



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

26-10-05

PCT

SOLICITUD  
PATENTE DE INVENCION

05-68497

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "REDUCCION DEL CRECIMIENTO DEL VELLO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 7/06 A61K31/025.

71. SOLICITANTE THE GILLETTE COMPANY

DOMICILIO BOSTON, ESTADO DE MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RECAURTE  
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

SS

## PETITORIO

  
**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 65060497 00000000 Folios: 160  
Fecha (HUB): 2005-07-12 16:40:48  
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT**

**ENTRADA EN FASE NACIONAL 26-10-05**

①

**SOLICITUD DE:**☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE  
(71)****Nombre: THE GILLETTE COMPANY****Dirección:** Prudential Tower Building,  
Boston, Estado de Massachusetts 02199,  
Estados Unidos de América.**Nacionalidad o Domicilio:** Boston, Estado  
de Massachusetts 02199, Estados Unidos  
de América.**Lugar de Constitución:** Estado de  
Delaware, Estados Unidos de América.**Teléfono:** 3264270 **Fax:** 6069701**E-mail:** jllico@lloredacamacho.com**IDENTIFICACIÓN****C.C.** ☐**NIT** ☐**C.E.** ☐**Otro** ☐**Cual** \_\_\_\_\_**Número** \_\_\_\_\_

③

**REPRESENTANTE  
O APODERADO****Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE****Dirección:** Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,  
Bogotá, Colombia**Teléfono:** 3264270 **Fax:** 6069701**E-mail:** jllico@lloredacamacho.com**C.C.** ☒**NIT** ☐**C.E.** ☐**Otro** ☐**Cual** \_\_\_\_\_**Número** 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)  
(72)****Nombre:** JARDIEN Anwar; RARIY Roman; AHLUWALIA Gurpreet, S. y  
SHANDER Douglas**Dirección:** 50 Alton Place, Apt. T1, Brookline, MA 02446; 245 Kelton Street, #42,  
Allston, MA 02134; 77 Lake Avenue, Newton, MA 02459 y 2A Farmstead Way,  
Acton, MA 01720.**Nacionalidad o Domicilio:** Estados Unidos de América

⑤

**PCT (86)****Solicitud Internacional No.** PCT/US2004/008928**Fecha:** 24/03/04**Publicación Internacional No.** WO 2004/087083 A2**Fecha:** 14/10/04

⑥

**Título (54)****"REDUCCION DEL CRECIMIENTO DEL VELLO"**

⑦

**Clasificación Internacional (51)** A61K 7/06A61k31/025.

⑧

**Prioridad****SI** ☒ **NO** ☐**(33) País de Origen****US****(32) Fecha****26/03/03****(31) Número de Solicitud****10/397,132**

⑨

**Comprobante de Pago No.** 05 - 49.454**Fecha:** 05-07-05

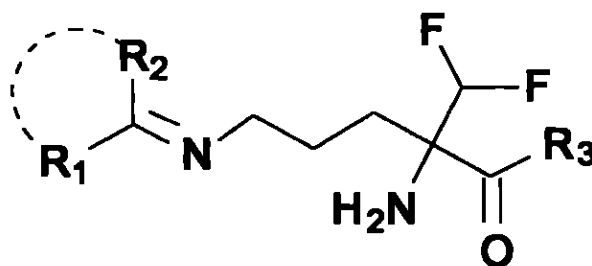
10

# ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ 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, dibujo)
- ☒ 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.
- ☒ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

## FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicitud de concesión de la patente

NOMBRE: ALCIA LOREDARICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén, CIP: 532.15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 49.454  
FECHA : JULIO 5 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radacion : 05060497 00000000 Folios: 160  
Fecha (MM): 2005-07-12 16:40:48  
Tramite : 011 PC3-PATENT 379 FASE NUC1 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 39077527 | 05/07/2005 | 9,330.000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| 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

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

**ANEXO**

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

**TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-04-567**  
**DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES**

---

**PODER**

**Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.**

**Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.**

**John Norton**  
**Notario Público**  
**Commonwealth de Massachusetts**  
**Mi Comisión Expira el 5 de septiembre de 2008**

**The Commonwealth of Massachusetts**

**William Francis Galvin**

**Secretario del Commonwealth**

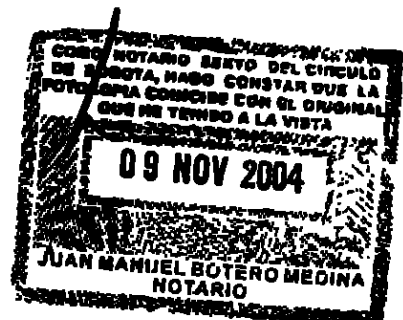
**APOSTILLA**

**(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)**

1. País: Estados Unidos de América  
Este documento público
2. ha sido firmado por John Norton
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla del estado de Massachusetts, cuya comisión expira el 5 de septiembre de 2008

**TRADUCTOR OFICIAL**  
**RESOLUCION 3177**

\_\_\_\_\_  
**ANITA ESCOBAR DE TAMAYO**



**Certificado**

- |    |                                                  |     |                                                                                     |
|----|--------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 5. | en Boston, Massachusetts                         | 6.  | el 26 de octubre de 2004                                                            |
| 7. | por el Secretario del Commonwealth               |     |                                                                                     |
| 8. | No. 1026790                                      |     |                                                                                     |
| 9. | Sello/estampilla:<br>Gran Sello del Commonwealth | 10. | Firma<br>(firma: ilegible)<br>William Francis Galvin<br>Secretario del Commonwealth |

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL  
RESOLUCION 2177

*Anita Escobar de Tamayo*  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

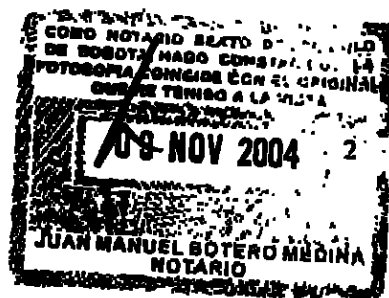
NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

16 NOV -5 P 10:22

*WCB*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

28/239  
*Anita Escobar*  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS



## The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin  
Secretary of the Commonwealth

## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

*This public document*

2. has been signed by: John Norton

3. acting in the capacity of: Notary Public

4. bears the seal/stamp of:

the State of Massachusetts, whose commission expires on Sep 5, 2008

## Certified

5. at: Boston, Massachusetts

6. the: 26 October, 2004

7. by: the Secretary of the Commonwealth

8. No.: 1026790

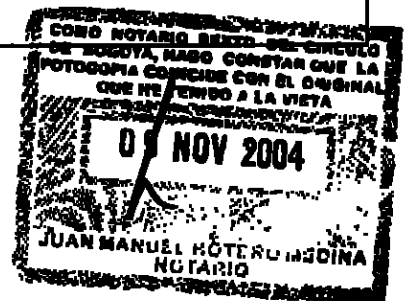
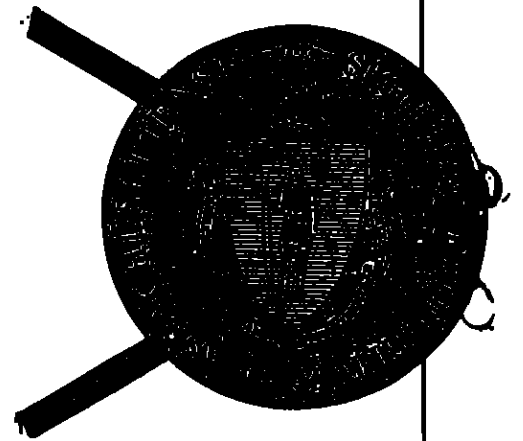
9. Seal/stamp:

Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:



William Francis Galvin  
Secretary of the Commonwealth

prepared by DGittens

## Power of Attorney:

Let: abajo firmados:

una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en: Prudential Tower Building, Boston, Estado de Massachusetts 02199, Estados Unidos de América.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 6-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, ampliaciones, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, perdir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

THE GILLETTE COMPANY

BY:

Name:  
Title:

Donal B. Tobin,  
Vice President, Intellectual Property

The undersigned: THE GILLETTE COMPANY  
a corporation organized and existing under the laws of the State of DELAWARE, United States of America.

domiciled at: Prudential Tower Building, Boston, State of Massachusetts 02199, United States of America

heraby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 6-83, 8th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

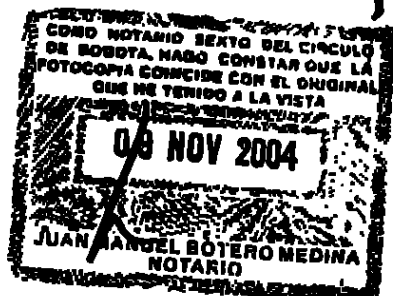
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, resources and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

To Be Legalized:



**CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)**

Estados Unidos de América  
Estado de Massachusetts (ss)  
Condado de Suffolk

Hoy 10 de Septiembre de 2004, compareció  
Donal B. Tobin, a quien conozco y  
de quien me consta que firmó el anterior documento, y  
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él  
es Vicepresidente de Propiedad Intell.  
de The Gillette Co., la compañía nombrada en el  
documento que antecede, una sociedad debidamente  
organizada y existente conforme a las leyes del  
Estado de Delaware, Estados Unidos  
de América, domiciliada en la ciudad de Boston,  
Condado de Suffolk, Estado de: Estados Unidos  
de América, legalmente constituida para un período  
de duración que aún no ha terminado, que ejerce su  
objeto social conforme a las leyes del Estado de  
Delaware.

