9926962 A1	03-06-1999
		US 2002002156 A1	03-01-2002
US 4925834 A	15-05-1990	DE 3714965 A1	10-11-1988
		AT 96444 T	15-11-1993
		DE 3885145 D1	02-12-1993
		EP 0289451 A1	02-11-1988
		JP 63280094 A	17-11-1988

- (12) Publicación de la solicitud internacional bajo PCT
 (19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
 Oficina Internacional
 (43) Fecha de publicación internacional : 5 de febrero de 2004 (05.02.2004)
 (10) Número de publicación internacional: **WO 2004/011008**
-

- (51) **Clasificación Internacional de patentes: A61K 31/565**
A61P 15/16
 (21) **Número de solicitud Internacional: PCT/EP2003/008192**
 (22) **Fecha de presentación internacional: 25 de julio de 2003 (25.07.2003)**
 (25) **Idioma de la presentación: alemán**
 (26) **Idioma de la publicación: alemán**
 (30) **Antecedentes de prioridad:**
 102 34 525.2 25 de julio de 2002 (25.07.2002) DE
 60/449,400 25 de febrero de 2003 (25.02.2003) US
 (71) **Solicitante (para todos los estados designados excepto US): SCHERING**
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE], Müllerstrasse 178, 13353 Berlin
(DE).
 (72) **Inventor; e**
 (75) **Inventores/solicitantes (solo para US): NUBBEMEYER, Reinhard**
[DE/DE]; Wilhelmstr. 3, 13467 Berlin (DE). HABENICHT, Ursula-
Friederike [DE/DE]; Im Schönow Park 1, 14167 Berlin (DE). BOHL-
MANN, Rolf [DE/DE]; Kühler Weg 6a, 14055 Berlin (DE).
 (81) **Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,**
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
 (84) **Estados designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW,**
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

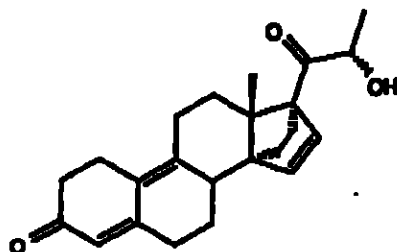
Publicado:

- con informe de búsqueda internacional

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

- (54) **Título: Composición que contiene un esteroide 11 β -halogenado andrógeno y un gestágeno, así como contraceptivo masculino sobre la base de estas composiciones**

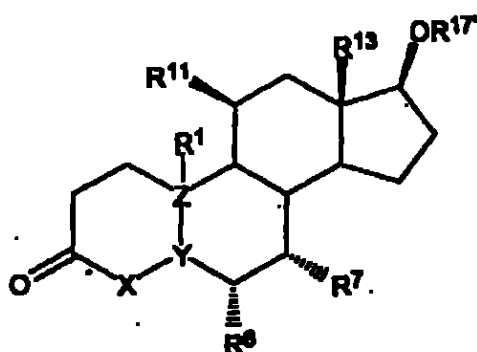
(57) Resumen: La invención se refiere a una nueva composición química que contiene un esteroide 11 β -halogenado andrógeno y el gestágeno de fórmula (I), una composición farmacéutica que contiene esta composición química así como un contraceptivo masculino sobre la base de esta composición farmacéutica .



COMPOSICIÓN QUE CONTIENE UN ESTEROIDE 11 β -HALOGENADO ANDRÓGENO Y UN GESTÁGENO, Y UN CONTRACEPTIVO MASCULINO SOBRE LA BASE DE ESTAS COMPOSICIONES

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona, en general, con una composición que contiene un esteroide 11 β -halogenado andrógeno, seleccionado del grupo de los compuestos de la fórmula general I



en la cual

X-Y-Z es un grupo con una de las dos estructuras CH=C-C o CH₂-C=C,

R¹ puede estar en posición α - β y es hidrógeno, R o es P-Q-R unido a la estructura de anillo por medio de P, donde P y Q son grupos alquilenos-, alquenilenos-, alquinilenos-C₁-, de cadena lineal o ramificada o sus derivados fluorados y pueden ser iguales o diferentes y donde R es un radical CH₃- o CF₃, con la condición de que cuando X-Y-Z es el grupo CH₂-C=C, no haya un sustituyente R¹ en Z,

R^6 es un átomo de hidrógeno o puede tener el significado indicado para R^7 ,

R^7 es R o P-Q-R unido a la estructura de anillo por medio de P, donde estos grupos tienen los significados mencionados más arriba,

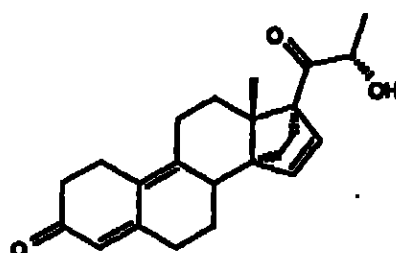
R^{11} es un halógeno,

R^{13} es metilo o etilo y

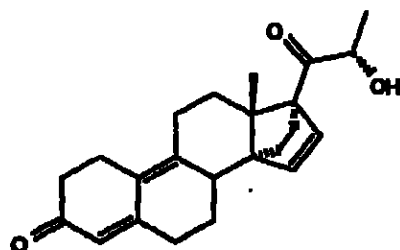
$R^{17'}$ es hidrógeno o es $C(O)-R^{18}$, donde

R^{18} es un radical alquilo-, -alquenilo-, alquinilo- C_{1-18} de cadena lineal o ramificada o es un radical arilo, o es T-U-V unido al grupo $C(O)$ por medio de P, donde T y U son grupos alquilenos-, alquenilenos-, alquinilenos- C_{1-18} , grupos alicíclicos- C_{3-12} de cadena lineal o ramificada o grupos arilo y son iguales o diferentes, y V es un radical alquilo-, alquenilo o alquinilo- C_{1-18} de cadena lineal o ramificada o un radical arilo o

R^{18} tiene uno de los significados mencionados y además está sustituido por uno o varios grupos $NR^{19}R^{20}$ o uno o varios grupos SO_xR^{21} , donde $x = 0, 1$ o 2 y R^{19} , R^{20} y R^{21} son, en cada caso, hidrógeno o T-U-V unido a N, S por medio de T, con el significado mencionado, con la condición de que además se incluyen las sales de adición fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos y orgánicos, y el gestágeno de la siguiente fórmula



Esta composición es apropiada para la obtención de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, la presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen la composición mencionada formada por un esteroide 11β-halogenado andrógeno y el gestágeno de la fórmula



y un vehículo farmacológicamente tolerable y/o sustancias auxiliares.

Tanto en la composición como también en la composición farmacéutica se prefiere el esteroide 11β-halogenado andrógeno 11β-fluoro-17β-hidroxi-7α-metil-estr-4-en-3-ona.

En otra forma de realización, la presente invención se relaciona con un contraceptivo masculino sobre la base de la composición farmacéutica mencionada. Según otra forma de realización de la invención el esteroide 11β-halogenado an-

drógeno que contiene el contraceptivo masculino es 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona.

En una forma de realización especial de la presente invención, el contraceptivo masculino contiene tanto el esteroide 11 β -halogenado andrógeno como el gestágeno, en una formulación tal que ambas pueden ser implantadas en el cuerpo del usuario masculino en forma de implantes conjuntos o dos implantes separados, a fin de que los compuestos activos puedan ser liberados durante un tiempo más prolongado en el organismo del usuario.

También es posible lograr una liberación continua del gestágeno durante un tiempo más prolongado con un sistema transdérmico en el cual se encuentra embutido el gestágeno.

Sin embargo, según la presente invención también podría administrarse una de las sustancias activas en una formulación oral y la otra en forma de implante o en forma transdérmica.

También es posible administrar ambas sustancias activas por vía oral. Finalmente, mencionaremos la posibilidad de aplicar uno o ambos componentes de la composición de la invención por vía bucal o transmucosal.

El principio del control de la fertilidad masculina coincide con las metas globales definidas por la OMS para la Salud Reproductiva [Reproductive Health, véase WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1990)

Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men; Lancet 336: 955-959; WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1993) Comparison of two androgens plus depot-medroxyprogesterone acetate for suppression to azoospermia in Indonesian men; Fertil Steril 60: 1062; WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1995) Rate of testosterone-induced suppression to severe oligozoospermia or azoospermia in two multinational clinical studies; Int J Androl 18: 157-165; WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1996) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men; Fertil Steril 65: 821-829]. Los contraceptivos masculinos y femeninos son parte integrante de esta estrategia. Dado que aún faltan métodos contraceptivos, especialmente para el hombre, el desarrollo de los mismos se considera indispensable. (Andrologie, Grundlagen y Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes; Ed.E.Nieschlag, H. M.Behre; Springer-Verlag, 2.Ed., pag.442 ff, 2000). Los adelantos más notables en las investigaciones relacionadas con el control de la fertilidad masculina se aprecian en los enfoques hormonales. Se caracterizan por su reversibilidad y efectividad comprobadas.

La contracepción hormonal masculina se basa en la supresión (la detención) de la espermatogénesis, lo que fi-

nalmente conduce a una azoospermia y con ello a la infertilidad del hombre. En cuanto a la mecánica, se inhiben significativamente las dos gonadotropinas, LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona estimulante del folículo), es decir que las concentraciones en suero de estas dos hormonas dejan de ser detectables. Como consecuencia de la supresión de LH también se inhibe la producción de testosterona testicular (ambas hormonas pertenecen a un circuito de regulación endocrina). Para inhibir la espermatogénesis es necesario que falten las tres hormonas. La desventaja fundamental del método descrito es el déficit andrógeno y los síntomas/ consecuencias resultantes para el hombre.

Los métodos de contracepción masculina intentan suprimir la LH, la FSH y la testosterona intratesticular e impedir así la espermatogénesis, mientras que la testosterona periférica es sustituida por la incorporación de un andrógeno exógeno. Hasta ahora el andrógeno usado era testosterona o testosteronéster (p.ej. enantato de testosterona, buciclato de testosterona. La misión de la testosterona endocrina es mantener activa la libido, la potencia, el comportamiento masculino, el metabolismo de proteínas, la eritropoyesis y otras funciones tales como el metabolismo mineral y óseo.

Por lo tanto, el objetivo consiste en reducir la testosterona en los testículos a un nivel similar al nivel en la sangre periférica, mientras que los niveles de la circulación

general se mantiene sin cambios.

La supresión de la espermatogénesis por medio de testosterona o testosteronéster solos, lo que en un primer momento pareció un contraceptivo ideal, demostró no ser suficientemente eficiente y presentó, en parte, el inconveniente de que tarda demasiado en tener un efecto seguro (tarda hasta 6 meses en hacer efecto). Además, también se comprobaron diferencias étnicas. Las dosis demasiado elevadas provocan efectos secundarios claros e indeseables. En el tratamiento con testosterona se ha comprobado que se producen efectos secundarios, particularmente un agrandamiento de la próstata por aumento del número de células y glándulas de las estomas (BPH: hiperplasia de próstata benigna). En el metabolismo de testosterona se forma dihidrotestosterona (DHT) por intervención de 5α -reductasa, que entre otros, puede provocar la aparición de BPH (Cummings et al., *ibid.*; WO 99113883 A1).

Hasta ahora no se dispone de testosterona para administración oral, por lo que deben usarse formas de administración alternativas como i.m., parches, etc.

Para lograr un efecto más veloz y para aumentar la eficiencia, se combinó testosterona con otras sustancias supresoras de la gonadotropina, es decir con antagonistas de GnRH (GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone). Con esta combinación se mejoró notablemente tanto la tasa de azoospermia como el tiempo que tarda en presentarse el efecto. Sin

embargo, los antagonistas de GnRH disponibles actualmente deben ser aplicados diariamente, i.m. o s.c., pues no se dispone de formas de aplicación oral y su preparación es costosa. De allí que esta combinación no sea atractiva.

El uso de ciproteronacetato de progestinas o levonorgestrel resultó poco efectivo para reprimir la espermatogénesis o, en dosis elevadas, provocó una reducción significativa de los glóbulos rojos (Merrigiola et al., 1998; Merrigiola et al., 1997; Merrigiola et al., 1996; Bebb et al., 1996).

El uso de una mezcla de dos compuestos, una combinación de un estrógeno con un andrógeno, se describe en el documento US 4,210,644.

También se ha descrito un método que apunta a la inhibición de la espermatogénesis por administración percutánea u oral de testosterona y la administración oral de noretisteronacetato (Guerin y Rollet; 1998). Sin embargo, para lograr una azoospermia se requieren dosis bastante elevadas de ambos componentes.

Para el reemplazo de testosterona en la contracepción masculina se propuso 7 α -metil-19-nortestosterona (MeNT), la que por una parte, presenta un efecto biológico superior que la testosterona, ya que posee una mayor afinidad de unión con los receptores andrógenos. Por otra, probablemente se opone a la metabolización por 5 α -reductasa debido a una

obstrucción estérica por medio del grupo 7 α -metilo (Cummings et al., ibid., WO 99113883 A1, WO 99113812 A1, US-A-5,342,834).

Gracias a esta última propiedad se espera un perfil de efectos secundarios claramente mejorado con respecto a la testosterona, particularmente en vista de la próstata.

En esta fuente no se habla de una combinación de 7 α -metil-19-nortestosterona con un gestágeno.

Otros compuestos comparables con 7 α -metil-19-nortestosterona en cuanto a su efecto andrógeno selectivo son los esteroides 11 β -halogenados andrógenos de la fórmula 1 que se usan en la presente invención, particularmente la 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona.

Estos compuestos fueron descritos por primera vez en el documento DE 101 04 327.9. Los compuestos presentan una mejor estabilidad metabólica que la 7 α -metil-19-nortestosterona. El documento DE 101 04 327.9 no ha sido publicado.

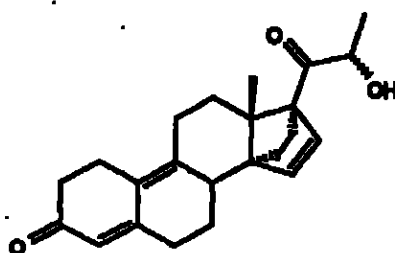
Para la descripción y definición de los sustituyentes de los compuestos de la fórmula general I nos remitimos a ese documento.

Los compuestos han sido propuestos para ser usados en la contracepción masculina. Pueden ser usados junto con gestágenos, aunque no se especifica de qué gestágenos se trata.

El objeto de la presente invención es poner a disposi-

ción un contraceptivo masculino sobre la base de andrógeno/gestágeno, en el que el andrógeno no sea testosterona. Al mismo tiempo, la dosis del andrógeno debe minimizarse gracias al gestágeno, reduciendo así los efectos secundarios.

Este objeto se cumple con la combinación mencionada más arriba, de esteroide 11 β -halogenado andrógeno, particularmente 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona, con el gestágeno de la fórmula



Este gestágeno se describe en la Solicitud de Patente Internacional WO 96120209 (DE 44 47 401.6). De esta solicitud no surge la administración conjunta con un andrógeno para lograr la infertilidad masculina.

Se trata de un gestágeno muy efectivo de administración oral. Sin embargo, esta Solicitud también propone otras vías de administración. En la Solicitud EP 00250449.6 también se describe un sistema transdérmico que contiene este gestágeno.

El uso de la combinación mencionada como contraceptivo masculino permite lograr una inhibición suficiente de la

producción de espermatozoides en el testículo con dosis sustitutivas relativamente bajas del andrógeno. Aquí se logra un efecto sinérgico.

El uso de la composición de acuerdo con esta invención para la contracepción masculina permite reducir los parámetros de LH, FSH y testosterona a un nivel no detectable o ya no efectivo, con dosis bajas de ambos componentes. La reducción de los parámetros de LH y FSH es concomitante.

Para la confiabilidad y la aceptación del contraceptivo de esta invención por el hombre resulta de importancia decisiva que la reducción de estos parámetros determinantes de la seguridad del contraceptivo se produce con relativa rapidez. El efecto del contraceptivo de la invención se produce aprox., 3 meses después de empezar a usarlo.

En principio, la duración del uso del contraceptivo de la invención puede ser ilimitada, es decir, hasta que el usuario ya no necesite contracepción.

Por otra parte, el contraceptivo de acuerdo con la invención garantiza en cualquier momento, una recuperación de la fertilidad del usuario.

Las dosis del esteroide 11β -halogenado andrógeno de la fórmula general 1, particularmente 11β -fluoro- 17β -hidroxi- 7α -metil-estr-4-en-3-ona y del gestágeno se seleccionan de modo que los niveles de LH, testosterona y FSH bajen a un

área ya no efectiva de estos parámetros, a más tardar 3 meses después de empezar la aplicación.

Si se usa 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona, basta una cantidad efectiva diaria de 0,7 μ g a 1,5 μ g, preferentemente de 0,7 μ g a 1,0 μ g.

Para determinar la cantidad efectiva del esteroide andrógeno de la fórmula I debe tenerse en cuenta que la 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona es aprox. diez veces más fuerte que la testosterona.

Cuando la aplicación se realiza por medio de un implante o de otro sistema que libera la sustancia activa durante un período más largo, el implante o el sistema debe permitir la liberación diaria de la cantidad establecida.

Como guía para la dosificación del gestágeno a usar según la presente invención se puede aceptar que la cantidad seleccionada tenga un efecto sobre la inhibición de la espermatogénesis comparable al de una dosis diaria de 200 μ g a 300 μ g de levonorgestrel. Se prefiere una cantidad equiefectiva a la administración oral diaria 240 μ g a 260 μ g de levonorgestrel.

La determinación de la cantidad equiefectiva de levonorgestrel y del gestágeno de la invención a usar se realiza según métodos conocidos para el técnico, por ejemplo, con el ensayo de preñez en la rata.

Para formular las dos sustancias activas del contra-

ceptivo de acuerdo con la invención nos remitimos a las fuentes mencionadas, donde se describen las propias sustancias activas. Las técnicas para la formulación de andrógenos o gestágenos de liberación prolongada de estas sustancias activas son conocidas en el estado actual de la técnica, como p.ej., los sistemas implantables Norplant o Jardelle para gestágenos. Para la formulación del gestágeno a utilizar según la presente invención también nos remitimos al documento WO 00/21570 (Formulación con una ciclodextrina) y WO 02/49622 (Sistema transdérmico que contiene el gestágeno a usar según la invención).

La determinación de los parámetros de LH, FSH y testosterona se realiza según métodos conocidos.

La efectividad de la combinación de acuerdo con esta invención se confirma por

- la determinación de la concentración de LH en suero en la rata macho juvenil después de un tratamiento de 1 semana con aplicación s.o. de una combinación de los compuestos A y B (Diagrama 1) y
- la determinación de la concentración de testosterona en suero en la rata macho adulta, después de un tratamiento de una semana con aplicación s.o. de una combinación de los compuestos A y B (Diagrama 2).

En ambos casos, al cabo de una semana, estos parámetros se encuentran por debajo del nivel detectable

(efecto rápido).

El compuesto A es 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona y el compuesto B es el gestágeno a usar según la invención.

Las dosis indicadas fueron administradas por kg de peso corporal y día.

En otros ensayos en ratas macho se pudo demostrar que con la combinación de la invención (compuesto A con compuesto B; la misma dosis que en el diagrama 1 y 2) después de seis semanas o con un tratamiento de esa duración:

- se reduce el peso de los órganos relevantes (próstata, epidídimo, vesícula seminal y testículos) según el respectivo estado hormonal;
- la cantidad de espermatozoides se reduce a menos de 10% del valor de control;
- los valores de la hormona LH y de testosterona se mantienen por debajo del límite detectable, aún después de un tratamiento realizado en este período (es decir, que el efecto se presenta con mayor rapidez, es de aplicación s. o. y de efecto prolongado).

Bibliografía:

- E.Nieschlag y H.M.Behre; *Testosterone in Male Contraception*. En E.Nieschlag y H.M.Behre, eds. *Testosterone: action, deficiency, substitution*, 1998, Springer, Berlín, pag. 513-528.

- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli y C. Flamigni; Low Dose of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate for Contraception in Men., *Hum. Reprod.*, (1998) 13, 1225-1229.
- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli y C. Flamigni, An Oral Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Undecanoate for Spermatogenic Suppression in Men, *Ferld. Steril-* (1997). 68, 84-850.
- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, C.A. Paulsen, A. Valdiserri, L. Incorvaia, R. Motta, A. Pavani, M. Capelli y C. Flamigni, A Combined Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate as a Potentially Highly effective Male Contraceptive, *J. Clin. Endocrinol.* (1996). 81, 3018-3023
- R.A. Bebb, B.D. Anawalt, R.B. Christensen, C.A. Paulsen, W.J. Bremner y A.M. Matsumoto., Combined Administration of Levonorgestrel and Testosterone Induces More Rapid and Effective Suppression of Spermatogenesis than Testosterone Alone, A Promising Contraceptive Approach., *J. Clin Endocrinol. Metab.* (1996) 81, 757-762.
- J. F.Guenn y J. Rollet, *Intemational Journal of Andrology*, 1988, 11, pp. 167-199.
- Hadgraft y Guy; *Transdermal Drug Delivery; Developmental Issues and Research Initiatives*, Marcel Dekker Inc., 1989.
- M.Ottel y E.Schillingar (editores), *Handbook of*

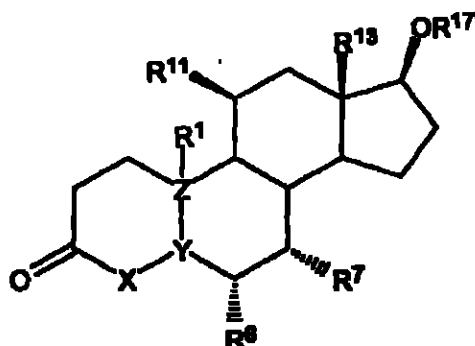
Experimental Pharmacology, Vol. 135/11, Androgens and Antiestrogens /1, Pharmacology and Clinical Applications of Estrogens and Antiestrogens; K.-H. Fritzemeier y C. Hagele-Hartung. In Vitro and In Vivo Models to Characterise Estrogens and Antiestrogens; Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg, 1999, •

F. Neuman, F. Daher, J. Brotherton, K.-J. Graf, S.H. Hasan, H.J. Horn, A. Hughes, G.W. Oertel, H. Steinheck, H.E. Voss, R.K. Wagner, Androgens//and AntiAndrogens, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1974.

- Fuhrmann, Bengston. Repenthin, y Schillinger, J. *SteroidBiochem. Mol, Biol*, 1992, 42(8), 787).
- Lancet 336; 1990, 955-959
- Fertil Steril 60; 1993, 1062
- Int J Androl 18: 1995; 157-165
- Fertil Steril 65; 1996, 821-829
- Andrologie, Grundlagen y Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes; Ed. E. Nieschlag, H.M. Behre; Springer-Verlag, 2. Ed., pag. 442 ff, 2000.

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene un esteroide 11 β -halogenado andrógeno, seleccionada del grupo de los compuestos de la fórmula general 1



en la cual

X-Y-Z es un grupo con una de las dos estructuras CH=C-C o CH₂-C=C,

R¹ puede estar en posición α - β y es hidrógeno, R o es P-Q-Q unido a la estructura de anillo por medio de P, donde P y Q son grupos alquilenos-, alquenilenos-, alquilenilenos-C₁₋₈, de cadena lineal o ramificada o sus derivados fluorados y pueden ser iguales o diferentes y donde R es un radical CH₃- o CF₃, con la condición de que cuando X-Y-Z es el grupo CH₂-C=C, no haya un sustituyente R¹ en Z,

R⁶ es un átomo de hidrógeno o puede tener el significado indicado para R⁷,

R⁷ es R o P-Q-R unido a la estructura de anillo por medio de P, donde estos grupos tienen los significados men-

cionados más arriba,

R^{11} es un halógeno,

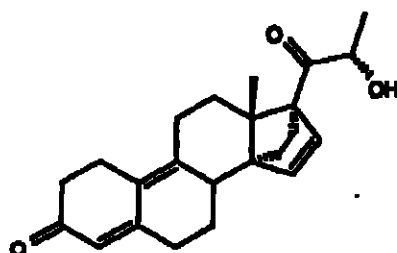
R^{13} es metilo o etilo y

$R^{17'}$ es hidrógeno o es $C(O)-R^{18}$, donde

R^{18} es un radical alquilo-, -alquenilo-, alquinilo- C_{1-18} de cadena lineal o ramificada o es un radical arilo, o es T-U-V unido al grupo $C(O)$ por medio de P, donde T y U son grupos alquilenos-, -alquenileno-, -alquinileno- C_{1-18} , grupos alicíclicos- C_{3-12} de cadena lineal o ramificada o grupos arilo y son iguales o diferentes, y V es un radical alquilo-, alquenilo o alquinilo- C_{1-18} de cadena lineal o ramificada o un radical arilo o

R^{18} tiene uno de los significados mencionados y además está sustituido por uno o varios grupos $NR^{19}R^{20}$ o uno o varios grupos SO_xR^{21} , donde $x = 0, 1$ o 2 y R^{19} , R^{20} y R^{21} son, en cada caso, hidrógeno o T-U-V unido a N, S por medio de T, con el significado mencionado, con la condición de que además se incluyen las sales de adición fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos y orgánicos,

y el gestágeno de la siguiente fórmula



2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE, el esteroide 11β-halogenado de la fórmula general I es el compuesto 11β-fluoro-17β-hidroxi-7α-metil-estr-4-en-3-ona.

3. Composición farmacéutica que contiene una composición de acuerdo con la reivindicación 1 y vehículos y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente tolerables.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE el esteroide 11β-halogenado de la fórmula general I es el compuesto 11β-fluoro-17β-hidroxi-7α-metil-estr-4-en-3-ona.

5. Contraceptivo masculino que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3.

6. Contraceptivo masculino que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4.

7. Contraceptivo masculino de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto andrógeno de la fórmula general I contenido en el mismo tiene una formulación farmacéutica tal que puede ser implantado en el cuerpo del usuario masculino durante un tiempo prolongado,

de manera que el compuesto andrógeno pueda ser liberado continuamente durante este tiempo prolongado en el organismo del usuario.

8. Contraceptivo masculino de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto andrógeno de la fórmula general I contenido en el mismo está previsto para la aplicación oral.

9. Contraceptivo masculino de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, CARACTERIZADO PORQUE el gestágeno contenido en el mismo tiene una formulación farmacéutica tal que es liberado en el cuerpo del usuario masculino durante un tiempo prolongado.

10. Contraceptivo masculino de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE el gestágeno está formulado de manera tal que puede ser implantado en el cuerpo del usuario masculino durante un tiempo prolongado, para que el gestágeno sea liberado continuamente durante este tiempo prolongado en el organismo del usuario.

11. Contraceptivo masculino de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE el gestágeno es formulado en un sistema transdérmico.

12. Contraceptivo masculino de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, CARACTERIZADO PORQUE el gestágeno está formulado para administración oral.

COMPOSICIÓN QUE CONTIENE UN ESTEROIDE 11β-HALOGENADO ANDRÓGENO Y UN GESTÁGENO, Y UN CONTRACEPTIVO MASCULINO SOBRE LA BASE DE ESTAS COMPOSICIONES

Resumen

La invención se refiere a una nueva composición química que contiene un esteroide 11β-halogenado andrógeno y el gestágeno de fórmula (I),

Una composición farmacéutica que contiene esta composición química así como un contraceptivo masculino sobre la base de esta composición farmacéutica.