Estados Unidos de América; que el declarante está  
autorizado por dicha Compañía para conferir este  
poder; que el sello estampado por él al pie de tal  
poder, en nombre y en representación de la  
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que  
el objeto para el cual se confiere este instrumento  
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de  
Incorporación firmados en

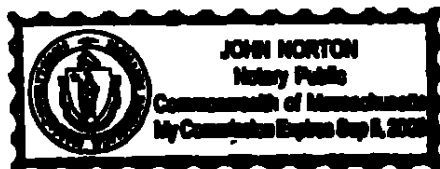
con fecha  
y certifica que de conformidad con la legislación de  
dicho Estado la anterior declaración juramentada es  
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella  
veras son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

*John Norton*

Seal:

seal:



**NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)**

United States of America  
State of Massachusetts (ss)  
County of Suffolk

On this 10 day of September, 2004,  
personally DONAL B. TOBIN  
came

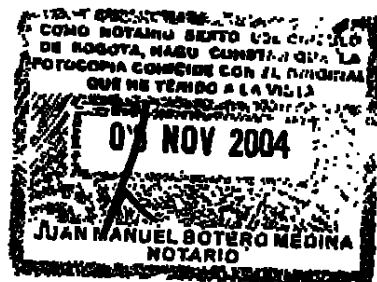
to me known, and known to me to be the person who  
signed the foregoing instrument, who being by me  
duly sworn did depose and say that he is the Vice  
President, Intellectual Property  
of THE GILLETTE COMPANY

the company named within, a Corporation organized  
and existing under the laws of the State of  
DELAWARE

United States of America, domiciled at the  
City of Boston  
County of Suffolk, State of Massachusetts, United  
States of America, legally constituted for a period of  
tenure not yet expired, which exercises its corporate  
purposes according to the laws of the State of  
Delaware.

United States of America; that the deponent is  
authorized by said Company to confer this power of  
attorney; that the seal affixed hereunto by the  
deponent in the name and on behalf of said  
Corporation is the corporate seal thereof; and that the  
purpose for which this instrument is granted is  
included within the corporate purposes of the  
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles  
of Incorporation of said Corporation executed at  
under date of  
and hereby certifies that under the laws of said State  
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that  
the facts therein contained are true, which he attests.





FORMATO DE DIGITALIZACION  
RELACION DE ANEXOS



Royal  
Technologies S.A.  
Proyectos de Digitalización y S.A.

9

| Expediente No |                            | 05068497       | No de Follo |
|---------------|----------------------------|----------------|-------------|
| Item          |                            | No de unidades |             |
| 1             | CD                         |                |             |
| 2             | DVD                        |                |             |
| 3             | REVISTA                    |                |             |
| 4             | LIBRO                      |                |             |
| 5             | PERIODICO                  |                |             |
| 6             | DISQUETES                  |                |             |
| 7             | SOBRE DE MANILA            | ✓              | ✓           |
| 8             | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA  |                |             |
| 9             | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO |                |             |
| 10            | OTROS:                     |                |             |

Observaciones: Arte final

10

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES**  
**PCT**  
**REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

|                                                                   |                                                                                                                                                                          |                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Registro de referencia del solicitante o agente<br><b>H - 252</b> | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b> ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación. |                                                                 |
| Solicitud internacional No.<br><b>PCT/US 2004/008928</b>          | Fecha de registro internacional (día/mes/año)<br><b>24/03/2004</b>                                                                                                       | Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año)<br><b>26/03/2003</b> |
| Solicitante<br><b>THE GILLETTE COMPANY</b>                        |                                                                                                                                                                          |                                                                 |

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

**1. Bases del reporte**

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III).

**4. Respecto al título,**

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

**5. Respecto al resumen,**

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

**6. Respecto a los dibujos,**

a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. 1

☒ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

b. ☐ ninguna de las figuras sería publicada con el resumen

Forma PCT/ISA/210 (primera hoja) (Enero 2004)

Folios 11 y 12 - tarjeta Q

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/US2004/008928

## A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K7/06 C07C229/36

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

## B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K C07C

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, BIOSIS, Dato CHEM ABS

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría * | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                              | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| A           | WO 03/013496 A (GILLETTE CO; SHANDER DOUGLAS (US); AHLUWALIA GURPREET S (US); STYCZYN)<br>20 de Febrero de 2003 (2003-02-20)<br>todo el documento | 1-47                              |
| A           | US 5 648 394 A (BOXALL BRIAN ALFRED ET AL)<br>15 de Julio de 1997 (1997-07-15)<br>citado en la solicitud<br>todo el documento                     | 1-47                              |
| X           | WO 03/020209 A (WOMEN FIRST HEALTHCARE INC)<br>13 de Marzo de 2003 (2003-03-13)<br>página 2, fórmula 9.                                           | 37, 38                            |

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

\* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

8 de Diciembre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

13/01/2005

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Donovan-Beermann, T

12

# **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.  
**PCT/US2004/008928**

## **C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES**

| Categoría * | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                     | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| X           | WO 01/68076 A (ILEX ONCOLOGY INC; LEVENSON COREY (US); SHAKED ZE EV (US))<br>20 de Septiembre de 2001 (2001-09-20)<br>página 9, línea 20 | 37, 38                            |
| A           | página 9, línea 11                                                                                                                       | 37, 38                            |
| A           | WO 02/086138 A (BASF AG; STUERMER RAINER (DE); FRIEDRICH THOMAS (DE); ZIMMERMANN NORB)<br>31 de Octubre de 2002 (2002-10-31)<br>tabla 1  | 37                                |
| X           | BE 881 208 A (MERRELL TORAUDE & CO)<br>16 de Mayo de 1980 (1980-05-16)<br>ejemplo 6<br>ejemplo 23                                        | 39, 40                            |

15

**REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**  
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.  
PCT/US2004/008928

| Documento de patente<br>citado en el reporte de<br>búsqueda | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de<br>patentes | Fecha de<br>publicación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 03013496                                                 | A                    | 20-02-2003                              | BR 0211778 A 27-07-2004<br>CA 2455039 A1 20-02-2003<br>EP 1416923 A1 12-05-2004<br>WO 03013496 A1 20-02-2003<br>US 2003036561 A1 20-02-2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| US 5648394                                                  | A                    | 15-07-1997                              | AU 684251 B2 11-12-1997<br>AU 4524393 A 11-10-1994<br>CA 2158041 A1 29-09-1994<br>CN 1097982 A ,B 01-02-1995<br>DE 69321974 D1 10-12-1998<br>DE 69321974 T2 27-05-1999<br>DK 689416 T3 19-07-1999<br>EP 0689416 A1 03-01-1996<br>IL 109536 A 10-03-1998<br>JP 8507785 T 20-08-1996<br>NO 953580 A 11-09-1995<br>NZ 253858 A 28-07-1998<br>PL 310679 A1 27-12-1995<br>RO 117413 B1 29-03-2002<br>RU 2139705 C1 20-10-1999<br>ZA 9403561 A 26-01-1995 |
| WO 03020209                                                 | A                    | 13-03-2003                              | BR 0212153 A 13-07-2004<br>CA 2457854 A1 13-03-2003<br>EP 1421058 A2 26-05-2004<br>NZ 531331 A 25-06-2004<br>WO 03020209 A2 13-03-2003<br>US 2003083384 A1 01-05-2003<br>US 2004171876 A1 02-09-2004                                                                                                                                                                                                                                                |
| WO 0168076                                                  | A                    | 20-09-2001                              | US 2002045663 A1 18-04-2002<br>WO 0168076 A2 20-09-2001<br>AU 4013201 A 24-09-2001<br>CA 2402122 A1 20-09-2001<br>CN 1447686 T 08-10-2003<br>EP 1261326 A1 04-12-2002<br>JP 2004504271 T 12-02-2004                                                                                                                                                                                                                                                 |
| WO 02086138                                                 | A                    | 31-10-2002                              | DE 10117730 A1 10-10-2002<br>WO 02086138 A2 31-10-2002<br>EP 1385971 A2 04-02-2004<br>US 2004158061 A1 12-08-2004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| BE 881208                                                   | A                    | 16-05-1980                              | AU 522660 B2 17-06-1982<br>AU 3732778 A 03-01-1980<br>BE 868882 A1 03-11-1978<br>BE 881208 A1 16-05-1980<br>BE 881209 A1 16-05-1980<br>CA 1091661 A1 16-12-1980<br>CH 642055 A5 30-03-1984<br>DE 2828739 A1 01-02-1979<br>DK 309478 A ,B, 12-01-1979<br>ES 471596 A1 01-10-1979<br>ES 478610 A1 16-07-1979<br>ES 478611 A1 16-07-1979<br>ES 478612 A1 16-09-1979<br>FR 2430418 A1 01-02-1980                                                        |

14

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.  
PCT/US2004/008928

| Documento de patente<br>citado en el reporte de<br>búsqueda | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de<br>patentes | Fecha de<br>publicación |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| BE 881208                                                   | A                    | GB 2001960 A ,B                         | 14-02-1979              |
|                                                             |                      | HK 76986 A                              | 17-10-1986              |
|                                                             |                      | IE 47081 B1                             | 14-12-1983              |
|                                                             |                      | IL 54912 A                              | 30-11-1984              |
|                                                             |                      | IT 1105099 B                            | 28-10-1985              |
|                                                             |                      | JP 1022259 B                            | 25-04-1989              |
|                                                             |                      | JP 1538170 C                            | 16-01-1990              |
|                                                             |                      | JP 54019913 A                           | 15-02-1979              |
|                                                             |                      | JP 1660468 C                            | 21-04-1992              |
|                                                             |                      | JP 3025424 B                            | 05-04-1991              |
|                                                             |                      | JP 63246365 A                           | 13-10-1988              |
|                                                             |                      | NL 950027 I1                            | 01-02-1996              |
|                                                             |                      | NL 7807453 A ,B,                        | 15-01-1979              |
|                                                             |                      | NZ 187536 A                             | 23-03-1982              |
|                                                             |                      | SE 444934 B                             | 20-05-1986              |
|                                                             |                      | SE 7807691 A                            | 12-01-1979              |
|                                                             |                      | US 4866206 A                            | 12-09-1989              |
|                                                             |                      | US 4309442 A                            | 05-01-1982              |
|                                                             |                      | US 4330559 A                            | 18-05-1982              |
|                                                             |                      | US 4438270 A                            | 20-03-1984              |
|                                                             |                      | US 4743691 A                            | 10-05-1988              |
|                                                             |                      | US 5614557 A                            | 25-03-1997              |
|                                                             |                      | US 4413141 A                            | 01-11-1983              |
|                                                             |                      | US 4496588 A                            | 29-01-1985              |
|                                                             |                      | ZA 7803349 A                            | 27-06-1979              |
|                                                             |                      | PH 24817 A                              | 30-10-1990              |
|                                                             |                      | US 4560795 A                            | 24-12-1985              |
| -----                                                       |                      |                                         |                         |

17

# PATENT COOPERATION TREATY

155

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

To:  
LADAS & PARRY  
Attn. Richards, John  
26 West 61st Street  
New York, New York 10023  
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND  
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL  
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

|                                                    |                                                          |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Date of mailing<br>(day/month/year) 13/01/2005     |                                                          |
| Applicant's or agent's file reference<br>H-252     | FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below          |
| International application No.<br>PCT/US2004/008928 | International filing date<br>(day/month/year) 24/03/2004 |
| Applicant<br><br>THE GILLETTE COMPANY              |                                                          |

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.  
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

### 4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Dominique Hundt

ENTERED BY CENTRAL ACTION  
PCT/IB/301 (JANUARY 2004) FORM  
JR 87349 12-13-05

ENTERED BY CENTRAL ACTION  
See notes on accompanying sheet  
ENTRY 1105  
JR 87350 12-13-05

12

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

## INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 20 or, where applicable, Article 41.

### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

### What documents must/may accompany the amendments?

#### Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:  
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:  
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:  
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or  
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:  
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

**"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)**

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

**Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed**

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/PEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43bis.1(c)).

**Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase**

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

## PCT

51  
18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                    |                                                                                                  |                                                         |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>H - 252   | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/US2004/008928 | International filing date (day/month/year)<br>24/03/2004                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>26/03/2003 |
| Applicant<br><br>THE GILLETTE COMPANY              |                                                                                                  |                                                         |

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

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.



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

1. Basis of the report

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



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

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

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

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



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

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/008928

19

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/06 C07C229/36

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07C

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

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                   | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | WO 03/013496 A (GILLETTE CO ; SHANDER DOUGLAS (US); AHLUWALIA GURPREET S (US); STYCZYN) 20 February 2003 (2003-02-20)<br>the whole document<br>----- | 1-47                  |
| A          | US 5 648 394 A (BOXALL BRIAN ALFRED ET AL) 15 July 1997 (1997-07-15)<br>cited in the application<br>the whole document<br>-----                      | 1-47                  |
| X          | WO 03/020209 A (WOMEN FIRST HEALTHCARE INC) 13 March 2003 (2003-03-13)<br>page 2, formula 9.<br>-----<br>-/--                                        | 37,38                 |

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

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 2004

Date of mailing of the international search report

13 01 2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Donovan-Beermann, T

23

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/008928

20

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                    | Relevant to claim No. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X          | WO 01/68076 A (ILEX ONCOLOGY INC ;<br>LEVENSON COREY (US); SHAKED ZE EV (US))<br>20 September 2001 (2001-09-20)<br>page 9, line 20<br>page 9, line 11 | 37,38                 |
| A          | -----                                                                                                                                                 | 37,38                 |
| A          | WO 02/086138 A (BASF AG ; STUERMER RAINER<br>(DE); FRIEDRICH THOMAS (DE); ZIMMERMANN<br>NORB) 31 October 2002 (2002-10-31)<br>table 1                 | 37                    |
| X          | -----<br>BE 881 208 A (MERRELL TORAUDE & CO)<br>16 May 1980 (1980-05-16)<br>example 6<br>example 23<br>-----                                          | 39,40                 |

4

2A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/008928

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                                                                                          | Publication<br>date                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------|---|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 03013496                               | A | 20-02-2003          | BR 0211778 A<br>CA 2455039 A1<br>EP 1416923 A1<br>WO 03013496 A1<br>US 2003036561 A1                                                                                                                                                                                | 27-07-2004<br>20-02-2003<br>12-05-2004<br>20-02-2003<br>20-02-2003                                                                                                                                                           |
| US 5648394                                | A | 15-07-1997          | AU 684251 B2<br>AU 4524393 A<br>CA 2158041 A1<br>CN 1097982 A ,B<br>DE 69321974 D1<br>DE 69321974 T2<br>DK 689416 T3<br>EP 0689416 A1<br>IL 109536 A<br>JP 8507785 T<br>NO 953580 A<br>NZ 253858 A<br>PL 310679 A1<br>RO 117413 B1<br>RU 2139705 C1<br>ZA 9403561 A | 11-12-1997<br>11-10-1994<br>29-09-1994<br>01-02-1995<br>10-12-1998<br>27-05-1999<br>19-07-1999<br>03-01-1996<br>10-03-1998<br>20-08-1996<br>11-09-1995<br>28-07-1998<br>27-12-1995<br>29-03-2002<br>20-10-1999<br>26-01-1995 |
| WO 03020209                               | A | 13-03-2003          | BR 0212153 A<br>CA 2457854 A1<br>EP 1421058 A2<br>NZ 531331 A<br>WO 03020209 A2<br>US 2003083384 A1<br>US 2004171876 A1                                                                                                                                             | 13-07-2004<br>13-03-2003<br>26-05-2004<br>25-06-2004<br>13-03-2003<br>01-05-2003<br>02-09-2004                                                                                                                               |
| WO 0168076                                | A | 20-09-2001          | US 2002045663 A1<br>WO 0168076 A2<br>AU 4013201 A<br>CA 2402122 A1<br>CN 1447686 T<br>EP 1261326 A1<br>JP 2004504271 T                                                                                                                                              | 18-04-2002<br>20-09-2001<br>24-09-2001<br>20-09-2001<br>08-10-2003<br>04-12-2002<br>12-02-2004                                                                                                                               |
| WO 02086138                               | A | 31-10-2002          | DE 10117730 A1<br>WO 02086138 A2<br>EP 1385971 A2<br>US 2004158061 A1                                                                                                                                                                                               | 10-10-2002<br>31-10-2002<br>04-02-2004<br>12-08-2004                                                                                                                                                                         |
| BE 881208                                 | A | 16-05-1980          | AU 522660 B2<br>AU 3732778 A<br>BE 868882 A1<br>BE 881208 A1<br>BE 881209 A1<br>CA 1091661 A1<br>CH 642055 A5<br>DE 2828739 A1<br>DK 309478 A ,B,<br>ES 471596 A1<br>ES 478610 A1<br>ES 478611 A1<br>ES 478612 A1<br>FR 2430418 A1                                  | 17-06-1982<br>03-01-1980<br>03-11-1978<br>16-05-1980<br>16-05-1980<br>16-12-1980<br>30-03-1984<br>01-02-1979<br>12-01-1979<br>01-10-1979<br>16-07-1979<br>16-07-1979<br>16-09-1979<br>01-02-1980                             |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/008928

22

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| BE 881208                                 | A                   | GB 2001960 A ,B            | 14-02-1979          |
|                                           |                     | HK 76986 A                 | 17-10-1986          |
|                                           |                     | IE 47081 B1                | 14-12-1983          |
|                                           |                     | IL 54912 A                 | 30-11-1984          |
|                                           |                     | IT 1105099 B               | 28-10-1985          |
|                                           |                     | JP 1022259 B               | 25-04-1989          |
|                                           |                     | JP 1538170 C               | 16-01-1990          |
|                                           |                     | JP 54019913 A              | 15-02-1979          |
|                                           |                     | JP 1660468 C               | 21-04-1992          |
|                                           |                     | JP 3025424 B               | 05-04-1991          |
|                                           |                     | JP 63246365 A              | 13-10-1988          |
|                                           |                     | NL 950027 I1               | 01-02-1996          |
|                                           |                     | NL 7807453 A ,B,           | 15-01-1979          |
|                                           |                     | NZ 187536 A                | 23-03-1982          |
|                                           |                     | SE 444934 B                | 20-05-1986          |
|                                           |                     | SE 7807691 A               | 12-01-1979          |
|                                           |                     | US 4866206 A               | 12-09-1989          |
|                                           |                     | US 4309442 A               | 05-01-1982          |
|                                           |                     | US 4330559 A               | 18-05-1982          |
|                                           |                     | US 4438270 A               | 20-03-1984          |
|                                           |                     | US 4743691 A               | 10-05-1988          |
|                                           |                     | US 5614557 A               | 25-03-1997          |
|                                           |                     | US 4413141 A               | 01-11-1983          |
|                                           |                     | US 4496588 A               | 29-01-1985          |
|                                           |                     | ZA 7803349 A               | 27-06-1979          |
|                                           |                     | PH 24817 A                 | 30-10-1990          |
|                                           |                     | US 4560795 A               | 24-12-1985          |

-----

26

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

14 de Octubre de 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/087083 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: A61K 706,  
C07C 229/36

(74)Agente: JOHN, Richards et al., Ladas & Parry, 26 West 61<sup>st</sup>  
Street, New York, NY 10023 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/008928

(22) Fecha de Registro Internacional: 24 de Marzo de 2004  
(24.03.2004)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:  
10/397,132 26 de Marzo de 2003 (26.03.2003) US

(63) Relacionado por continuación (CON) o continuación en  
parte (CIP) a cada solicitud:

US 10/397,132 (CON)  
presentada el 26 de Marzo de 2003 (26.03.2003)

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto  
Estados Unidos de América): THE GILLETTE  
COMPANY [US/US]; Prudential Tower Building, Boston,  
MA 02199 (US).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de  
América únicamente): JARDIEN Anwar [ZA/US]; 50 Alton  
Place, Apt. T1, Brookline, MA 02446 (US). RARIY Roman  
[RU/US]; 245 Kelton Street, #42, Allston, MA 02134 (US).  
AHLUWALIA Gurpreet, S. [US/US]; 77 Lake Avenue,  
Newton, MA 02459 (US). SHANDER Douglas [US/US];  
2A Farmstead Way, Acton, MA 01720 (US).