DIAGRAMA 1

DIAGRAMA 2

1 SEMANA

1 SEMANA

LÍMITE DETECTABLE 205 ng/l

DEBAJO LÍMITE DETECTABLE 0,2 nmol/l

GRUPOS
GRUPOS

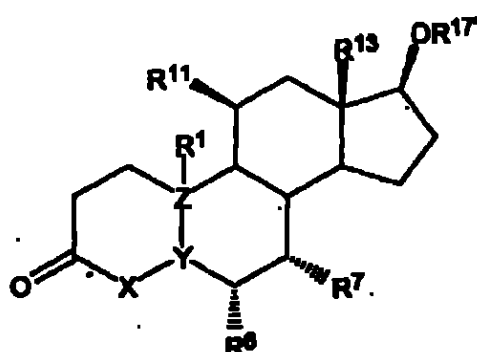
GRUPO VEHÍCULO

GRUPO VEHÍCULO

COMPOSICIÓN QUE CONTIENE UN ESTEROIDE 11 β -HALOGENADO ANDRÓGENO Y UN GESTÁGENO, Y UN CONTRACEPTIVO MASCULINO SOBRE LA BASE DE ESTAS COMPOSICIONES

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona, en general, con una composición que contiene un esteroide 11 β -halogenado andrógeno, seleccionado del grupo de los compuestos de la fórmula general I



en la cual

X-Y-Z es un grupo con una de las dos estructuras CH=C-C o CH₂-C=C,

R¹ puede estar en posición α - β y es hidrógeno, R o es P-Q-R unido a la estructura de anillo por medio de P, donde P y Q son grupos alquilenos-, alquenilenos-, alquinilenos-C₁₋₈ de cadena lineal o ramificada o sus derivados fluorados y pueden ser iguales o diferentes y donde R es un radical CH₃- o CF₃, con la condición de que cuando X-Y-Z es el grupo CH₂-C=C, no haya un sustituyente R¹ en Z,

R^6 es un átomo de hidrógeno o puede tener el significado indicado para R^7 ,

R^7 es R o P-Q-R unido a la estructura de anillo por medio de P, donde estos grupos tienen los significados mencionados más arriba,

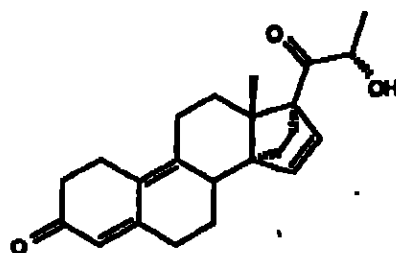
R^{11} es un halógeno,

R^{13} es metilo o etilo y

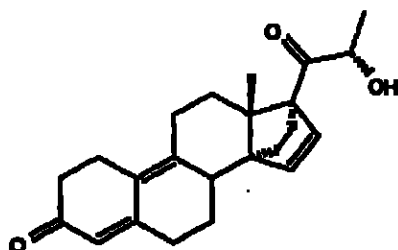
$R^{17'}$ es hidrógeno o es $C(O)-R^{18}$, donde

R^{18} es un radical alquilo-, -alquenilo-, alquinilo- C_{1-18} de cadena lineal o ramificada o es un radical arilo, o es T-U-V unido al grupo $C(O)$ por medio de P, donde T y U son grupos alquilenos-, alquenilenos-, alquinilenos- C_{1-18} , grupos alicíclicos- C_{3-12} de cadena lineal o ramificada o grupos arilo y son iguales o diferentes, y V es un radical alquilo-, alquenilo o alquinilo- C_{1-18} de cadena lineal o ramificada o un radical arilo o

R^{18} tiene uno de los significados mencionados y además está sustituido por uno o varios grupos $NR^{19}R^{20}$ o uno o varios grupos SO_xR^{21} , donde $x = 0, 1$ o 2 y R^{19} , R^{20} y R^{21} son, en cada caso, hidrógeno o T-U-V unido a N, S por medio de T, con el significado mencionado, con la condición de que además se incluyen las sales de adición fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos y orgánicos, y el gestágeno de la siguiente fórmula



Esta composición es apropiada para la obtención de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, la presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen la composición mencionada formada por un esteroide 11β-halogenado andrógeno y el gestágeno de la fórmula



y un vehículo farmacológicamente tolerable y/o sustancias auxiliares.

Tanto en la composición como también en la composición farmacéutica se prefiere el esteroide 11β-halogenado andrógeno 11β-fluoro-17β-hidroxi-7α-metil-estr-4-en-3-ona.

En otra forma de realización, la presente invención se relaciona con un contraceptivo masculino sobre la base de la composición farmacéutica mencionada. Según otra forma de realización de la invención el esteroide 11β-halogenado an-

drógeno que contiene el contraceptivo masculino es 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona.

En una forma de realización especial de la presente invención, el contraceptivo masculino contiene tanto el esteroide 11 β -halogenado andrógeno como el gestágeno, en una formulación tal que ambas pueden ser implantadas en el cuerpo del usuario masculino en forma de implantes conjuntos o dos implantes separados, a fin de que los compuestos activos puedan ser liberados durante un tiempo más prolongado en el organismo del usuario.

También es posible lograr una liberación continua del gestágeno durante un tiempo más prolongado con un sistema transdérmico en el cual se encuentra embutido el gestágeno.

Sin embargo, según la presente invención también podría administrarse una de las sustancias activas en una formulación oral y la otra en forma de implante o en forma transdérmica.

También es posible administrar ambas sustancias activas por vía oral. Finalmente, mencionaremos la posibilidad de aplicar uno o ambos componentes de la composición de la invención por vía bucal o transmucosal.

El principio del control de la fertilidad masculina coincide con las metas globales definidas por la OMS para la Salud Reproductiva [Reproductive Health, véase WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1990)

Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men; Lancet 336: 955-959; WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1993) Comparison of two androgens plus depot-medroxyprogesterone acetate for suppression to azoospermia in Indonesian men; Fertil Steril 60: 1062; WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1995) Rate of testosterone-induced suppression to severe oligozoospermia or azoospermia in two multinational clinical studies; Int J Androl 18: 157-165; WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1996) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men; Fertil Steril 65: 821-829]. Los contraceptivos masculinos y femeninos son parte integrante de esta estrategia. Dado que aún faltan métodos contraceptivos, especialmente para el hombre, el desarrollo de los mismos se considera indispensable. (Andrologie, Grundlagen y Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes; Ed.E.Nieschlag, H. M.Behre; Springer-Verlag, 2.Ed.,pag.442 ff, 2000). Los adelantos más notables en las investigaciones relacionadas con el control de la fertilidad masculina se aprecian en los enfoques hormonales. Se caracterizan por su reversibilidad y efectividad comprobadas.

La contracepción hormonal masculina se basa en la supresión (la detención) de la espermatogénesis, lo que fi-

nalmente conduce a una azoospermia y con ello a la infertilidad del hombre. En cuanto a la mecánica, se inhiben significativamente las dos gonadotropinas, LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona estimulante del folículo), es decir que las concentraciones en suero de estas dos hormonas dejan de ser detectables. Como consecuencia de la supresión de LH también se inhibe la producción de testosterona testicular (ambas hormonas pertenecen a un circuito de regulación endocrina). Para inhibir la espermatogénesis es necesario que falten las tres hormonas. La desventaja fundamental del método descrito es el déficit andrógeno y los síntomas/ consecuencias resultantes para el hombre.

Los métodos de contracepción masculina intentan suprimir la LH, la FSH y la testosterona intratesticular e impedir así la espermatogénesis, mientras que la testosterona periférica es sustituida por la incorporación de un andrógeno exógeno. Hasta ahora el andrógeno usado era testosterona o testosteronéster (p.ej. enantato de testosterona, buciclato de testosterona). La misión de la testosterona endocrina es mantener activa la libido, la potencia, el comportamiento masculino, el metabolismo de proteínas, la eritropoyesis y otras funciones tales como el metabolismo mineral y óseo.

Por lo tanto, el objetivo consiste en reducir la testosterona en los testículos a un nivel similar al nivel en la sangre periférica, mientras que los niveles de la circulación

general se mantiene sin cambios.

La supresión de la espermatogénesis por medio de testosterona o testosteronéster solos, lo que en un primer momento pareció un contraceptivo ideal, demostró no ser suficientemente eficiente y presentó, en parte, el inconveniente de que tarda demasiado en tener un efecto seguro (tarda hasta 6 meses en hacer efecto). Además, también se comprobaron diferencias étnicas. Las dosis demasiado elevadas provocan efectos secundarios claros e indeseables. En el tratamiento con testosterona se ha comprobado que se producen efectos secundarios, particularmente un agrandamiento de la próstata por aumento del número de células y glándulas de las estomas (BPH: hiperplasia de próstata benigna). En el metabolismo de testosterona se forma dihidrotestosterona (DHT) por intervención de 5α -reductasa, que entre otros, puede provocar la aparición de BPH (Cummings et al., *ibid.*; WO 99113883 A1).

Hasta ahora no se dispone de testosterona para administración oral, por lo que deben usarse formas de administración alternativas como i.m., parches, etc.

Para lograr un efecto más veloz y para aumentar la eficiencia, se combinó testosterona con otras sustancias supresoras de la gonadotropina, es decir con antagonistas de GnRH (GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone). Con esta combinación se mejoró notablemente tanto la tasa de azoospermia como el tiempo que tarda en presentarse el efecto. Sin

embargo, los antagonistas de GnRH disponibles actualmente deben ser aplicados diariamente, i.m. o s.c., pues no se dispone de formas de aplicación oral y su preparación es costosa. De allí que esta combinación no sea atractiva.

El uso de ciproteronacetato de progestinas o levonorgestrel resultó poco efectivo para reprimir la espermatogénesis o, en dosis elevadas, provocó una reducción significativa de los glóbulos rojos (Merrigiola et al., 1998; Merrigiola et al., 1997; Merrigiola et al., 1996; Bebb et al., 1996).

El uso de una mezcla de dos compuestos, una combinación de un estrógeno con un andrógeno, se describe en el documento US 4,210,644.

También se ha descrito un método que apunta a la inhibición de la espermatogénesis por administración percutánea u oral de testosterona y la administración oral de noretisteronacetato (Guerin y Rollet; 1998). Sin embargo, para lograr una azoospermia se requieren dosis bastante elevadas de ambos componentes.

Para el reemplazo de testosterona en la contracepción masculina se propuso 7 α -metil-19-nortestosterona (MeNT), la que por una parte, presenta un efecto biológico superior que la testosterona, ya que posee una mayor afinidad de unión con los receptores andrógenos. Por otra, probablemente se opone a la metabolización por 5 α -reductasa debido a una

obstrucción estérica por medio del grupo 7 α -metilo (Cummings et al., ibid., WO 99113883 A1, WO 99113812 A1, US-A-5,342,834).

Gracias a esta última propiedad se espera un perfil de efectos secundarios claramente mejorado con respecto a la testosterona, particularmente en vista de la próstata.

En esta fuente no se habla de una combinación de 7 α -metil-19-nortestosterona con un gestágeno.

Otros compuestos comparables con 7 α -metil-19-nortestosterona en cuanto a su efecto andrógeno selectivo son los esteroides 11 β -halogenados andrógenos de la fórmula 1 que se usan en la presente invención, particularmente la 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona.

Estos compuestos fueron descritos por primera vez en el documento DE 101 04 327.9. Los compuestos presentan una mejor estabilidad metabólica que la 7 α -metil-19-nortestosterona. El documento DE 101 04 327.9 no ha sido publicado.

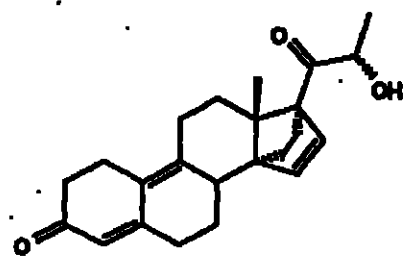
Para la descripción y definición de los sustituyentes de los compuestos de la fórmula general I nos remitimos a ese documento.

Los compuestos han sido propuestos para ser usados en la contracepción masculina. Pueden ser usados junto con gestágenos, aunque no se especifica de qué gestágenos se trata.

El objeto de la presente invención es poner a disposi-

ción un contraceptivo masculino sobre la base de andrógeno/gestágeno, en el que el andrógeno no sea testosterona. Al mismo tiempo, la dosis del andrógeno debe minimizarse gracias al gestágeno, reduciendo así los efectos secundarios.

Este objeto se cumple con la combinación mencionada más arriba, de esteroide 11 β -halogenado andrógeno, particularmente 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona, con el gestágeno de la fórmula



Este gestágeno se describe en la Solicitud de Patente Internacional WO 96120209 (DE 44 47 401.6). De esta solicitud no surge la administración conjunta con un andrógeno para lograr la infertilidad masculina.

Se trata de un gestágeno muy efectivo de administración oral. Sin embargo, esta Solicitud también propone otras vías de administración. En la Solicitud EP 00250449.6 también se describe un sistema transdérmico que contiene este gestágeno.

El uso de la combinación mencionada como contraceptivo masculino permite lograr una inhibición suficiente de la

producción de espermas en el testículo con dosis sustitutivas relativamente bajas del andrógeno. Aquí se logra un efecto sinérgico.

El uso de la composición de acuerdo con esta invención para la contracepción masculina permite reducir los parámetros de LH, FSH y testosterona a un nivel no detectable o ya no efectivo, con dosis bajas de ambos componentes. La reducción de los parámetros de LH y FSH es concomitante.

Para la confiabilidad y la aceptación del contraceptivo de esta invención por el hombre resulta de importancia decisiva que la reducción de estos parámetros determinantes de la seguridad del contraceptivo se produce con relativa rapidez. El efecto del contraceptivo de la invención se produce aprox., 3 meses después de empezar a usarlo.

En principio, la duración del uso del contraceptivo de la invención puede ser ilimitada, es decir, hasta que el usuario ya no necesite contracepción.

Por otra parte, el contraceptivo de acuerdo con la invención garantiza en cualquier momento, una recuperación de la fertilidad del usuario.

Las dosis del esteroide 11β -halogenado andrógeno de la fórmula general 1, particularmente 11β -fluoro- 17β -hidroxi- 7α -metil-estr-4-en-3-ona y del gestágeno se seleccionan de modo que los niveles de LH, testosterona y FSH bajen a un

área ya no efectiva de estos parámetros, a más tardar 3 meses después de empezar la aplicación.

Si se usa 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona, basta una cantidad efectiva diaria de 0,7 μ g a 1,5 μ g, preferentemente de 0,7 μ g a 1,0 μ g.

Para determinar la cantidad efectiva del esteroide andrógeno de la fórmula I debe tenerse en cuenta que la 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona es aprox. diez veces más fuerte que la testosterona.

Cuando la aplicación se realiza por medio de un implante o de otro sistema que libera la sustancia activa durante un período más largo, el implante o el sistema debe permitir la liberación diaria de la cantidad establecida.

Como guía para la dosificación del gestágeno a usar según la presente invención se puede aceptar que la cantidad seleccionada tenga un efecto sobre la inhibición de la espermatogénesis comparable al de una dosis diaria de 200 μ g a 300 μ g de levonorgestrel. Se prefiere una cantidad equiefectiva a la administración oral diaria 240 μ g a 260 μ g de levonorgestrel.

La determinación de la cantidad equiefectiva de levonorgestrel y del gestágeno de la invención a usar se realiza según métodos conocidos para el técnico, por ejemplo, con el ensayo de preñez en la rata.

Para formular las dos sustancias activas del contra-

ceptivo de acuerdo con la invención nos remitimos a las fuentes mencionadas, donde se describen las propias sustancias activas. Las técnicas para la formulación de andrógenos o gestágenos de liberación prolongada de estas sustancias activas son conocidas en el estado actual de la técnica, como p.ej., los sistemas implantables Norplant o Jardelle para gestágenos. Para la formulación del gestágeno a utilizar según la presente invención también nos remitimos al documento WO 00/21570 (Formulación con una ciclodextrina) y WO 02/49622 (Sistema transdérmico que contiene el gestágeno a usar según la invención).

La determinación de los parámetros de LH, FSH y testosterona se realiza según métodos conocidos.

La efectividad de la combinación de acuerdo con esta invención se confirma por

- la determinación de la concentración de LH en suero en la rata macho juvenil después de un tratamiento de 1 semana con aplicación s.o. de una combinación de los compuestos A y B (Diagrama 1) y
- la determinación de la concentración de testosterona en suero en la rata macho adulta, después de un tratamiento de una semana con aplicación s.o. de una combinación de los compuestos A y B (Diagrama 2).

En ambos casos, al cabo de una semana, estos parámetros se encuentran por debajo del nivel detectable

(efecto rápido).

El compuesto A es 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona y el compuesto B es el gestágeno a usar según la invención.

Las dosis indicadas fueron administradas por kg de peso corporal y día.

En otros ensayos en ratas macho se pudo demostrar que con la combinación de la invención (compuesto A con compuesto B; la misma dosis que en el diagrama 1 y 2) después de seis semanas o con un tratamiento de esa duración:

- se reduce el peso de los órganos relevantes (próstata, epidídimo, vesícula seminal y testículos) según el respectivo estado hormonal;
- la cantidad de espermatozoides se reduce a menos de 10% del valor de control;
- los valores de la hormona LH y de testosterona se mantienen por debajo del límite detectable, aún después de un tratamiento realizado en este período (es decir, que el efecto se presenta con mayor rapidez, es de aplicación s. o. y de efecto prolongado).

Bibliografía:

- E.Nieschlag y H.M.Behre; *Testosterone in Male Contraception*. En E.Nieschlag y H.M.Behre, eds. *Testosterone: action, deficiency, substitution*, 1998, Springer, Berlín, pag. 513-528.

- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli y C. Flamigni; Low Dose of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate for Contraception in Men., *Hum. Reprod.*, (1998) 13, 1225-1229.
- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli y C. Flamigni, An Oral Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Undecanoate for Spermatogenic Suppression in Men, *Ferld. Steril-* (1997). 68, 84-850.
- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, C.A. Paulsen, A. Valdiserri, L. Incorvaia, R. Motta, A. Pavani, M. Capelli y C. Flamigni, A Combined Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate as a Potentially Highly effective Male Contraceptive, *J. Clin. Endocrinol.* (1996). 81, 3018-3023
- R.A. Bebb, B.D. Anawalt, R.B. Christensen, C.A. Paulsen, W.J. Bremner y A.M. Matsumoto., Combined Administration of Levonorgestrel and Testosterone Induces More Rapid and Effective Suppression of Spermatogenesis than Testosterone Alone, A Promising Contraceptive Approach., *J. Clin Endocrinol. Metab.* (1996) 81, 757-762.
- J. F.Guenn y J. Rollet, *Intemational Journal of Andrology*, 1988, 11, pp. 167-199.
- Hadgraft y Guy; *Transdermal Drug Delivery; Developmental Issues and Research Initiatives*, Marcel Dekker Inc., 1989.
- M.Ottel y E.Schillingar (editores), *Handbook of*

Experimental Pharmacology, Vol. 135/11, Androgens and Antiestrogens /1, Pharmacology and Clinical Applications of Estrogens and Antiestrogens; K.-H. Fritzemeier y C. Hagele-Hartung. In Vitro and In Vivo Models to Characterise Estrogens and Antiestrogens; Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg, 1999, •

F. Neuman, F. Daher, J. Brotherton, K.-J. Graf, S.H. Hasan, H.J. Horn, A. Hughes, G.W. Oertel, H. Steinheck, H.E. Voss, R.K. Wagner, Androgens//and AntiAndrogens, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1974.

- Fuhrmann, Bengston. Repenthin, y Schillinger, J. *SteroidBiochem. Mol, Biol*, 1992, 42(8), 787).
- *Lancet* 336; 1990, 955-959
- *Fertil Steril* 60; 1993, 1062
- *Int J Androl* 18: 1995; 157-165
- *Fertil Steril* 65; 1996, 821-829
- *Andrologie, Grundlagen y Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes; Ed. E. Nieschlag, H.M. Behre; Springer-Verlag, 2. Ed., pag. 442 ff, 2000.*

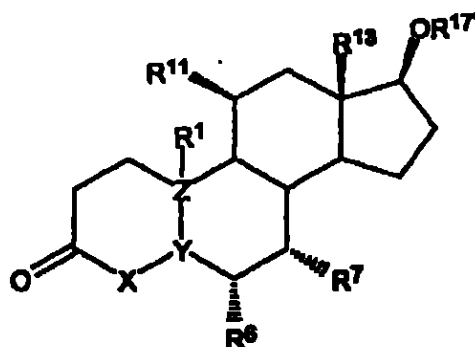
2

05-15694/3

17

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene un esteroide 11 β -halogenado andrógeno seleccionado del grupo de los compuestos de la fórmula general 1



en la cual

X-Y-Z es un grupo con una de las dos estructuras CH=C-C o CH₂-C=C,

R¹ puede estar en posición α - β y es hidrógeno, R o es P-Q-Q unido a la estructura de anillo por medio de P, donde P y Q son grupos alquilenos-, alquenilenos-, alquilenilenos-C₁₋₈ de cadena lineal o ramificada o sus derivados fluorados y pueden ser iguales o diferentes y donde R es un radical CH₃- o CF₃, con la condición de que cuando X-Y-Z es el grupo CH₂-C=C, no haya un sustituyente R¹ en Z,

R⁶ es un átomo de hidrógeno o puede tener el significado indicado para R⁷,

R⁷ es R o P-Q-R unido a la estructura de anillo por medio de P, donde estos grupos tienen los significados men-

cionados más arriba,

R^{11} es un halógeno,

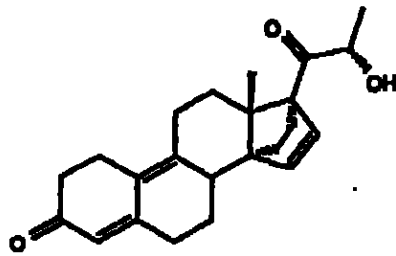
R^{13} es metilo o etilo y

$R^{17'}$ es hidrógeno o es $C(O)-R^{18}$, donde

R^{18} es un radical alquilo-, -alquenilo-, alquinilo- C_{1-18} de cadena lineal o ramificada o es un radical arilo, o es T-U-V unido al grupo $C(O)$ por medio de P, donde T y U son grupos alquilenos-, -alquenilenos-, -alquinilenos- C_{1-18} , grupos alicíclicos- C_{3-12} de cadena lineal o ramificada o grupos arilo y son iguales o diferentes, y V es un radical alquilo-, alquenilo o alquinilo- C_{1-18} de cadena lineal o ramificada o un radical arilo o

R^{18} tiene uno de los significados mencionados y además está sustituido por uno o varios grupos $NR^{19}R^{20}$ o uno o varios grupos SO_xR^{21} , donde $x = 0, 1$ o 2 y R^{19} , R^{20} y R^{21} son, en cada caso, hidrógeno o T-U-V unido a N, S por medio de T, con el significado mencionado, con la condición de que además se incluyen las sales de adición fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos y orgánicos,

y el gestágeno de la siguiente fórmula



2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE, el esteroide 11 β -halogenado de la fórmula general I es el compuesto 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona.

3. Composición farmacéutica que contiene una composición de acuerdo con la reivindicación 1 y vehículos y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente tolerables.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE el esteroide 11 β -halogenado de la fórmula general I es el compuesto 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-ona.

5. Contraceptivo masculino que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3.

6. Contraceptivo masculino que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4.

7. Contraceptivo masculino de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto andrógeno de la fórmula general I contenido en el mismo es administrado continuamente durante un tiempo prolongado mediante un implante.

8. Contraceptivo masculino de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto andrógeno de la fórmula general I contenido en el mismo está previsto para la aplicación oral.

9. Contraceptivo masculino de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto andrógeno contenido en el mismo es administrado continuamente durante un tiempo prolongado mediante un sistema transdermal.

10. Contraceptivo masculino de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 - 9, CARACTERIZADO PORQUE el gestágeno contenido en el mismo es administrado continuamente durante un tiempo prolongado mediante un implante.

11. Contraceptivo masculino de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 - 9, CARACTERIZADO PORQUE el gestágeno está formulado en un sistema transdérmico.

12. Contraceptivo masculino de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 - 9, CARACTERIZADO PORQUE el gestágeno está formulado para administración oral.

COMPOSICIÓN QUE CONTIENE UN ESTEROIDE 11β-HALOGENADO ANDRÓGENO Y UN GESTÁGENO, Y UN CONTRACEPTIVO MASCULINO SOBRE LA BASE DE ESTAS COMPOSICIONES

Resumen

La invención se refiere a una nueva composición química que contiene un esteroide 11β-halogenado andrógeno y el gestágeno de fórmula (I), una composición farmacéutica que contiene esta composición química así como un contraceptivo masculino sobre la base de esta composición farmacéutica.

DIAGRAMA 1

DIAGRAMA 2

1 SEMANA

1 SEMANA

LÍMITE DETECTABLE 205 ng/l

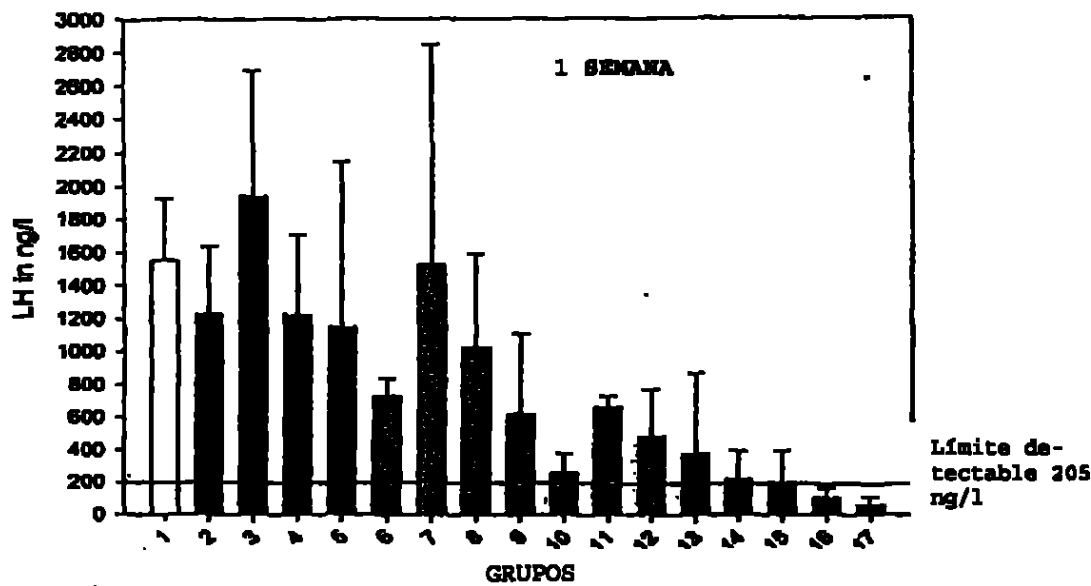
DEBAJO LÍMITE DETECTABLE 0,2 nmol/l

GRUPOS GRUPOS

GRUPO VEHÍCULO GRUPO VEHÍCULO

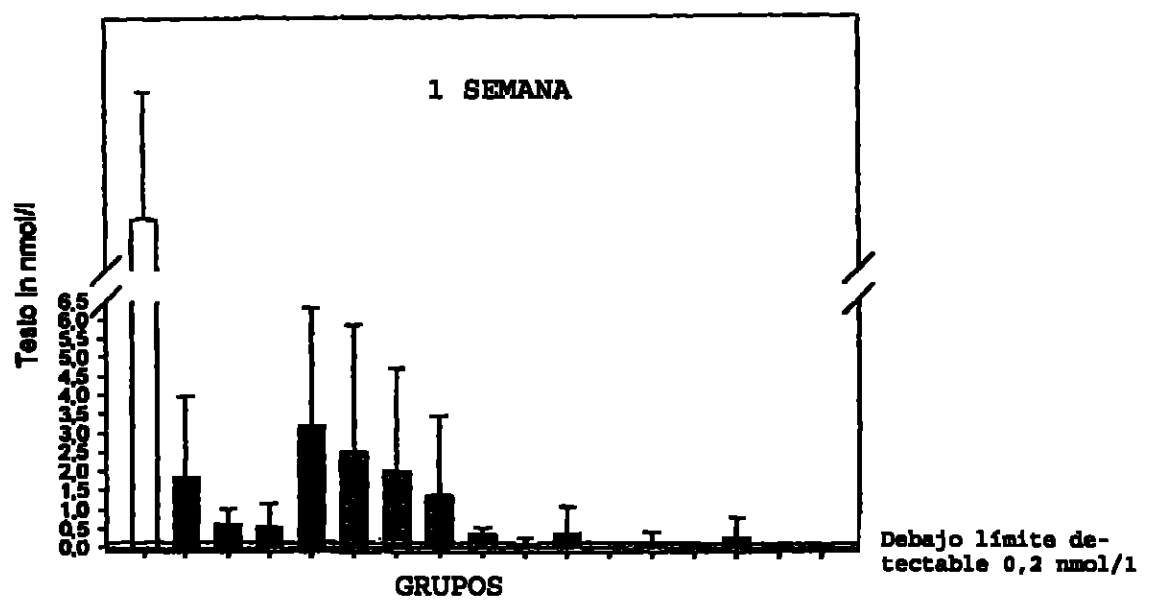
DIAGRAMA 1

1/2



- GRUPO
- 1 Vehículo
 - 2 0,005mg A + 0,3mg B
 - 3 0,005mg A + 1,0mg B
 - 4 0,005mg A + 3,0mg B
 - 5 0,005mg A + 10mg B
 - 6 0,015mg A + 0,3mg B
 - 7 0,015mg A + 1,0mg B
 - 8 0,015mg A + 3,0mg B
 - 9 0,015mg A + 10mg B
 - 10 0,05mg A + 0,3mg B
 - 11 0,05mg A + 1,0mg B
 - 12 0,05mg A + 3,0mg B
 - 13 0,05mg A + 10mg B
 - 14 0,15mg A + 0,3mg B
 - 15 0,15mg A + 1,0mg B
 - 16 0,15mg A + 3,0mg B
 - 17 0,15mg A + 10mg B