(81) Estados Designados (nacionales): (salvo que de otro modo  
indicado para cada clase de la protección nacional disponible):  
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,  
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,  
EE, EG, 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, NO, NZ, OM, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

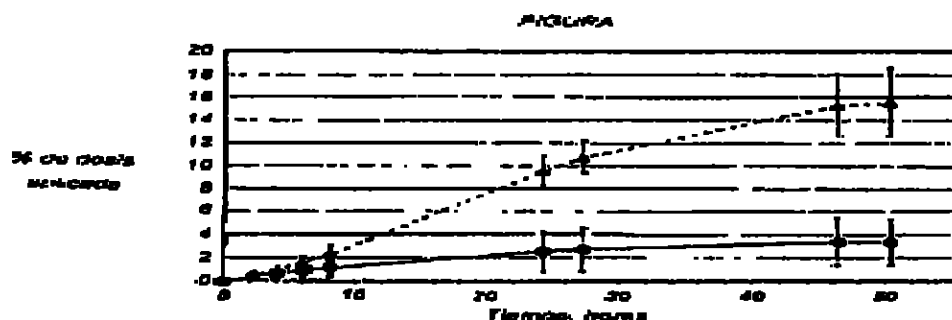
(84) Estados Designados (regionales): (salvo que de otro modo  
indicado para cada clase de la protección nacional disponible):  
patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ,  
TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— sin reporte de búsqueda internacional y para ser publicado con  
el recibido de este reporte

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las  
Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al  
comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "REDUCCION DEL CRECIMIENTO DEL VELLO"



(57) Resumen: composiciones que incluyen un conjugado de -difluorometilornitina pueden aplicarse tópicamente para reducir el crecimiento del vello.

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



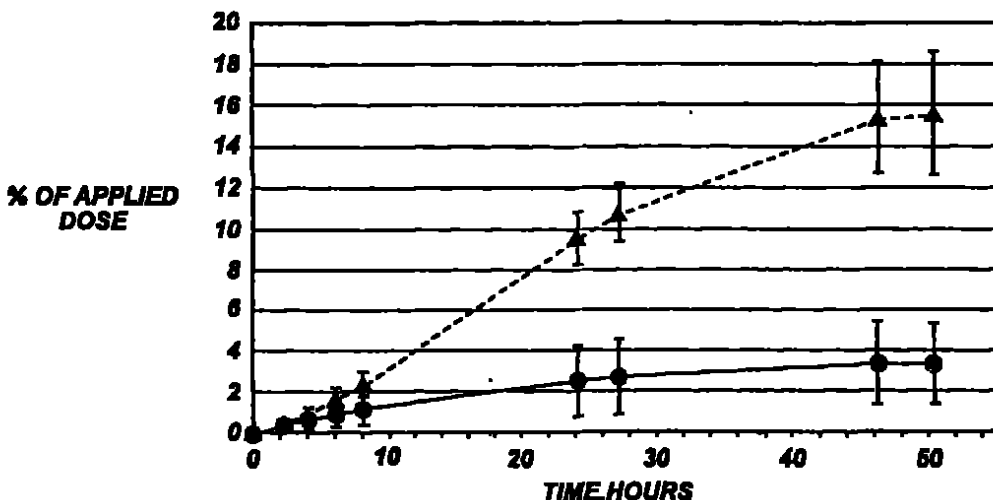
(43) International Publication Date  
14 October 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2004/087083 A2

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 7/06, SHANDER, Douglas [US/US]; 2A Farmstead Way, Acton, MA 01720 (US).  
C07C 229/36
- (21) International Application Number: PCT/US2004/008928 (74) Agents: JOHN, Richards et al.; Ladas & Parry, 26 West 61st Street, New York, NY 10023 (US).
- (22) International Filing Date: 24 March 2004 (24.03.2004) (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 10/397,132 26 March 2003 (26.03.2003) US
- (63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application: US 10/397,132 (CON) Filed on 26 March 2003 (26.03.2003)
- (71) Applicant (for all designated States except US): THE GILLETTE COMPANY [US/US]; Prudential Tower Building, Boston, MA 02199 (US).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): JARDIEN, Anwar [ZA/US]; 50 Alton Place, Apt. T1, Brookline, MA 02446 (US). RARIY, Roman [RU/US]; 245 Kelton Street, #42, Allston, MA 02134 (US). AHLUWALIA, Gurpreet, S. [US/US]; 77 Lake Avenue, Newton, MA 02459 (US).
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: REDUCTION OF HAIR GROWTH



(57) Abstract: Compositions including a conjugate of  $\alpha$ -difluoromethylornithine can be applied topically to reduce hair growth.

5  
24

28

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE  
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE  
INTERNACIONAL JUNTO CON SU  
TRADUCCION**



### REIVINDICACIONES

1. Un método de reducción del crecimiento del vello en un ser humano, caracterizado porque comprende

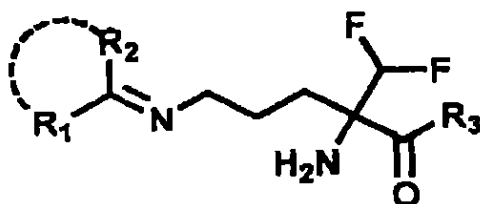
seleccionar un área de la piel donde se desea reducir el crecimiento del vello, y

aplicar al área de la piel, en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello, una composición dermatológicamente aceptable que incluye un conjugado de -difluorometilomitina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El método de la Reivindicación 1 caracterizado porque la difluorometilomitina se disocia del conjugado una vez que el conjugado penetra en la piel.

3. El método de la Reivindicación 2 caracterizado porque la disociación es enzimática o hidrolítica.

4. El método de la Reivindicación 1 caracterizado porque el conjugado posee la estructura



en la cual  $R_3$  es  $XR_4$ ;  $X$  es O, N, o S; y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  respectivamente y en forma independiente son H, alquilo  $C_{1-30}$  o arilo  $C_{2-30}$ .

5. El método de la Reivindicación 4 caracterizado porque  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  respectivamente y en forma independiente son alquilo  $C_{1-20}$  o arilo  $C_{5-20}$ .

6. El método de la Reivindicación 4 o 5 caracterizado porque  $R_3$  es OH.

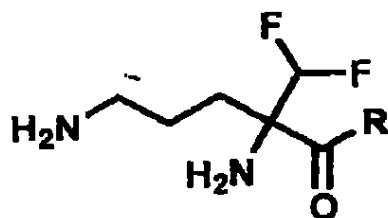
7. El método de la Reivindicación 3 caracterizado porque el compuesto es seleccionado del grupo integrado por ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(4-isopropenil-ciclohex-1-enilmetilen)-amino]-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(furan-2-ilmetilen)-amino] pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(2,4-dimetil-ciclohex-3-enilmetilen)-amino] pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(4-metoxi-benziliden)-amino]-pentanoico; ácido 2-amino-5-[(4-tert-butil-benziliden)-amino]-2-difluorometil-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil- 5-(2-pentil-3-fenil-alilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(3-hidroxi-2-metil-5-fosfonooximetil-piridin-4-ilmetilen)-amino]-pentanoico, ácido 2-amino-5-[(benzo [1,3] dioxol-5-ilmetilen)-amino]-2-difluorometil pentanoico; ácido 2- amino-2-difluorometil-5-(3-fenil-alilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1-trifluorometil-heptadeciliden amino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1-trifluorometil-heneicosas-6,9,12,15-tetraenilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1,7,7-trimetil-biciclo [2.2.1]-hept-2-ilideneamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(5-isopropenil-2-metil-ciclohex-2-enilideneamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(2-heptil-ciclopentilideneamino)-pentanoico isopentilciclohexanona; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[1-(10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradeca-hidro-1H-ciclo penta[a] fenantren-17-il)-etilidenamino]-pentanoico; ácido 5-[1-(17-Acetoxi-6-cloro-10,13-dimetil-3-oxo-1,2,3,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,20-tetradecahidro-ciclopropa[1,2] ciclopenta[a]fenantren-17-il)-etilidenamino]-2-amino-2-difluorometil-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(l-p-tolil-etilidenamino) pentanoico y ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[3-(4-hidroxi-fenil)1-metil-propilideneamino]-pentanoico

o ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-1-metil-propiliden amino pentanoico.

8. El método de la Reivindicación 6 caracterizado porque el compuesto es ácido 5-amino-5-(benziliden-amino)-2-difluorometil-pentanoico, ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(4-hidroxi-3-metoxi-benziliden)-amino]-pentanoico, ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(2-metil-1-3-fenil-1-alquilidenamino)-pentanoico, ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(naftalen-2-ilmetilen)-amino]-pentanoico, ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(4-isopropil-benziliden)-amino]-pentanoico o ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(2,4,6,-trimetil-benziliden)-amino]-pentanoico.

9. El método de la Reivindicación 6 caracterizado porque el compuesto es seleccionado del grupo integrado por ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1-trifluorometil-heptadecilidenamino)-pentanoico, ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1-trifluorometil-heneicoso-6,9,12,15-tetraenilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(5-isopropenil-2-metil-ciclohex-2-enilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(2-heptil-ciclopentilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1-p-tolil etilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[3-(4-hidroxi-fenil)-1 metil-propilidenamino]-pentanoico; o ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-1-metil-propilidenamino]-pentanoico.

10. El método de la Reivindicación 1, caracterizado porque el conjugado posee la estructura



en la cual  $R_1$  es  $XR_2$ ; X es O, N, o S; y  $R_2$  es H, alquilo  $C_{1-30}$ , o arilo  $C_{2-30}$ ; con la salvedad que, cuando X es O,  $R_2$  no es H.

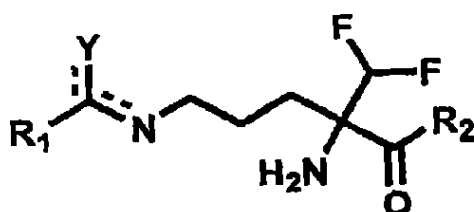
11. El método de la Reivindicación 10, caracterizado porque X es O.

12. El método de la Reivindicación 10, caracterizado porque el compuesto es seleccionado del grupo integrado por ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 3,7-dimetil-oct-6-enil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 1-(2,6-dimetil-hepta-1,5-dienil)-4,8-dimetil-nona-3,7 dienil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil pentanoico 3-(2-carboxi-etilcarbamoil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-propil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 6-hidroxy hexil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 6-(2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoiloxi)-hexil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 3,7,11-trimetil- docdeca-2,6<sup>10</sup> trienil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil pentanoico 2-isopropil-5-metil-ciclohexil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil pentanoico 1,7,7-trimetil biciclo[2.2.1] hept-2-il éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 3,7dimetil-9 (2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-nona-2,4,6,8-tetraenil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 17-(1,5-dimetil-hexil)-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 2-(11,17-dihidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-

2-oxo- etil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 10,13-dimetil-3-oxo- 2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a] fenantren-17-il éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 4-isopropenil-ciclohex-1-enilmetil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 4-metil-1-fenil-pentil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 1-pentil-3-fenil-alil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 3-fenil-propil-éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico fenetil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 2-fenoxi-etil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 17-alil-10,13-dimetil-3-oxo 2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta [a] fenantren-17-il éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 10,13-dimetil-3-oxo 17-propil-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H- ciclo penta [a] fenantren-17-il éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico benzil éster o ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 4-(5,7-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-fenil éster.

13. El método de la Reivindicación 11, caracterizado porque R<sub>2</sub> es metilo, propilo o butilo.

14. El método de la Reivindicación 1, caracterizado porque el conjugado posee la estructura



en la cual  $R_1$  es H,  $X_1H$ ,  $X_1R_3$ , o  $R_3$ ;  $R_2$  es  $X_2H$  o  $X_2R_4$ ; Y,  $X_1$  y  $X_2$  son respectivamente y en forma independiente O, N, o S; en tanto  $R_3$  y  $R_4$  son respectivamente, e independientemente, alquilo  $C_{2-30}$  o arilo  $C_{2-30}$ .

15. El método de la Reivindicación 14, caracterizado porque  $R_2$  es OH.

16. El método de la Reivindicación 15, caracterizado porque Y es O.

17. El método de la Reivindicación 16, caracterizado porque  $R_1$  es  $R_3$ .

18. El método de la Reivindicación 16, caracterizado porque el compuesto es seleccionado del grupo integrado por ácido 2-amino-2-difluorometil-5-octadeca-6,9,12-trienoilamino-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-octadec-9-enoilamino-pentanoico; 3-oxo-N-[2,5-diamino-2-difluorometil pentil]-androst-4-ene-17-carboxamida; anión de ácido 3-(4-amino-4-carboxi-5,5-difluoropentilcarbamoil)-2-(2-fosfono-acetilamino)-propiónico; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico (4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amida; ácido 2-amino-5-[2-(4-amino-4-carboxi-butilamino)-3-metilsulfanil-propionilamino]-acetilamino-2-difluorometil pentanoico; ácido 2-amino-5-{2-amino-4-[1-(carboximetilcarbamoil)-2-metilsulfanil-etilcarbamoil]-butirilamino}-2-difluorometil pentanoico; ácido 2-amino-5-(2,3-diamino-propionilamino)-2-difluorometil-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[4-(3,7,12-trihidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]-fenantren-17-il)-pentanoilamino] pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[4-(3,7-dihidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(9-hidroxi-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-eicosahidro-ciclopenta[a]criseno-3a-carbonil)-amino]-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(10-hidroxi-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidro-2H-piceno-4a-carbonil) amino]-

pentanoico: ácido 2-amino-5-[2-amino-3-(3-hidroxi-4-oxo-4H-piridin-1-il)-propionilamino] -2-difluorometil-pentanoico; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 2-(9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxo-etil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 2-(4b-fluoro-5-hidroxi-4a,6a,8,8-tetrametil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-7,9-dioxa-pentaleno [2,1-a] fenantren-6b-il)-2-oxo-etil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 2-(4b,12,-difluoro-5-hidroxi-4a,6a,8,8-tetrametil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-7,9-dioxa-pentaleno [2,1 - a] fenantren-6b-il)-2-oxo-etil éster; o ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 2-(3,4-dihidroxi-fenil)-3-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-7-il éster.

19. El método de la Reivindicación 14, caracterizado porque  $R_1$  es  $-OR_3$ .

20. El método de la Reivindicación 19, caracterizado porque  $R_3$  es  $-C(CH_3)_3$ .

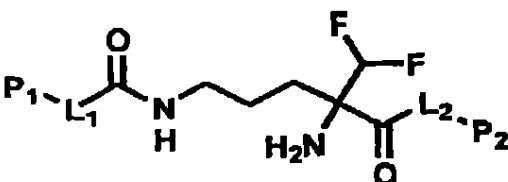
21. El método de la Reivindicación 14, caracterizado porque el compuesto es seleccionado del grupo integrado por ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(3,7-dimetil-oct-6-eniloxycarbonil amino) pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-metoxycarbonil amino pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-butoxycarbonilamino-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[1-(2,6-dimetil-hepta-1,5-dienil)-4,8-dimetil-nona-3,7-dieniloxycarbonilamino]-pentanoico; ácido 2-amino-5-[3-(2-carboxi-etilcarbamoil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxycarbonil amino] 2-difluorometil-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(6-hidroxi-hexiloxycarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-5-[6-(4-amino-4-carboxi-5,5-difluoro-pentilcarbamoiloxi)-hexiloxycarbonilamino]-2-difluorometil pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trieniloxycarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(2-isopropil-

5-metil-ciclohexiloxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-nona-2,4,6,8-tetraeniloxicarbonilamino]-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[17-(1,5-dimetil-hexil)-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-iloxicarbonilamino]-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[2-(11,17-dihidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxo-etoxicarbonilamino]-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(10,13-dimetil-3-oxe-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-iloxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(4-isopropenil-ciclohex-1-enilmetoxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(4-metil-1-fenil-pentiloxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1-pentil-3-fenil-ailliloxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(3-fenil-propoxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(3-fenil-aliloxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-fenetiloxicarbonilamino-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(2-fenoxi-etoxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-tetradecahidro-1H-indeno[5,4-f]quinolina-7-carbonil)-amino]-pentanoico; ácido 2-amino-5-benziloxicarbonilamino-2-difluorometil-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[2-(9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxo-etoxicarbonilamino]-pentanoico; y ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[2-(4b-fluoro-5-hidroxi-4a,6a,8,8-tetrametil-2-oxo-

2,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-7,9-dioxa-pentaleno[2,1a]-fenantren-6b-il)-2-oxo-etoxicarbonilamino]-pentanoico o ácido 2-amino-5-[2-(4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a,8,8-tetrametil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6<sup>a</sup>,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-7,9-dioxa-pentaleno[2,1-a]-fenantren-6b-il)-2-oxo-etoxicarbonilamino]-2-difluorometil pentanoico.

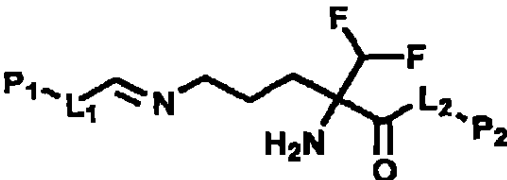
22. El método de la Reivindicación 14, caracterizado porque el compuesto es ácido 2-amino-difluorometil-5-miristoilamino-pentanoico.

23. El método de la Reivindicación 1, caracterizado porque el conjugado posee la estructura



en la cual P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son respectivamente y en forma independiente un polímero natural o sintético, y cada L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> son respectivamente y en forma independiente (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> donde n oscila entre 0 y 40, o (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X)<sub>m</sub> donde m oscila entre 0 y 100 y X es O, N o S.

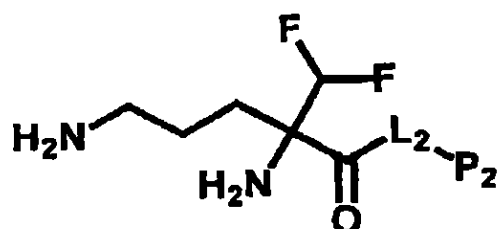
24. El método de la Reivindicación 1, caracterizado porque el conjugado posee la estructura



en la cual P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son respectivamente y en forma independiente un polímero natural o sintético, y cada L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> son respectivamente y en forma

independiente  $(CH_2)_n$  donde  $n$  oscila entre 0 y 40, o  $(CH_2CH_2X)_m$  donde  $m$  oscila entre 0 y 100 y  $X$  es O, N o S.

25. El método de la Reivindicación 1, caracterizado porque el conjugado posee la estructura



en la cual  $L_2$  es  $(CH_2)_n$  donde  $n$  oscila entre 0 y 40, o  $(CH_2CH_2X)_m$ , donde  $m$  oscila entre 0 y 100 y  $X$  es O, N, o S.

26. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 23, 24 o 25 caracterizado porque  $n$  oscila entre 0 y 20 y  $m$  oscila entre 0 y 50.

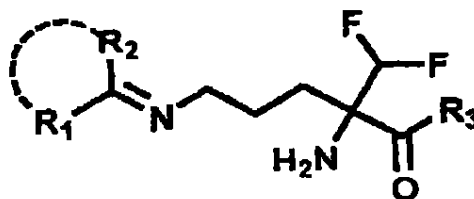
27 El método de cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 26 caracterizado porque el polímero es seleccionado del grupo integrado por celulosas, quitosanos, ciclodextranos, mananos, polilisinas, ácidos poliaspárticos, ácidos poliglutámicos, poliserinas, polivinilos, poliuretanos, polietilenglicoles, acrilatos, acrilamidas, y proteínas.

28. El método de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes caracterizado porque la composición incluye aproximadamente entre 0.1 y 20% del conjugado en peso.

29. El método de la Reivindicación 28 caracterizado porque la composición incluye aproximadamente entre 2 y 15% del conjugado en peso.

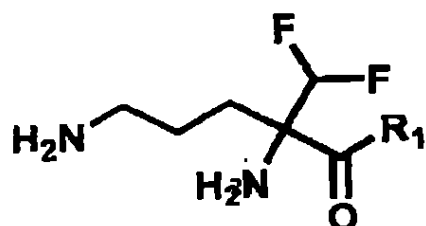
30. El método de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes caracterizado porque el área de la piel se encuentra sobre el rostro, piernas o axilas.