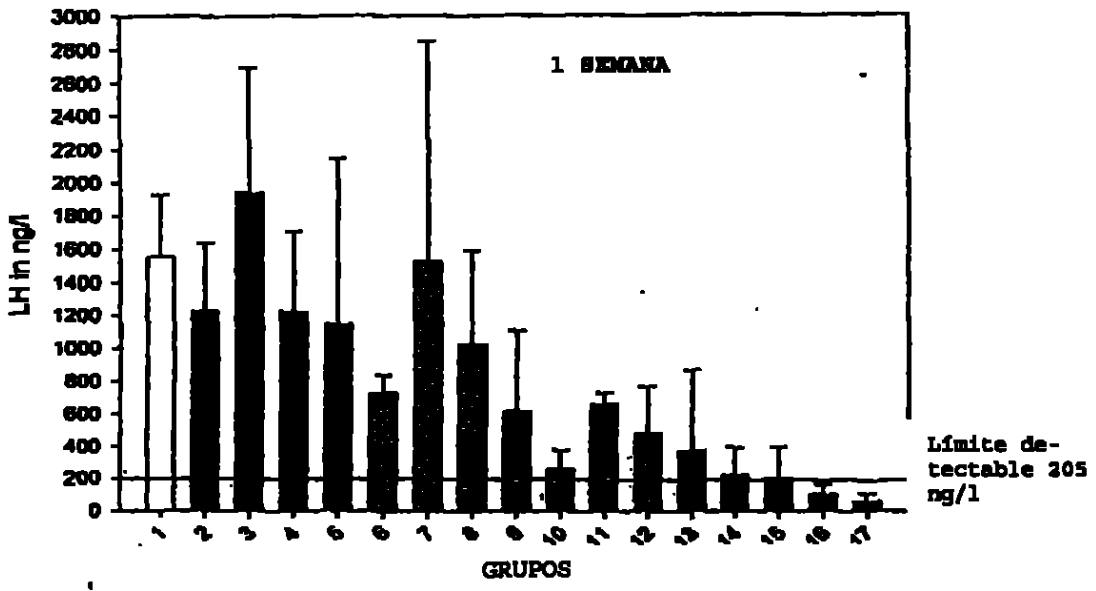
DIAGRAMA 2



GRUPO	
1	Vehículo
2	0,005mg A + 0,3mg B
3	0,005mg A + 1,0mg B
4	0,005mg A + 3,0mg B
5	0,005mg A + 10mg B
6	0,015mg A + 0,3mg B
7	0,015mg A + 1,0mg B
8	0,015mg A + 3,0mg B
9	0,015mg A + 10mg B
10	0,05mg A + 0,3mg B
11	0,05mg A + 1,0mg B
12	0,05mg A + 3,0mg B
13	0,05mg A + 10mg B
14	0,15mg A + 0,3mg B
15	0,15mg A + 1,0mg B
16	0,15mg A + 3,0mg B
17	0,15mg A + 10mg B

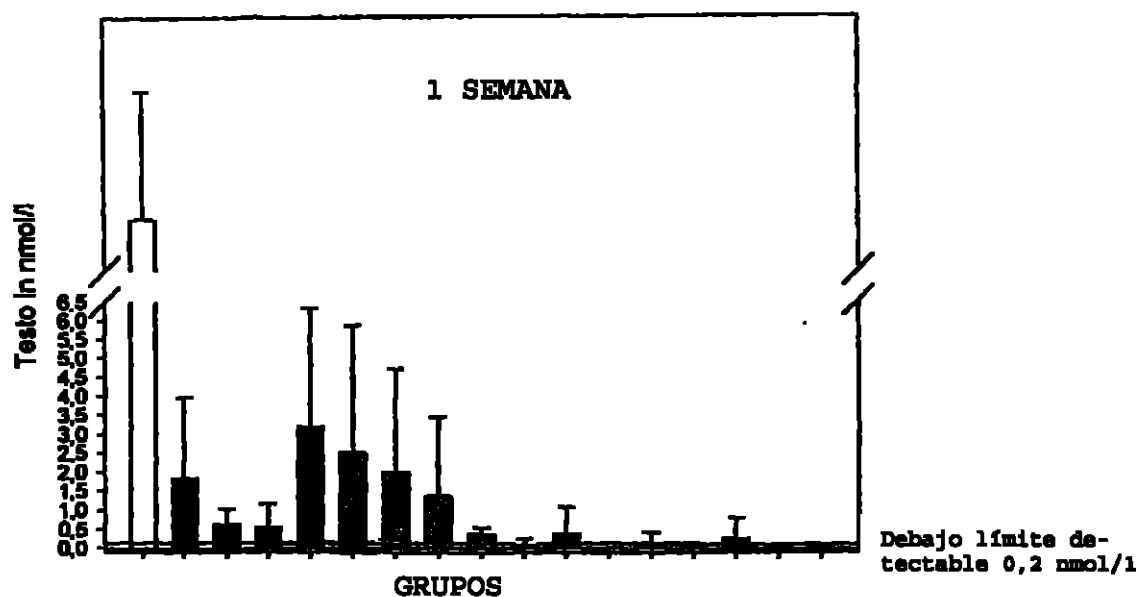
1/2

DIAGRAMA 1



- GRUPO
- 1 Vehículo
 - 2 0,005mg A + 0,3mg B
 - 3 0,005mg A + 1,0mg B
 - 4 0,005mg A + 3,0mg B
 - 5 0,005mg A + 10mg B
 - 6 0,015mg A + 0,3mg B
 - 7 0,015mg A + 1,0mg B
 - 8 0,015mg A + 3,0mg B
 - 9 0,015mg A + 10mg B
 - 10 0,05mg A + 0,3mg B
 - 11 0,05mg A + 1,0mg B
 - 12 0,05mg A + 3,0mg B
 - 13 0,05mg A + 10mg B
 - 14 0,15mg A + 0,3mg B
 - 15 0,15mg A + 1,0mg B
 - 16 0,15mg A + 3,0mg B
 - 17 0,15mg A + 10mg B

DIAGRAMA 2



	Vehículo
1	
2	0,005mg A + 0,3mg B
3	0,005mg A + 1,0mg B
4	0,005mg A + 3,0mg B
5	0,005mg A + 10mg B
6	0,015mg A + 0,3mg B
7	0,015mg A + 1,0mg B
8	0,015mg A + 3,0mg B
9	0,015mg A + 10mg B
10	0,05mg A + 0,3mg B
11	0,05mg A + 1,0mg B
12	0,05mg A + 3,0mg B
13	0,05mg A + 10mg B
14	0,15mg A + 0,3mg B
15	0,15mg A + 1,0mg B
16	0,15mg A + 3,0mg B
17	0,15mg A + 10mg B

Formularin
herausgegeben
p. / v. 10/1

26

1/5

PCT-ANTRAG

53010AWO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 25.07.2003 03:27:21 PM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.07.2003)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt.	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	53010AWO
I	Bezeichnung der Erfindung	ZUSAMMENSETZUNG, ENTHALTEND EIN ANDROGENES 11ß-HALOGENSTEROID UND EIN GESTAGEN SOWIE MÄNNLICHES KONTRAZEPTIVUM AUF BASIS DIESER ZUSAMMENSETZUNG
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	+ 49 30 468 11532
II-9	Telefaxnr.	+ 49 30 468 12058
II-10	e-mail	Andreas.Broessamle@Schering.de

III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	NUBBEMEYER, Reinhard
III-1-5	Anschrift:	Wilhelmstr. 3 D-13467 Berlin Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HABENICHT, Ursula-Friederike
III-2-5	Anschrift:	Im Schönower Park 1 D-14167 Berlin Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BOHLMANN, Rolf
III-3-5	Anschrift:	Kühler Weg 6a D-14055 Berlin Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Es ist weder ein Anwalt noch ein gemeinsamer Vertreter benannt; folgende Anschrift soll benutzt werden als	bes. Zustellanschrift
IV-1-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Anschrift:	Corporate Patents Muellerstrasse 178 D-13342 Berlin Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	+ 49 30 468 11532
IV-1-4	Telefonnr.	+49 30 468 12058
IV-1-5	e-mail	Andreas.Broesamle@Schering.de

V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist 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 und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-3 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-3	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	25 Juli 2002 (25.07.2002)
VI-1-2	Nummer	102 34 525.2
VI-1-3	Staat	DE.

PCT-ANTRAG

53010AWO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 25.07.2003 03:27:21 PM

VI-2	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-2-1	Anmeldedatum	25 Februar 2003 (25.02.2003)	
VI-2-2	Nummer	60/449,400	
VI-2-3	Staat	US	
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit	-	
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	5	-
IX-2	Beschreibung	12	-
IX-3	Ansprüche	4	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	2	-
IX-7	INSGESAMT	24	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-18	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-1-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Durst	
X-1-3	Eigenschaft	i.A. 	

X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	
X-2-1	Name	SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Heiner
X-2-3	Eigenschaft	i.V. G. Heiner ✓

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser Internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich; jedoch fristgerecht eingeg. Untertage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser Int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	
------	---	--

0	A completar por la oficina de presentación	
0-1	Referencia Internacional	
0-2	Fecha de presentación Internacional	
0-3	Nombre del Organismo de presentación y "PCT International Application"	
0-4	Formulario PCT/RO/101 Solicitud PCT	PCT-EASY Versión 2.92 (actualizado al 01.07.2003)
0-4-1	Confeccionado utilizando	
0-5	Requerimiento El firmante solicita que la presente solicitud internacional sea considerada según el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	Organismo de Presentación (Seleccionado por el solicitante)	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Referencia del solicitante o del agente	53010AWO
I	Título de la invención	Composición que contiene un esteroide 11 β -halogenado andrógeno y un gestágeno, así como un anticonceptivo masculino basado sobre tal composición
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es	Solo solicitante
II-2	Solicitante para	Todos los estados designados
II-4	Nombre	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Dirección	Müllerstraße 178 D - 13353 Berlín Alemania
II-6	Nacionalidad (estado)	DE
II-7	Residencia (estado)	DE
II-8	Teléfono N°	+ 49 30 468 11532
II-9	Telefax N°	+ 49 30 468 12058
II-10	E-mail	Andreas.Broesamle@Schering.de
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para	Solo US
III-1-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	MURBACHMEYER, Reinhard
III-1-5	Dirección	Wilhelmstr. 3 D - 13467 Berlín Alemania
III-1-6	Nacionalidad (estado)	DE
III-1-7	Residencia (estado)	DE
III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	Solo US
III-2-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	HABEWICHT, Ursula-Friederike
III-2-5	Dirección	Im Schönow Park 1 D - 14167 Berlín Alemania
III-2-6	Nacionalidad (estado)	DE
III-2-7	Residencia (estado)	DE
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para	Solo US
III-3-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	BOHLMANN, Rolf
III-3-5	Dirección	Röhler Weg 6a D - 14055 Berlín Alemania
III-3-6	Nacionalidad (estado)	DE
III-3-7	Residencia (estado)	DE
IV-1	Agente o representante común; o o dirección postal particular No se menciona ningún agente ni representante común, utilizar la siguiente dirección postal	
IV-1-1	Nombre	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Dirección	Corporate Patents Müllerstraße 178 D - 13353 Berlín Alemania
IV-1-3	Teléfono N°:	+ 49 30 468 11532
IV-1-4	Telefax N°:	+ 49 30 468 12058
IV-1-5	e-mail	Andreas.Broesamle@Schering.de

V	Designación de estados	
V-1	Patente regional (otros tipos de protección o de procedimientos están indicados, en caso necesario, en comillas tras la(s) designación(ones) correspondientes)	AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW y todo otro estado que sea miembro del Protocolo de Harare y signatario del PCT; EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM y todo otro estado que sea miembro del Acuerdo Euroasiático de Patentes y signatario del 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 y todo otro estado que sea miembro del Acuerdo Europeo de Patentes y signatario del PCT; OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG y todo otro estado que sea miembro del OAPI y signatario del PCT;
V-2	Patente nacional (otros tipos de protección o de procedimientos están indicados, en caso necesario, en comillas tras la(s) designación(ones) correspondientes)	AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH & LI, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GE, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, sy, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
V-5	Declaración referente a designaciones preventivas Adicionalmente a las designaciones tomadas en los ítem V-2 y V-3, el solicitante, según regla 4.8, párrafo b, toma también todas las demás designaciones permitidas por el PCT, con excepción de los estados indicados en el punto V-8. El solicitante declara que estas designaciones adicionales se encuentran sometidas a una confirmación y que cada designación adicional no confirmada en el término de 15 meses a partir de la fecha de prioridad vale como abandonada luego de finalizado tal plazo	
V-8	Estados exceptuados de la declaración acerca de designaciones preventivas	Ninguno
VI-1	Reivindicación de una solicitud nacional anterior	
VI-1-1	Fecha de presentación	25 de julio de 2002 (25.07.2002)
VI-1-2	Número	102 34 525.2
VI-1-3	Estado	DE
VI-2	Reivindicación de una solicitud nacional anterior	
VI-2-1	Fecha de presentación	25 de febrero de 2003 (25.02.2003)
VI-2-2	Número	60/449,400
VI-2-3	Estado	DE
VII-1	Organismo de Búsqueda Internacional seleccionado	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)
VIII	Declaraciones	Cantidad de declaraciones
VIII-1	Declaración acerca de la identidad del inventor	-
VIII-2	Declaración acerca del derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente a la fecha de la solicitud internacional	-
VIII-3	Declaración acerca del derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de una solicitud anterior a la fecha de la solicitud internacional	-
VIII-4	Declaración de inventor (solo ante la designación de los E.E.U.U.)	-
VIII-5	Declaración acerca de revelaciones inofensivas o de excepciones por falta de novedad	-