31. El método de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes caracterizado porque la composición incluye un segundo compuesto capaz de reducir el crecimiento del vello.
32. El método de la Reivindicación 31 caracterizado porque el segundo compuesto es -difluorometilornitina.
33. El método de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes caracterizado porque es un método cosmético.
- 34. El uso de un conjugado de -difluorometilornitina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo caracterizado por aplicarse a la preparación de un medicamento a ser empleado en la reducción del crecimiento del vello al aplicarse en un ser humano.
35. Un compuesto caracterizado porque posee la estructura



en la cual  $R_3$  es  $XR_4$ ; X es O, N, o S; y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  son respectivamente y en forma independiente H, alquilo  $C_{1-30}$ , o arilo  $C_{2-30}$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

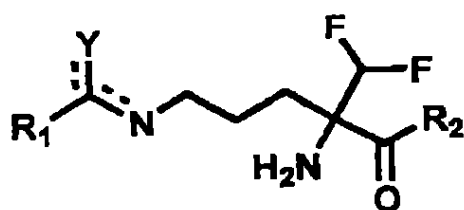
36. El compuesto de la Reivindicación 35 caracterizado porque  $R_3$  es OH.
37. Un compuesto caracterizado porque posee la estructura



en la cual  $R_1$  es  $XR_2$ ; X es O, N, o S; y  $R_2$  es H, alquilo  $C_{1-30}$ , o arilo  $C_{2-30}$ ; con la salvedad que cuando X es O,  $R_2$  no es H o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. El compuesto de la Reivindicación 37 caracterizado porque X es O.

39. Un compuesto caracterizado porque posee la estructura

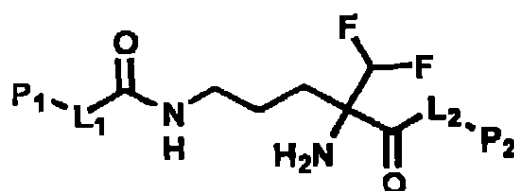


en la cual  $R_1$  es H,  $X_1H$ ,  $X_1R_3$ , o  $R_3$ ;  $R_2$  es  $X_2H$  o  $X_2R_4$ ; Y,  $X_1$  y  $X_2$  respectivamente, y en forma independiente, son O, N, o S; en tanto  $R_3$  y  $R_4$ , respectivamente y en forma independiente son alquilo  $C_{1-30}$  o arilo  $C_{2-30}$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. El compuesto de la Reivindicación 39 caracterizado porque  $R_2$  es OH.

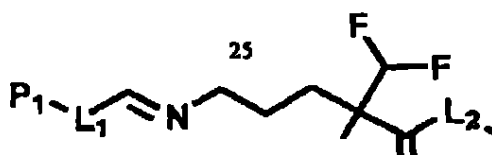
41. Un compuesto caracterizado porque posee la estructura

- 36 -



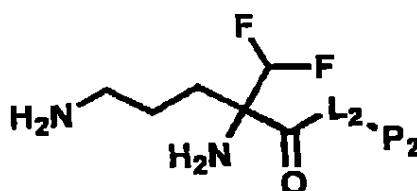
en la cual  $P_1$  y  $P_2$  son respectivamente y en forma independiente un polímero natural o sintético; y  $L_1$  y  $L_2$  son respectivamente y en forma independiente  $(CH_2)_n$ , donde  $n$  oscila entre 0 y 40, o  $(CH_2CH_2X)_m$ , donde  $m$  oscila entre 0 y 100 y  $X$  es O, N, o S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. El compuesto caracterizado porque posee la estructura



en la cual  $P_1$  y  $P_2$  son respectivamente y en forma independiente un polímero natural o sintético; y  $L_1$  y  $L_2$  son respectivamente y en forma independiente  $(CH_2)_n$ , donde  $n$  oscila entre 0 y 40, o  $(CH_2CH_2X)_m$ , donde  $m$  oscila entre 0 y 100 y  $X$  es O, N, o S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El compuesto caracterizado porque posee la estructura



44. Una composición caracterizada porque incluye un vehículo dermatológicamente aceptable y aproximadamente entre 0.1 y 20% de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 35-43.

45. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 44 caracterizada porque dicho compuesto está presente en una cantidad que oscila entre 2 y 15% de la composición.

46. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 44 caracterizada por aplicarse a la reducción del crecimiento del vello.

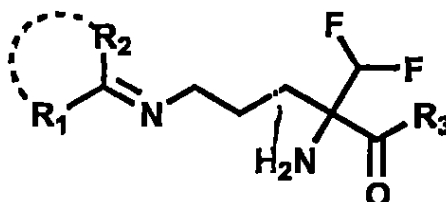
47. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 35-43 caracterizado por aplicarse a la preparación de un medicamento tópico para la reducción del crecimiento del vello en seres humanos.

40

- 17 -

## CLAIMS

1. A method of reducing hair growth in a human, comprising selecting an area of skin on which reduced hair growth is desired, and applying to the area of skin, in an amount effective to reduce hair growth, a dermatologically acceptable composition including a conjugate of  $\alpha$ -difluoromethylornithine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. The method of claim 1, wherein the  $\alpha$ -difluoromethylornithine dissociates from the conjugate after the conjugate penetrates the skin.
3. The method of claim 2, where the dissociation is enzymatic or hydrolytic.
4. The method of claim 1, wherein the conjugate has the structure



wherein  $R_3$  is  $XR_4$ ; X is O, N, or S; and each of  $R_1$ ,  $R_2$ , and  $R_4$ , independently, is H,  $C_{1-30}$  alkyl or  $C_{2-30}$  aryl.

5. The method of claim 4, wherein each of  $R_1$ ,  $R_2$ , and  $R_4$  is, independently,  $C_{1-20}$  alkyl or  $C_{3-20}$  aryl.
6. The method of claim 4 or 5, wherein  $R_3$  is OH.
7. The method of claim 3, wherein the compound is selected from the group consisting of 2-amino-2-difluoromethyl-5-[(4-isopropenyl-cyclohex-1-enylmethylene)-amino]-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[(furan-2-ylmethylene)-amino]-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[(2,4-dimethyl-cyclohex-3-enylmethylene)-amino]-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[(4-methoxy-benzylidene)-amino]-pentanoic acid; 2-amino-5-[(4-tert-butyl-benzylidene)-amino]-2-difluoromethyl-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(2-pentyl-3-phenyl-allylideneamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[(3-hydroxy-2-methyl-5-phosphonoxymethyl-pyridin-4-ylmethylene)-amino]-pentanoic acid; 2-amino-5-[(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene)-amino]-2-difluoromethyl-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(3-phenyl-allylideneamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(1-trifluoromethyl-heptadecylideneamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(1-trifluoromethyl-heneicos-6,9,12,15-tetraenylideneamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-

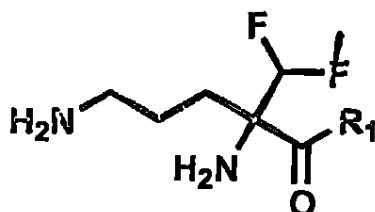
12

ylideneamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(5-isopropenyl-2-methyl-cyclohex-2-enylideneamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(2-heptyl-cyclopentylideneamino)-pentanoic acid isopentylcyclohexanone; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[1-(10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradeca-hydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-1'-yl)-ethylideneamino]-pentanoic acid; 5-[1-(17-Acetoxy-6-chloro-10,13-dimethyl-3-oxo-1,2,3,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,20-tetradecahydro-cyclopropa[1,2]cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-ethylideneamino]-2-amino-2-difluoromethyl-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(1-p-tolyl-ethylideneamino)-pentanoic acid and 2-amino-2-difluoromethyl-5-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propylideneamino]-pentanoic acid or 2-amino-2-difluoromethyl-5-[3-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-1-methyl-propylideneamino]-pentanoic acid.

8. The method of claim 6, wherein the compound is 5-amino-5-(benzylidene-amino)-2-difluoromethyl-pentanoic acid, 2-amino-2-difluoromethyl-5-[(4-hydroxy-3-methoxy-benzylidene)-amino]-pentanoic acid, 2-amino-2-difluoromethyl-5-(2-methyl-3-phenyl-alkylideneamino)-pentanoic acid, 2-amino-2-difluoromethyl-5-[(naphthalen-2-ylmethylene)-amino]-pentanoic acid 2-amino-2-difluoromethyl-5-[(4-isopropyl-benzylidene)-amino]-pentanoic acid or 2-amino-2-difluoromethyl-5-[(2,4,6-trimethyl-benzylidene)-amino]-pentanoic acid.

9. The method of claim 6, wherein the compound is selected from the group consisting of 2-amino-2-difluoromethyl-5-(1-trifluoromethyl-heptadecylideneamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(1-trifluoromethyl-heneicosa-6,9,12,15-tetraenylideneamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylideneamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(5-isopropenyl-2-methyl-cyclohex-2-enylideneamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(2-heptyl-cyclopentylideneamino)-pentanoic acid 2-amino-2-difluoromethyl-5-(1-p-tolyl-ethylideneamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propylideneamino]-pentanoic acid or 2-amino-2-difluoromethyl-5-[3-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-1-methyl-propylideneamino]-pentanoic acid.

10. The method of claim 1, wherein the conjugate has the structure



wherein  $R_1$  is  $XR_2$ ;  $X$  is O, N, or S; and  $R_2$  is H,  $C_{1-30}$  alkyl, or  $C_{2-30}$  aryl; except that, when  $X$  is O,  $R_2$  is not H.

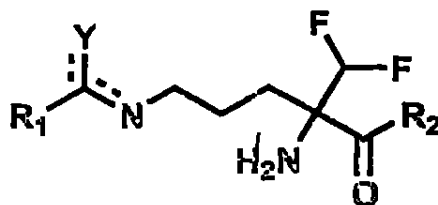
11. The method of claim 10, wherein  $X$  is O.

12. The method of claim 10, wherein the compound is selected from the group consisting of 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 3,7-dimethyl-oct-6-enyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 1-(2,6-dimethyl-hepta-1,5-dienyl)-4,8-dimethyl-nona-3,7-dienyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 3-(2-carboxy-ethylcarbamoyl)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 6-hydroxy-hexyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 6-(2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoyloxy)-hexyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-cyclohex-1-enyl)-nona-2, 4,6,8-tetraenyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 17-(1,5-dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 2-(11,17-dihydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-oxo-ethyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 4-isopropenyl-cyclohex-1-enylmethyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 4-methyl-1-phenyl-pentyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 1-pentyl-3-phenyl-allyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 3-phenyl-propyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid phenethyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 2-phenoxy-ethyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 17-allyl-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 10,13-dimethyl-3-oxo-17-propyl-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid benzyl ester or 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 4-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)-phenyl ester.

13. The method of claim 11, wherein  $R_2$  is methyl, propyl or butyl.

14. The method of claim 1, wherein the conjugate has the structure

- 20 -



wherein  $R_1$  is H,  $X_1H$ ,  $X_1R_3$ , or  $R_3$ ;  $R_2$  is  $X_2H$  or  $X_2R_4$ ; each of Y,  $X_1$ , and  $X_2$  is, independently, O, N, or S; and each of  $R_3$  and  $R_4$  is, independently,  $C_{2-30}$  alkyl or  $C_{2-30}$  aryl.

15. The method of claim 14, wherein  $R_2$  is OH.

16. The method of claim 15, wherein Y is O.

17. The method of claim 16, wherein  $R_1$  is  $R_3$ .

18. The method of claim 16, is selected from the group consisting of 2-amino-2-difluoromethyl-5-octadeca-6,9,12-trienoylamino-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-octadec-9-enoylamino-pentanoic acid; 3-oxo-N-[2,5-diamino-2-difluoromethyl pentyl]androst-4-ene-17-carboxanide; 3-(4-amino-4-carboxy-5,5-difluoro-pentylcarbamoyl)-2-(2-phosphono-acetyl-amino)-propionic acid anion; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid (4-nitro-3-trifluoromethyl-phenyl)-amide; 2-amino-5-2-[2-(4-amino-4-carboxy-butyrylamino)-3-methylsulfonyl-propionylamino]-acetyl-amino]-2-difluoromethyl-pentanoic acid; 2-amino-5-(2-amino-4-[1-(carboxymethyl-carbamoyl)-2-methylsulfonyl-ethylcarbamoyl]-butyrylamino)-2-difluoromethyl-pentanoic acid; 2-amino-5-(2,3-diamino-propionylamino)-2-difluoromethyl-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[4-(3,7,12-trihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentanoylamino]-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[4-(3,7-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentanoylamino]-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[(9-hydroxy-1-isopropenyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-eicosahydro-cyclopenta[a]chrysene-3a-carbonyl)-amino]-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[(10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahydro-2H-picene-4a-carbonyl)-amino]-pentanoic acid; 2-amino-5-[2-amino-3-(3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-propionylamino]-2-difluoromethyl-pentanoic acid; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 2-(9-fluoro-11,17-dihydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-oxo-ethyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 2-(4b-fluoro-5-hydroxy-4a,6a,8,8-tetramethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-7,9-dioxo-

- 21 -

pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl)-2-oxo-ethyl ester; 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid 2-(4b,12-difluoro-5-hydroxy-4a,6a,8,8-tetramethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-7,9-dioxo-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl)-2-oxo-ethyl ester; or 2,5-diamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid

19. The method of claim 14, wherein  $R_1$  is  $-OR_3$ .

20. The method of claim 19, wherein  $R_3$  is  $-C(CH_3)_3$ .

21. The method of claim 14, wherein the compound is selected from the

group consisting of 2-amino-2-difluoromethyl-5-(3,7-dimethyl-oct-6-

enyloxycarbonylamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-

methoxycarbonylamino-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-

butoxycarbonylamino-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[1-(2,6-dimethyl-

hepta-1,5-dienyl)-4,8-dimethyl-nona-3,7-dienyloxycarbonylamino]-pentanoic acid; 2-

amino-5-[3-(2-carboxy-ethylcarbamoyl)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-

propoxycarbonylamino]-2-difluoromethyl-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-

(6-hydroxy-hexyloxycarbonylamino)-pentanoic acid; 2-amino-5-[6-(4-amino-4-

carboxy-5,5-difluoro-pentylcarbamoyloxy)-hexyloxycarbonylamino]-2-difluoromethyl-

pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6,10-

trienyloxycarbonylamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(2-isopropyl-5-

methyl-cyclohexyloxycarbonylamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-

(1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxycarbonylamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-

difluoromethyl-5-[3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-cyclohex-1-enyl)-nona-2,4,6,8-

tetraenyloxycarbonylamino]-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[17-(1,5-

dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-

1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yloxycarbonylamino]-pentanoic acid; 2-amino-2-

difluoromethyl-5-[2-(11,17-dihydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-

6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-

oxo-ethoxycarbonylamino]-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(10,13-

dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-

cyclopenta[a]phenanthren-17-yloxycarbonylamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-

difluoromethyl-5-(4-isopropenyl-cyclohex-1-enylmethoxycarbonylamino)-pentanoic

acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(4-methyl-1-phenyl-pentyloxycarbonylamino)-

pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(1-pentyl-3-phenyl-

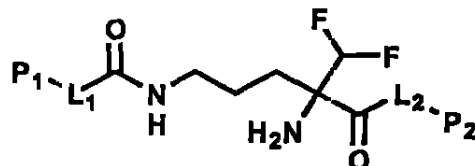
allyloxycarbonylamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(3-phenyl-

propoxycarbonylamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(3-phenyl-

allyloxycarbonylamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-phenethyloxycarbonylamino-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-(2-phenoxyethoxycarbonylamino)-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[(4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-tetradecahydro-1H-indeno[5,4-f]quinoline-7-carbonyl)-amino]-pentanoic acid; 2-amino-5-benzoyloxycarbonylamino-2-difluoromethyl-pentanoic acid; 2-amino-2-difluoromethyl-5-[2-(9-fluoro-11,17-dihydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-oxo-ethoxycarbonylamino]-pentanoic acid; and 2-amino-2-difluoromethyl-5-[2-(4b-fluoro-5-hydroxy-4a,6a,8,8-tetramethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-7,9-dioxo-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl)-2-oxo-ethoxycarbonylamino]-pentanoic acid or 2-amino-5-[2-(4b,12-difluoro-5-hydroxy-4a,6a,8,8-tetramethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahydro-7,9-dioxo-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl)-2-oxo-ethoxycarbonylamino]-2-difluoromethyl-pentanoic acid.

22. The method of claim 14, wherein the compound is 2-amino-2-difluoromethyl-5-myristoylamino-pentanoic acid.

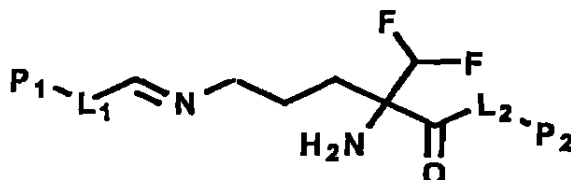
23. The method of claim 1, wherein the conjugate has the structure



wherein

each of  $P_1$  and  $P_2$ , independently, is a natural or synthetic polymer; and  
each of  $L_1$  and  $L_2$ , independently, is  $(CH_2)_n$  where  $n$  is 0 to 40, or  $(CH_2CH_2X)_m$  wherein  $m$  is 0 to 100 and  $X$  is O, N, or S.

24. The method of claim 1, wherein the conjugate has the structure

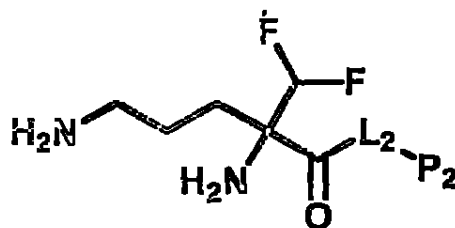


wherein

each of  $P_1$  and  $P_2$ , independently, is a natural or synthetic polymer; and  
each of  $L_1$  and  $L_2$ , independently, is  $(CH_2)_n$  where  $n$  is 0 to 40, or  $(CH_2CH_2X)_m$  wherein  $m$  is 0 to 100 and  $X$  is O, N, or S.

- 23 -

25. The method of claim 1, wherein the conjugate has the structure



wherein

$L_2$  is  $(CH_2)_n$  where  $n$  is 0 to 40, or  $(CH_2CH_2X)_m$ , wherein  $m$  is 0 to 100

and  $X$  is O, N, or S.

26. The method of any of claims 23, 24 or 25, wherein  $n$  is 0 to 20 and  $m$  is 0 to 50.

27. The method of any of claims claim 23 to 26, wherein the polymer is selected from the group consisting of celluloses, chitosans, cyclodextrans, mannans, polylysines, poly-aspartic acids, polyglutamic acids, polyserines, polystyrenes, polyvinyls, polyurethanes, polyethyleneglycols, acrylates, acrylamides, and proteins.

28. The method of any of the preceding claims, wherein the composition includes from about 0.1% to about 20% of the conjugate by weight.

29. The method of claim 28, wherein the composition includes from about 2% to about 15% of the conjugate by weight.

30. The method of any of the preceding claims, wherein the area of skin in on the face, legs or underarm.

31. The method of any of the preceding claims, wherein the composition includes a second compound capable of reducing hair growth.

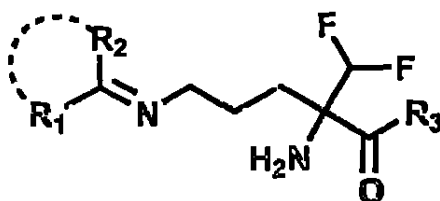
32. The method of claim 31, wherein the second compound is  $\alpha$ -difluoromethylornithine.

33. The method of any of the preceding claims wherein the method is a cosmetic method

34. Use of a conjugate of  $\alpha$ -difluoromethylornithine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for use in effecting a reduction in hair growth when applied to a human.