IX	Listado de verificación	Cantidad de hojas	Dato(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-1	Solicitud (incluida la hoja de declaraciones)	5	-
IX-2	Descripción	12	-
IX-3	Reivindicaciones	4	-
IX-4	Resumen	1	EZABST00.TXT
IX-5	Ilustración(ones)	2	-
IX-7	TOTAL	24	-
IX-8	Antecedentes adjuntos	Antecedente(s) en papel adjuntos	Dato(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-17	Hoja para el cálculo de tasas	✓	-
IX-17	PCT-EASY Disquete	-	Disquete
IX-19	Número de la figura de las ilustraciones a publicar con el resumen		
IX-20	Idioma	Alemán	
X-1	Firma del solicitante, del agente o del representante común		
X-1-1	Nombre	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
X-1-2	Nombre del firmante	Durst	
X-1-3	Carácter	i.A. (Firmado)	
X-2	Firma del solicitante, del agente o del representante común		
X-2-1	Nombre	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
X-2-2	Nombre del firmante	Dr. Heiner	
X-2-3	Carácter	i.V. (Firmado)	

A COMPLETAR POR EL ORGANISMO DE PRESENTACIÓN

10-1	Fecha de ingreso real de esta solicitud internacional	
10-2	Ilustración(ones)	
10-2-1	Ingresadas	
10-2-2	No Ingresadas	
10-3	Fecha de ingreso modificada como consecuencia de documentos o ilustración(ones) destinadas a completar esta solicitud internacional e ingresados posteriormente pero en término	
10-4	Fecha de ingreso en término de la corrección según el artículo PCT 11(2)	
10-5	Organismo de búsqueda internacional	ISA/EP
10-6	Envío del ejemplar de la búsqueda postergado hasta el pago de la tasa de búsqueda	

A COMPLETAR POR LA OFICINA INTERNACIONAL

11-1	Fecha de ingreso del ejemplar del legajo en la Oficina Internacional	
------	--	--

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53010AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAN16)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08192	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 25.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 25.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/565		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT). Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: I ☒ Grundlage des Bescheids II ☐ Priorität III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 16.02.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 13.12.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80296 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Venturini, F Tel. +49 89 2399-7847 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08192

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)):

Beschreibung, Seiten

1-12 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-12 eingegangen am 29.05.2004 mit Schreiben vom 25.05.2004

Zeichnungen, Blätter

12-22 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezzeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08192

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-12
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-12
Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-12
Nein: Ansprüche |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

TEIL V

- 1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 02 49622

D2: DE 196 50 352

D3: US-A-5 952 319

D1 betrifft ein Transdermalsystem, das (21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion enthält, dadurch gekennzeichnet, dass das Transdermalsystem einen hohen Gehalt eines potenten Gestagens in gelöster Form zu Verfügung stellt.

D2 beschreibt ein oral wirksames Kombinationspräparat zur männlichen Kontrazeption, das Dehydroepiandrosteron und ein oral wirksames Gestagen enthält.

D3 betrifft androgene Steroiden, die zur Kontrolle der männliche Fertilität verwendet werden können.

- 2 Die vorliegende Anmeldung erfüllt scheinbar die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-12 neu ist. Die Zusammensetzung enthaltend ein androgenes 11 β -Halogensteroid beschrieben in Formel I und (21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion ist nicht im verfügbaren Stand der Technik offenbart.

Die vorliegende Anmeldung erfüllt scheinbar die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-12 auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, daß man eine alternative Zusammensetzung zur Kontrolle der männliche Fertilität liefert. Die in der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung der obengenannten Aufgabe besteht in der Bereitstellung einer Zusammensetzung enthaltend ein androgenes 11 β -Halogensteroid beschrieben in Formel I und (21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion. Diese Lösung wird als erfinderisch betrachtet, weil im Stand der Technik keine Hinweise bestehen die den Fachmann zu der obengenannte Lösung führen würden.

3. Die mit Schreiben vom 25.05.2004 eingereichten Änderungen in Ansprüche 7,9,10 sind solche, dass die oben-genannten Ansprüche scheinbar die Erfordernisse des Artikels

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08192

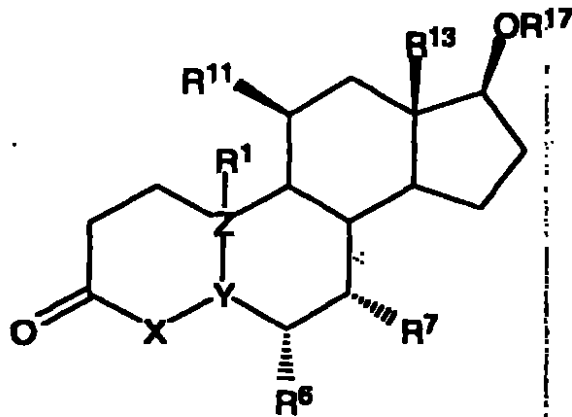
6 PCT erfüllen.

Patentansprüche

EPO-BERLIN

29-05-2004

1. Zusammensetzung, enthaltend ein androgenes 11 β -Halogensteroid, ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

X-Y-Z eine Gruppe mit einer der beiden Strukturen $\text{CH}=\text{C}-\text{C}$ oder $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$ darstellt,

R^1 α - und β -ständig sein kann und für Wasserstoff, R oder über P an die Ringgrundstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei P und Q gerad- oder verzweigte C₁- bis C₈-Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylgruppen oder deren fluorierte Derivate darstellen und gleich oder verschieden sein können und wobei R einen CH₃- oder CF₃-Rest darstellt, mit der Maßgabe, daß an Z kein Substituent R^1 vorhanden ist, wenn X-Y-Z die Gruppe $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$ darstellt,

R^6 ein Wasserstoffatom ist oder die unter R^7 angegebenen Bedeutungen haben kann,

R^7 für R oder über P an die Ringgrundsstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei diese Gruppen die vorerwähnten Bedeutungen haben,

R^{11} ein Halogen darstellt,

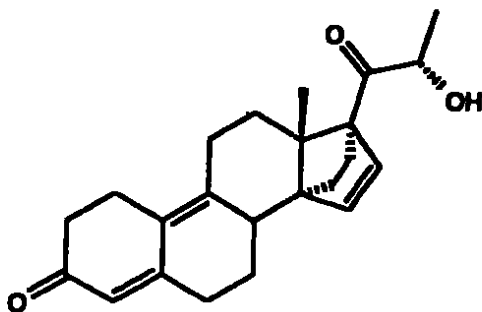
R^{13} Methyl oder Ethyl ist und

R^{17} Wasserstoff ist oder für $C(O)-R^{18}$ steht, wobei

R^{18} ein gerad- oder verzweigt-kettiger C_1 - bis C_{18} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylrest oder ein Arylrest ist, oder für über P an die $C(O)$ -Gruppe gebundenes T-U-V steht, wobei T und U gerad- oder verzweigt-kettige C_1 - bis C_{18} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylgruppen, allcyclische C_3 - bis C_{12} -Gruppen oder Arylgruppen darstellen und gleich oder verschieden sind, und V ein gerad- oder verzweigt-kettiger C_1 - bis C_{18} -Alkyl-, -Alkenyl- oder -Alkynyl- oder ein Arylrest ist oder

R^{18} eine der vorerwähnten Bedeutungen hat und zusätzlich mit einer oder mehreren Gruppen $NR^{19}R^{20}$ oder einer oder mehreren Gruppen SO_xR^{21} substituiert ist, wobei $x = 0, 1$ oder 2 und R^{19} , R^{20} und R^{21} jeweils Wasserstoff oder über T an N, S gebundenes T-U-V mit der vorerwähnten Bedeutung sind, mit der Maßgabe, daß außerdem die physiologisch verträglichen Additionssalze mit anorganischen und organischen Säuren einbezogen sind,

und das Gestagen der nachstehenden Formel.



GEÄNDERTES BLATT

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das 11 β -Halogensteroid der allgemeinen Formel I die Verbindung 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoffe.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das 11 β -Halogensteroid der allgemeinen Formel I die Verbindung 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on ist.
5. Männliches Kontrazeptivum, enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3.
6. Männliches Kontrazeptivum, enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 4.
7. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die androgene Verbindung der allgemeinen Formel I darin mittels eines Implantats kontinuierlich über eine längere Zeitdauer verabreicht wird.
8. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die androgene Verbindung der allgemeinen Formel I darin oral verabreicht wird.
9. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die androgene Verbindung darin mittels eines transdermalen Systems über eine längere Zeitdauer verabreicht wird.

VERBODEN TOEGANG

10. Männliches Kontrazeptivum nach einem der Ansprüche 5-9, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen darin mittels eines Implantats über eine längere Zeitdauer kontinuierlich über eine längere Zeitdauer verabreicht wird.
11. Männliches Kontrazeptivum nach einem der Ansprüche 5-9, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen in einem Transdermalsystem formuliert ist.
12. Männliches Kontrazeptivum nach einem der Ansprüche 5-9, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen oral verabreicht wird.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

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

Referencia del Solicitante o Agente 53010AWO	Ver notificación sobre envío del Informe de Examen Preliminar Internacional (formulario PCT/IPEA/416) PROCEDER	
Referencia Internacional PCT/EP 03/08182	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 25.07.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 25.07.2002
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP A61K31/565		
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Este Informe de Examen Preliminar Internacional fue confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional y, según el artículo 36, es enviado al solicitante.
2. Este INFORME comprende, en total, 5 hojas, incluida esta carátula. ☒ Además, este informe posee ANEXOS; estos se tratan de hojas con descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este Informe, y/u hojas con correcciones llevadas a cabo por este organismo (ver regla 70.16 y sector 807 de las instrucciones administrativas de PCT). Estos anexos comprenden en total 4 hojas.
3. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos: I ☒ Fundamentos del Informe II ☐ Prioridad III ☐ Ninguna elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial. IV ☐ Uniformidad insatisfactoria de la invención. IV ☒ Determinación fundada según la regla 68.2 a)ii), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; antecedentes y aclaraciones para apoyar esta determinación. VI ☐ Antecedentes definidos citados. VII ☐ Defectos definidos de la Solicitud Internacional. VIII ☐ Observaciones definidas a la solicitud internacional.

Fecha de presentación de la solicitud 16.02.2004	Fecha de confección de este Informe 13.12.2004
Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 23699-0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 23699-4485	Funcionario Apoderado Venturini, F. Tel: +49 89 2369-7847

1. Fundamentos del Informe
1. Desde el punto de vista de los componentes de la Solicitud Internacional *(las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo receptor como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan a este informe pues no contienen modificaciones (reglas PCT 70.16 y 70.17)).*
- Descripción, páginas

1 - 12
en el texto presentado originalmente
- Reivindicaciones, N°

1 - 12
en el texto presentado originalmente
- Ilustraciones, páginas

½ - 2/2
en el texto presentado originalmente
2. Desde el punto de vista del idioma: todos los componentes mencionados anteriormente estaban a disposición del organismo en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional o fueron presentados en el mismo en tanto bajo este punto no se indique otra cosa.
- Los componentes estaban disponibles para el organismo en el siguiente idioma: que es:

☐ el idioma de la traducción que fue presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según regla 23.1 b)).

☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según regla 48.3 b)).

☐ el idioma de la traducción presentada a los efectos del Examen Preliminar Internacional (según regla 55.2 y/o 55.3).
3. Desde el punto de vista de la secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos revelada en la solicitud internacional, el Examen Preliminar Internacional fue llevado a cabo basado sobre el protocolo de secuencias, el que:
- ☐ está contenido por escrito en la solicitud internacional.

☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional

☐ fue presentado posteriormente en forma escrita ante el organismo.

☐ fue presentado posteriormente en forma legible por computadora ante el organismo.

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Referencia Internacional: PCT/EP 03/08192

- ☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencias presentado posteriormente por escrito no excede el contenido revelado en la solicitud Internacional en el momento de la presentación.
- ☐ la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computación se corresponden con el protocolo de secuencias escrito.
4. Como consecuencia de las modificaciones caducó la siguiente documentación:
- ☐ Descripción, páginas:
- ☐ Reivindicaciones: N°:
- ☐ Ilustraciones, páginas:
5. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en cuenta (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos indicados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)).
- (Con respecto de las hojas de reemplazo que contienen tales modificaciones, estas deben ser indicadas en el punto 1 y deben ser adjuntadas a este informe).*
6. Otras observaciones adicionales:
- 7.
- V. Determinación fundada según la regla 35(2), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

1. Determinación

Novedad (N)	Si: reivindicaciones	1 - 12
	No: reivindicaciones	
Actividad Inventiva (IS)	Si: reivindicaciones	1-12
	No: reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: reivindicaciones	1-12
	No: reivindicaciones	

2. Documentación y aclaraciones

Ver hoja adjunta

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL – HOJA ADJUNTA**

Referencia Internacional: PCT/EP 03/08192

PARTE V

1 Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 02 49622
D2: DE 196 50 352
D3: US-A-5 952 319

D1 se refiere a un sistema transdermal que contiene (21s)-21-hidroxi-21-metil-14,17-etano-19-nonpregna-4,9,15-trien-3,20-diona, caracterizado porque el sistema transdermal pone a disposición un elevado contenido de un potente gestágeno en forma disuelta.

D2 describe un preparado combinado para la anticoncepción masculina que contiene dehidroepiandrosterona y un gestágeno de acción oral.

D3 se refiere a esteroides andrógenos que pueden ser empleados en el control de la fertilidad masculina.

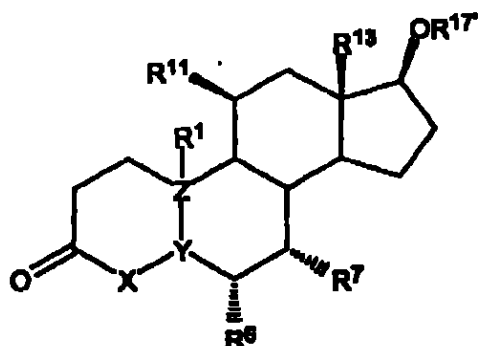
2 La presente solicitud cumple aparentemente los requerimientos del artículo PCT 33(2), porque el objeto de las reivindicaciones 1 – 12 es novedoso. La composición que contiene un esteroide 11 β -halogenado andrógeno y descrito mediante la fórmula I y (21s)-21-hidroxi-21-metil-14,17-etano-19-nonpregna-4,9,15-trien-3,20-diona no está dado a conocer en el estado de la técnica disponible.

La presente solicitud cumple aparentemente los requerimientos del artículo PCT 33(3), porque el objeto de las reivindicaciones 1 – 12 descansa en una actividad inventiva. El objetivo a solucionar con la presente invención se puede considerar así en que brinda una composición alternativa destinada al control de la fertilidad masculina. La solución del objetivo mencionado anteriormente y propuesta en la presente solicitud consiste en la disponibilidad de un compuesto que contiene un esteroide 11 β -halogenado andrógeno y descrito mediante la fórmula I y (21s)-21-hidroxi-21-metil-14,17-etano-19-nonpregna-4,9,15-trien-3,20-diona. Esta solución es considerada inventiva porque en el estado de la técnica no existen antecedentes que conduzcan al especialista a la solución mencionada anteriormente.

3 Las modificaciones de las reivindicaciones 7, 9, 10 presentadas con la carta del 25.05.2004 son tales que las reivindicaciones mencionadas precedentemente cumplen aparentemente los requisitos del artículo PCT 6.

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene un esteroide 11 β -halogenado andrógeno seleccionado del grupo de los compuestos de la fórmula general 1



en la cual

X-Y-Z es un grupo con una de las dos estructuras $\text{CH}=\text{C}-\text{C}$ o $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$,

R^1 puede estar en posición α - β y es hidrógeno, R o es P-Q-Q unido a la estructura de anillo por medio de P, donde P y Q son grupos alquilenos-, alquilenos-, alquilenos- C_{1-8} de cadena lineal o ramificada o sus derivados fluorados y pueden ser iguales o diferentes y donde R es un radical CH_3 - o CF_3 , con la condición de que cuando X-Y-Z es el grupo $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$, no haya un sustituyente R^1 en Z,

R^6 es un átomo de hidrógeno o puede tener el significado indicado para R^7 ,

R^7 es R o P-Q-R unido a la estructura de anillo por medio de P, donde estos grupos tienen los significados mencionados más arriba,

R^{11} es un halógeno,

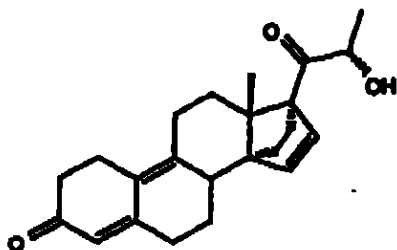
R^{13} es metilo o etilo y

R^{17} es hidrógeno o es $C(O)-R^{18}$, donde

R^{18} es un radical alquilo-, -alquenilo-, alquinilo- C_{1-18} de cadena lineal o ramificada o es un radical arilo, o es T-U-V unido al grupo $C(O)$ por medio de P, donde T y U son grupos alquileno-, -alquenileno, -alquinileno- C_{1-18} , grupos alicíclicos- C_{3-12} de cadena lineal o ramificada o grupos arilo y son iguales o diferentes, y V es un radical alquilo-, alquenilo o alquinilo- C_{1-18} de cadena lineal o ramificada o un radical arilo o

R^{16} tiene uno de los significados mencionados y además está sustituido por uno o varios grupos $NR^{19}R^{20}$ o uno o varios grupos SO_xR^{21} , donde $x = 0, 1$ o 2 y R^{19} , R^{20} y R^{21} son, en cada caso, hidrógeno o T-U-V unido a N, S por medio de T, con el significado mencionado, con la condición de que además se incluyen las sales de adición fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos y orgánicos,

y el gestágeno de la siguiente fórmula



2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE, el esteroide 11β -halogenado de la fórmula general I es el compuesto 11β -fluoro- 17β -hidroxi- 7α -metil-estr-4-en-3-ona.

3. Composición farmacéutica que contiene una

composición de acuerdo con la reivindicación 1 y vehículos y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente tolerables.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE el esteroide 11β -halogenado de la fórmula general I es el compuesto 11β -fluoro- 17β -hidroxi- 7α -metil-estr-4-en-3-ona.

5. Contraceptivo masculino que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3.

6. Contraceptivo masculino que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4.

7. Contraceptivo masculino de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto andrógeno de la fórmula general I contenido en el mismo es administrado continuamente durante un tiempo prolongado mediante un implante.

8. Contraceptivo masculino de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto andrógeno de la fórmula general I contenido en el mismo está previsto para la aplicación oral.

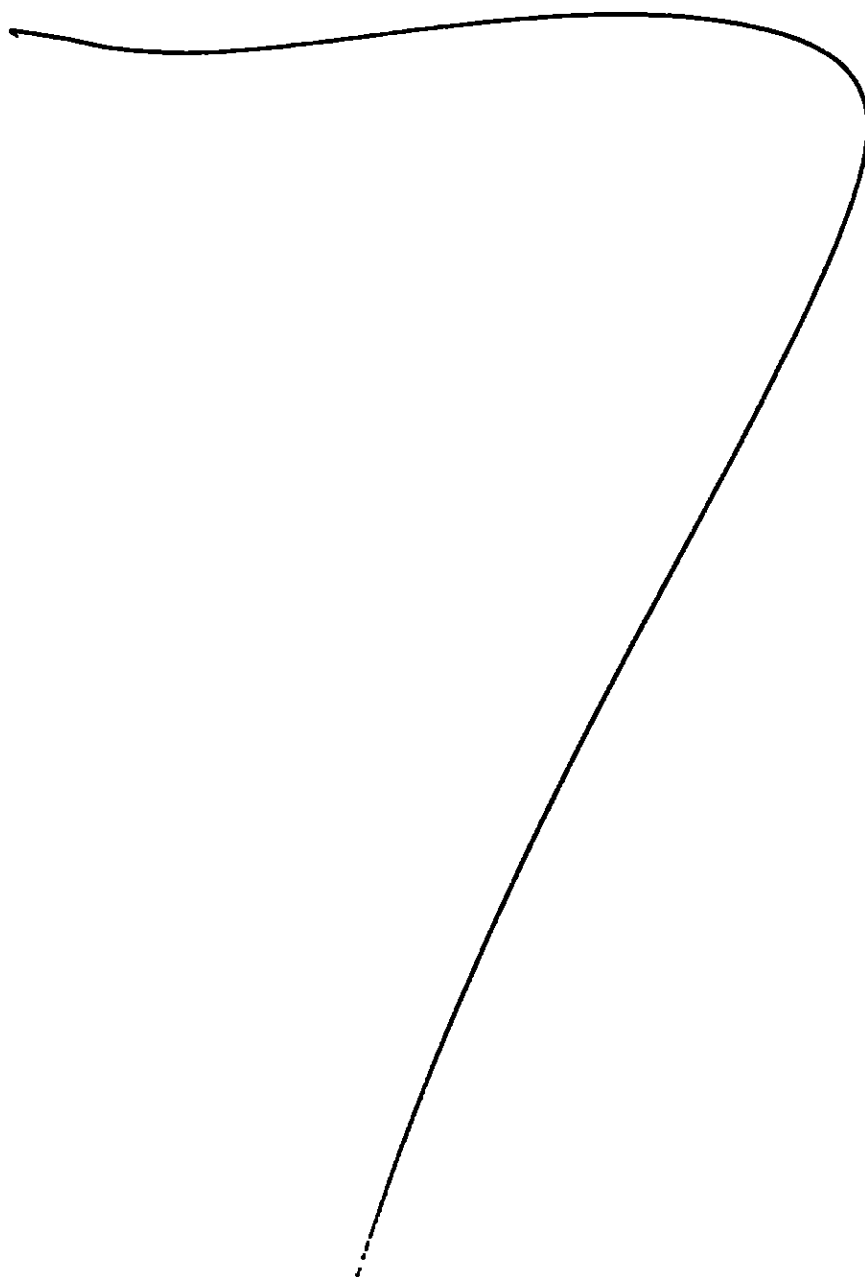
9. Contraceptivo masculino de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto andrógeno contenido en el mismo es administrado continuamente durante un tiempo prolongado mediante un sistema transdermal.

10. Contraceptivo masculino de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 - 9, CARACTERIZADO PORQUE el

gestágeno contenido en el mismo es administrado continuamente durante un tiempo prolongado mediante un implante.

11. Contraceptivo masculino de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 - 9, CARACTERIZADO PORQUE el gestágeno está formulado en un sistema transdérmico.

12. Contraceptivo masculino de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 - 9, CARACTERIZADO PORQUE el gestágeno está formulado para administración oral.



INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 03/08192
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPK 7 A61K31/565 A61P15/16		
Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o la clasificación internacional la IPC		
AMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) IPK7 A61K		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPO Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Denominación del documento, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
Y	WO 02/49622 A (SCHERING AG) 27 de junio de 2002 (2002-06-27) pp. 5, renglón 15 - 30	1 - 12
A	WO 00/21570 A (HOEFERT PETER; SCHERING AG (DE); BACKENSFELD THOMAS (DE)) 20 de abril de 2000 (2000-04-20) pp. 12, renglón 12 - pp. 13, renglón 23	1 - 12
P, Y	WO 02/059139 A (MUBERMEYER REINHARD; BOHKLMANN ROLF (DE); SCHERING AG (DE); ZOPF DI) 1 de agosto de 20023 (2002-08-01) pp. 13, renglón 3 - 22 pp. 19, renglón 16 - 1; reivindicaciones	1 - 12
Y	DE 196 50 352 A (JENAPHARM GMBH) 30 de julio de 1998 (1998-07-30) todo el documento	1 - 12
☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo
"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"&" publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 13 de octubre de 2003		Fecha de envío del Informe de Búsqueda internacional 06.11.2003
Nombre y Código Postal del ISA European Patent Office, P.B: 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040, Tx.: 31651 epo nl, Fax.: (+31-70) 340-3018		Funcionario Apoderado Venturini, F

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL					Referencia Internacional
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes					PCT/EP 03/08192
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
WO 02/49622 A	27-06-2002	EP	1216699 A1	26-06-2002	
		AU	3576402 A	01-07-2002	
		WO	0249622 A2	27-06-2002	
		EP	1343483 A2	17-09-2003	
		US	2003003139 A1	02-01-2003	
WO 00/21570 A	20-04-2000	DE	19848303 A1	20-04-2000	
		AU	6338999 A	01-05-2000	
		WO	0021570 A1	20-04-2000	
		EP	1121152 A1	08-08-2000	
WO 02/059139 A	01-08-2002	DE	10104327 A1	25-07-2002	
		CA	2434187 A1	01-08-2002	
		WO	02059139 A1	01-08-2002	
		EP	1353938 A1	22-10-2003	
DE 196 50 352 A	30/07/1998	DE	19650352 A1	30-07-1998	
WO 01/60376 A	23-08-2001	AU	3044701 A1	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	
US 5952319 A	14-09-1999	AU	750663 B2	25-07-2002	
		AU	1589199 A	15-06-1999	
		CA	2311448 A1	03-06-1999	
		CN	1283200 T	07-02-2001	
		EP	1042352 A1	11-10-2000	
		JP	2001524487 T	04-12-2001	
		NO	20002676 A	25-05-2000	
		US	2002103177 A1	01-08-2002	
		WO	9926962 A1	03-06-1999	
		US	2002002156 A1	03-01-2002	
US 4925834 A	15-05-1990	DE	3714965 A1	10-11-1988	
		AT	96444 T	15-11-1993	
		DE	3885145 D1	02-12-1993	
		EP	0289451 A1	02-11-1998	
		JP	63280094 A	17-11-1998	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

Patente

To

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Muellerstrasse 178
13342 Berlin
Germany

Date of mailing (day/month/year)

08 September 2003 (08 09 03)

IMPORTANT NOTIFICATION

Applicant's or agent's file reference

59010AWO

International application No

PCT/EP03/08192

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (for all designated States except US)
NUBBEMEYER Reinhard et al (for US)

International filing date

25 July 2003 (25 07 03)

Priority date(s) claimed

25 July 2002 (25 07 02)

25 February 2003 (25 02 03)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau

02 September 2003 (02 09 03)

List of designated Offices

AP GH GM KE LS MW MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
EA AM,AZ,BY KG KZ MD RU,TJ TM
EP 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
OA BF BJ CF CG CI CM GA GN,GQ GW ML,MR NE,SN,TD TG
National AE AG AL AM,AT AU AZ BA BB BG BR,BY BZ CA CH CN,CO,CR CU CZ,DK,DM DZ,EC
EE ES FI GB GD GE,GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG,KP KR KZ LG,LK LR,LS LT LU LV,
MA MD,MG MK MN MW,MX MZ,NL,NO NZ,OM PG PH PL,PT RO RU,SG SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,
TN TR TT,TZ UA,UG US UZ,VC VN YU,ZA ZM ZW

The International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland

Facsimile No (41 22) 338 7080

Authorized officer

Carole GAUD

Telephone No (41 22) 338 8227

Form PCT/IB/301 (April 2002)

005842682

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT Notificación de Recepción de Copia Registrada (Regla PCT 24.2(a)))		De la OFICINA INTERNACIONAL A: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Corporate Patents Müllerstrasse 178 13342 Berlín Alemania
Fecha de envío (día/mes/año): 08 de septiembre de 2003 (08.09.03)	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia del solicitante o del agente: 53010AWO	Solicitud Internacional Nº: PCT/EP 2003/08192	
Se notifica al solicitante por este medio que la Oficina Internacional ha recibido la copia registrada de la Solicitud Internacional, como se detalla abajo. Nombre(s) del(los) solicitante(s) y países para los cuales son solicitadas SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (para todos los países designados excepto E.E.U.U.) MUEBEMEYER; Reinhard et al. (para E.E.U.U.) Fecha de recepción 25 de julio de 2003 (25.07.03) Fecha de prioridad reivindicada 25 de julio de 2002 (25.07.02) 25 de febrero de 2003 (25.02.03) Fecha de recepción de la copia registrada por La Oficina Internacional 02 de septiembre de 2003 (02.09.03) Lista de Oficinas designadas: AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM EP: 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 OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG Nacional: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW		
La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: Carole GAUD	
Facsimil Nº: (41-22) 33-8.7080 Formulario PCT/IB/301 (abril 2002)	Teléfono Nº: (41-22) 338 8227 005042692	

Patente
19 JAN 2004
PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Muellerstrasse 178
13342 Berlin
Germany

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 12 January 2004 (12.01.2004)	
Applicant's or agent's file reference 53010AWO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2003/008192 ✓	International filing date (day/month/year) 25 July 2003 (25.07.2003) ✓
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 25 July 2002 (25.07.2002)
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denotes a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
25 July 2002 (25.07.2002)	102 34 525.2.	DE	17 Octo 2003 (17.10.2003)
25 Febr 2003 (25.02.2003)	60/449,400	US	08 Janu 2004 (08.01.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338-7080	Authorized officer Brigitte WYSS Telephone No. (41-22) 338 8388
---	---

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación concerniente al
envío o transmisión del
Documento de prioridad

(Instrucciones Administrativas PCT, sección 411)

A:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año): 12 de enero de 2004 (12-01-2004)	
Referencia del solicitante o del agente: 53010AWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2003/008192	Fecha de presentación (día/mes/año): 25 de julio de 2003 (25.07.03)
Fecha de publicación Internacional (día/mes/año): Aún sin publicar	Fecha de prioridad (día/mes/año): 25 de julio de 2002 (27.07.02)
Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.	

1. Por medio de este formulario, que reemplaza cualquier notificación concerniente a envío o transmisión de documentos de prioridad realizada previamente, se notifica al solicitante de la fecha de recepción por la Oficina Internacional del(los) documento(s) que se refieren a la(s) solicitud(es) anterior(es) cuya prioridad es reclamada. En tanto no aparezca un asterisco próximo a la fecha de recepción o las letras "NR" en la columna derecha, el documento de prioridad concerniente ha sido enviado o transmitido al Organismo Internacional, en cumplimiento de la PCT 17.1(a) o (b).

2. (si corresponde) Las letras NR que aparecen en la columna derecha denotan un documento de prioridad que, en la fecha de envío de este formulario, aún no ha sido recibido por la Oficina Internacional según la regla 17.1 (a) o (b). Cuando, según la regla 17.1(a), el documento de prioridad debe ser enviado por el solicitante a la Oficina receptora o al Organismo Internacional pero el solicitante no realizó el envío del documento de prioridad en el plazo correspondiente a tal regla, el solicitante debe dirigir su atención a la regla 17.1(c), la que establece que ninguna Oficina designada no debe hacer caso omiso de la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad, antes de entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad dentro de un plazo razonable con las circunstancias.

3. (si corresponde) Un asterisco que aparece próximo a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, denota un documento de prioridad enviado o transmitido a la Oficina Internacional que no cumple con la regla 17.1(a) o (b) (el documento de prioridad fue recibido después del plazo prescrito en la regla 17.1(a) o el requerimiento de preparar y transmitir el documento de prioridad fue suministrado a la Oficina receptora luego del plazo aplicable según la regla 17.1(b)). Sin embargo, en tanto el documento de prioridad no es suministrado en concordancia con la regla 17.1(a) o (b), el Organismo Internacional no transmitirá un copia del documento a las oficinas designadas, para su consideración. En caso de que la Oficina designada no acepte tal copia como documento de prioridad, la regla 17.1(c), establece que un organismo no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.

Fecha de Prioridad	Solicitud de Prioridad	País u Oficina Regional u Oficina receptora del PCT	Fecha de Recepción o del Documento de Prioridad
25 de julio de 2002 (27.07.2002)	102 324 525.2	DE	17 de octubre de 2003 (17.10.2003)
25 de febrero de 2003 (25.02.2003)	60/449,400	US	08 de enero de 2004 (08.01.2004)

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: Brigitte Wyss
Facsimil N°: (41-22) 338-7080 Formulario PCT/IB/304 (ene 2004)	Teléfono N°: (41-22) 338 8366 006049015



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Berlín, 23 de Agosto de 1999

No. 05/99

El suscrito **ENCARGADO DE LAS FUNCIONES CONSULARES DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BERLIN**, República Federal de Alemania

CERTIFICA:

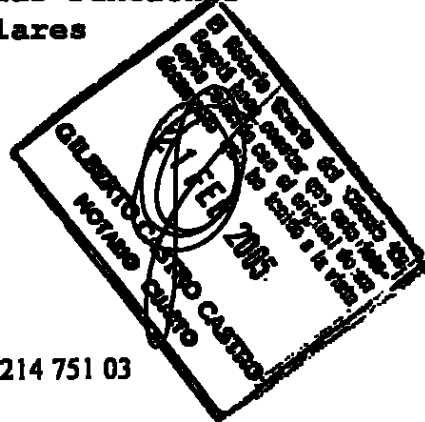
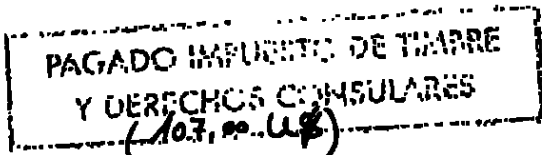
1. Que el señor **GETFERDT**, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones del Presidente Encargado del Tribunal Regional de Berlín, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales. ✓
2. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía **SCHERING AG** domiciliada en Berlín, República Federal de Alemania, existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país. ✓
3. Que los señores **UWE HARTMANN** y **WALTER KLOSE** quienes firmaron el poder que precede, están autorizados para representarla en este acto y otorgar el certificado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.



GERMAN NEIRA

Encargado de las Funciones
Consulares



Taurentzienstr. 15, 10789 Berlin
TEL 030-214 751 63 - 030-214 751 64 - FAX 030-214 751 03

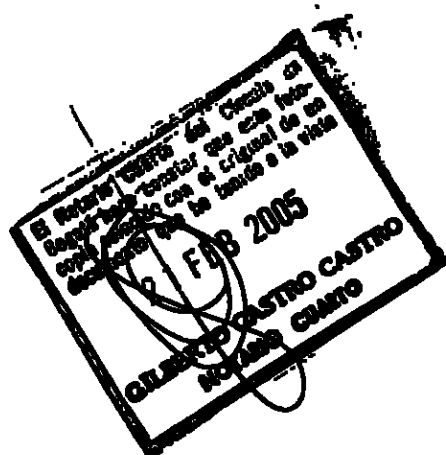
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

322052
German Navea
GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1999 OCT 14 P 12:47

GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



31-76 (C) 108

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

acting on behalf of and representing

domiciled in

heraby appoint/s

domicilled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public office or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in

On this day of

19

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
ppa.

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Uwe Hartmann y Dr. Walter Klose

obrando a nombre y representación de

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

con domicilio en

Müllerstr. 178

D-13353 Berlin / Germany

nombre(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o
LUIS PATIÑO LEYVA

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en

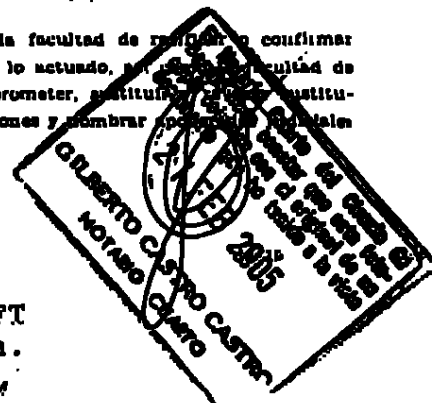
Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308
apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y señas, así como sus traslados, prorrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, emiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, substituir y revocar substitutions, recibir notificaciones y nombrar abogados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en

el de



ppa.

Signature(s)
Firma(s)

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Corporation

Company's

of

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

in accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19



Die vorstehenden, heute vor mir gefertigten Unterschriften der mir persönlich bekannten Prokuristen,

1. Dr. Uwe Hartmann,
2. Dr. Walter Klose,

- beide geschäftsansässig in 13353 Berlin,
Müllerstraße 178 -,

beglaube ich hiemit.

Zugleich bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsreglsterauszuges zum Aktenzeichen 93 HRB 283 des Amtsgerichts Berlin-Charlottenburg vom 17. Juni 1999, daß die vorgenannten Herren als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Schering Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind.

Ich habe den Beteiligten das Mitwirkungsverbot des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine meine Mitwirkung an der Amtshandlung ausschließende Vorbefassung vorliege, wurde von den Beteiligten verneint.

Berlin, den 11. August 1999
Urkundenrolle-Nr. 656/1999

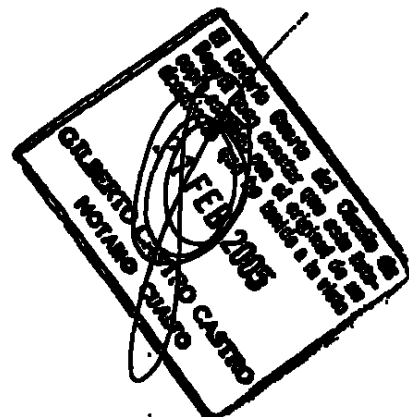
biac
Notarin

Kostenrechnung
§§ 141, 154 KostO
Geschäftswert: 20.000,00 DM
Beglaubigungsgebühr
Wegegebühr
Gebühr für Vertretungsbescheinigung
16 % Mehrwertsteuer

45,-
58,-
150,-

25,00 DM
25,00 DM
25,00 DM
12,00 DM
87,00 DM

biac
Notarin



in Berlin und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß die Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Berlin, den 17. August 1999

Der Präsident des Landgerichts
Im Auftrage

(G e t f e r d t)

Richterin am Landgericht

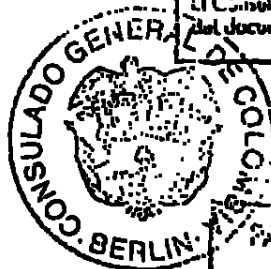
9101 E-F. 2233/99

Gebühr: 25,00 DM
gezahlt

Berlin, den 17. August 1999

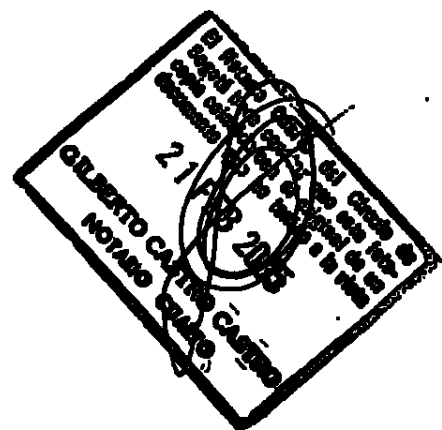
[Handwritten signature]

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlin, 23 Agosto 1999 No. 357/99
El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA:
Que R. Getferdt que autoriza el
presente documento ejerce legalmente en la fecha allí expresada
las funciones Encargado del Presidente
del Tribunal Regional de Berlín
y que lo firma y sella que en el documento aparecen como suyos
son los que en el documento aparecen como suyos.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.



GRAN NUESTRO
AUT. ADMINISTRATIVA
ENC. FUNCIONES CONSULARES

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES
(Vencidos dólares: 22,00 (96))



SECRETARÍA DE RELACIONES
EXTERIORES

322057
Coxman/bb11a
COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

El Poder Judicial del Estado de
Guerrero ha expedido este documento
el 21 de febrero de 2015
GUERRERO, GUERRERO
NOTARIO JESÚS CASTRO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1999 OCT 14 P 2 17
JEFE DE LEGALIZACIONES
STAFF DE HONORARIO

[Handwritten signature]

Traducción oficial del alemán de la notarización (Registro Notarial No. 656/1999) y de la legalización de firmas correspondientes al poder de la compañía SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT domiciliada D-13353 Berlín, República Federal de Alemania.

Por medio de este documento autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, ejecutadas en presencia mía el día de hoy por los Apoderados

1. Dr. Uwe Hartmann,

2. Dr. Walter Klose,

ambos con domicilio de negocios en Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, y conocidos personalmente por la suscrita Notaria.

Al mismo tiempo, con base en el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 283 Acta 93 del Juzgado Municipal de Berlín- Charlottenburg fechado el 17 de Junio de 1999, certifico que los mencionados Señores en su calidad de Apoderados están autorizados para representar conjuntamente a la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín.

Yo les expliqué a los involucrados las prohibición de co-participación descrita en el Artículo 3 Inciso 1 Numeral 7 de la Ley de Certificaciones Notariales. Ellos contestaron negativamente mi pregunta acerca de si existía una prohibición que excluyera mi co-participación en este acto oficial.

Berlín, Agosto 11 de 1999

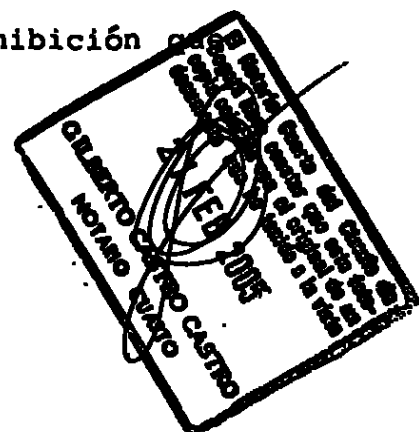
Registro Notarial No. 656/1999

Elisabeth Quack, Notaria en Berlín

(Firma y Sello Oficial)

/,

------(continúa en la 2ª página)-----



Nota de gastos:

Artículos 141, 154 Disposición de Impuestos

Valor del negocio: 20.000,-- DM

Derechos por autenticación Artículo 45I	25,00 DM
Derechos por concepto de porte Artículo 58	25,00 DM
Derechos por Cert. de Representación Art. 150	25,00 DM
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	12,00 DM
Total:	87,00 DM

Elisabeth Quack, Notaria (firma)

Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece a la Notaria Elisabeth Quack en Berlín, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma. Al mismo tiempo, se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Berlín, 17 de Agosto de 1999

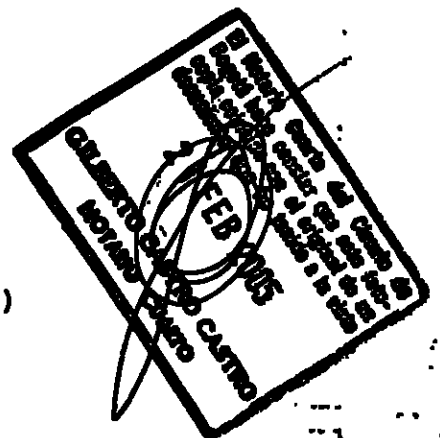
Getferdt, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

910 E-F. 2233/99

Impuesto: 25,00 DM pagado

Berlín, 17 de Agosto de 1999

La inspectora de Impuestos (firma ilegible)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 322052 y bajo el No. 322053 el 14 de Octubre de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2439

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

323271.
ADOLF WATZKE
A FIRMAR APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

LO SE ASUME.
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 20 11:08
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAFF DE BOGOTA

El Notario Castro Castro ha otorgado la
copie con el original de este
documento que se indica a la vista
2 FEB 2005
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUANTO

Folios: 112

Firma Responsable:**Fecha:**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 114

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
GUSTAVO HOLLMANN
Apoderado
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Oficio N° 12590

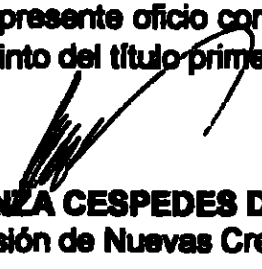
ASUNTO:	Radicación N°	05-15694
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/008192
	Fecha inicio fase nacional	25/02/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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 la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la 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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 15 ABR. 2005

202027

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