35. A compound having the structure

- 24 -

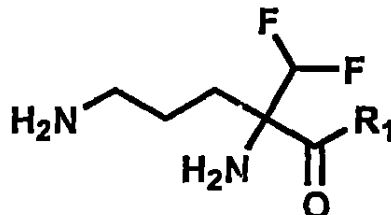


wherein  $R_3$  is  $XR_4$ ;  $X$  is O, N, or S; and each of  $R_1$ ,  $R_2$ , and  $R_4$ , independently, is H,  $C_{1-30}$  alkyl or  $C_{2-30}$  aryl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

36. The compound of claim 35, wherein  $R_3$  is OH.

37. A compound having the structure

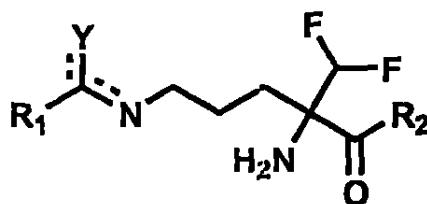


wherein  $R_1$  is  $XR_2$ ;  $X$  is O, N, or S; and  $R_2$  is H,  $C_{1-30}$  alkyl or  $C_{2-30}$  aryl; except that, when  $X$  is O,  $R_2$  is not H or methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

38. The compound of claim 37, wherein  $X$  is O.

39. A compound having the structure



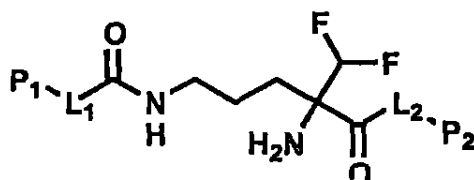
wherein  $R_1$  is H,  $X_1H$ ,  $X_1R_3$ , or  $R_3$ ;  $R_2$  is  $X_2H$  or  $X_2R_4$ ; each of  $Y$ ,  $X_1$ , and  $X_2$  is, independently, O, N, or S; and each of  $R_3$  and  $R_4$  is, independently,  $C_{1-30}$  alkyl or  $C_{2-30}$  aryl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

40. The compound of claim 39, wherein  $R_2$  is OH.

41. A compound having the structure

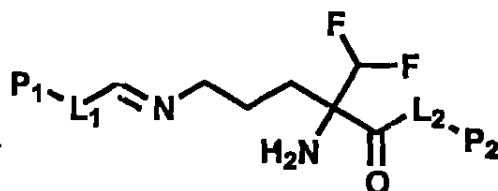
- 25 -



wherein each of  $P_1$  and  $P_2$ , independently, is a natural or synthetic polymer; and each of  $L_1$  and  $L_2$ , independently, is  $(CH_2)_n$ , where  $n$  is 0 to 40, or  $(CH_2CH_2X)_m$ , wherein  $m$  is 0 to 100 and  $X$  is O, N, or S;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

42. The compound having the structure



wherein

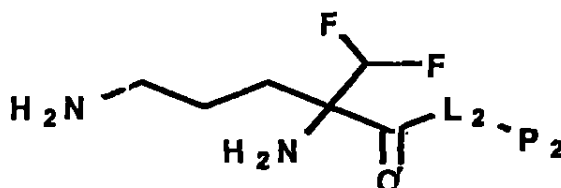
each of  $P_1$  and  $P_2$ , independently, is a natural or synthetic polymer; and

each of  $L_1$  and  $L_2$ , independently, is  $(CH_2)_n$ , where  $n$  is 0 to 40, or

$(CH_2CH_2X)_m$ , wherein  $m$  is 0 to 100 and  $X$  is O, N, or S;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

43. The compound having the structure



44. A composition including a dermatologically acceptable vehicle and from about 0.1% to about 20% of a compound as claimed in any of claims 35 – 43.

45. A composition as claimed in claim 44 wherein said compound is present in an amount of from 2% to 15% of the composition.

46. A composition as claimed in claim 44 for reduction in hair growth.

47. Use of a compound as claimed in any of claims 35 – 43 for preparation of a topical medicament for reduction of hair growth in humans.

De la  
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                |                                                                                                                                                                                         |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------------------------|----------------|-----------|-------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------------------|--------------------------|-----------------|------------------------------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------------------------------------|
| Para:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                | <b>PCT</b>                                                                                                                                                                              |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| ver forma PCT/ISA/220                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                | <b>OPINION ESCRITA DE LA<br/>AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL</b><br><br>(PCT Regla 43bis.1)                                                                                         |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                | Fecha de envío por correo<br>(día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda página)                                                                                                       |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| Registro de referencia del solicitante<br>o agente<br>ver forma PCT/ISA/220                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b><br>Ver el párrafo 2 a continuación                                                                                                                         |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| Solicitud Internacional No.<br>PCT/US2004/008928                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Fecha de registro internacional<br>(día/mes/año)<br>24.03.2004 | Fecha de prioridad<br>(día/mes/año)<br>26.03.2003                                                                                                                                       |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC<br>A61K7/06, C07C229/36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |                                                                                                                                                                                         |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| Solicitante<br><br>THE GILLETTE COMPANY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                |                                                                                                                                                                                         |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| <p>1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:</p> <table border="0"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> <p>2. ACCIONES FUTURAS</p> <p>Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar.</p> <p>Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.</p> <p>Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220</p> <p>3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220</p> |                                                                |                                                                                                                                                                                         |  | <input checked="" type="checkbox"/> | Casilla No. I | Bases del Reporte | <input checked="" type="checkbox"/> | Casilla No. II | Prioridad | <input checked="" type="checkbox"/> | Casilla No. III | No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. | <input type="checkbox"/> | Casilla No. IV | Falta de unidad de invención | <input checked="" type="checkbox"/> | Casilla No. V | Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. | <input type="checkbox"/> | Casilla No. VI | Ciertos documentos citados | <input type="checkbox"/> | Casilla No. VII | Ciertos defectos en la solicitud internacional | <input type="checkbox"/> | Casilla No. VIII | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Casilla No. I                                                  | Bases del Reporte                                                                                                                                                                       |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Casilla No. II                                                 | Prioridad                                                                                                                                                                               |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Casilla No. III                                                | No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.                                                                                           |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Casilla No. IV                                                 | Falta de unidad de invención                                                                                                                                                            |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Casilla No. V                                                  | Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Casilla No. VI                                                 | Ciertos documentos citados                                                                                                                                                              |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Casilla No. VII                                                | Ciertos defectos en la solicitud internacional                                                                                                                                          |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Casilla No. VIII                                               | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional                                                                                                                                  |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |
| Nombre y dirección de correo de ISA:<br>Oficina Europea de Patentes<br>D-80298 Munich<br>Tel +49 89 2399 - O Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                | Funcionario Autorizado<br><br>Donovan-Beermann, T<br>Teléfono No. +49 89 2399-8213                                                                                                      |  |                                     |               |                   |                                     |                |           |                                     |                 |                                                                                               |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                         |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                          |                  |                                                        |

**Casilla No. I Bases de la opinión**

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.
2. ☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
3. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
  - a. tipo de material:  
☐ un listado de secuencia  
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
  - b. formato de material:  
☐ en formato escrito  
☐ en formato legible por computador
  - c. tiempo de presentación/suministro:  
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró  
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador  
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

**OPINION ESCRITA DE LA  
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.  
PCT/US2004/008928

**Casilla No. II Prioridad**

1. ☒ No se ha presentado el siguiente documento:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. ☐ No ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad porque una copia del documento de prioridad no estaba disponible a la ISA en el momento en que la búsqueda se llevó a cabo (Regla 17.1. Sin embargo, esta opinión ha sido establecida sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de prioridad reivindicada.

4. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,  
☒ reivindicaciones Nos. 1 (parcialmente)

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1-33 (todas parcialmente) se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):  
☒ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. 1 (parcialmente) son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.  
☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 1 (parcialmente).  
☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

- |                                   |                                                    |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| la forma escrita                  | <input type="checkbox"/> no se ha proporcionado    |
|                                   | <input type="checkbox"/> no cumple con el estándar |
| el formato legible por computador | <input type="checkbox"/> no se ha proporcionado    |
|                                   | <input type="checkbox"/> no cumple con el estándar |

- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver la hoja separada para más detalles.

**OPINION ESCRITA DE LA  
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. **PCT/US2004/008928**

53

**Casilla No. V. Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

**1. Declaración**

|                                      |                                         |
|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Novedad (N)</b>                   | <b>St: Reivindicaciones 1-36, 41-47</b> |
|                                      | <b>No: Reivindicaciones 37-40</b>       |
| <b>Paso inventivo (IS)</b>           | <b>St: Reivindicaciones 1-36, 41-47</b> |
|                                      | <b>No: Reivindicaciones 37-40</b>       |
| <b>Aplicabilidad industrial (IA)</b> | <b>St: Reivindicaciones 34-47</b>       |
|                                      | <b>No: Reivindicaciones</b>             |

**2. Citaciones y explicaciones**

**ver hoja separada**

54

**Item III**

Los métodos de la presente reivindicación 1 hacen referencia a un número extremadamente grande de posibles compuestos. Se debe encontrar un soporte dentro del significado del Artículo 6 PCT y/o divulgación dentro del significado del Artículo 5 PCT; aunque sólo para una pequeña proporción de los compuestos reivindicados, es decir, aquellos definidos en las reivindicaciones 4,10,14, 23, y 25

No se cree que cualquiera y todo el conjugado de DFMO tenga el efecto de una mejor penetración en la piel que DFMO. Así como el solicitante es consciente, la penetración en la piel de agentes activos es un factor importante en la eficacia de formulaciones aplicadas tópicamente.

En consecuencia, se ha llevado a cabo la búsqueda para aquellas partes de la reivindicación que parecen estar apoyadas y divulgadas, especialmente aquellas partes que relacionan a los métodos que usan dichos compuestos de las fórmulas definidas en las reivindicaciones 4,10, 14, 23 y 25.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1-33 sobre el asunto de si son o no industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones que van a usar un compuesto en el tratamiento médico, sin embargo puede permitir reivindicaciones para un compuesto conocido para el primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Las reivindicaciones 1-33 no están restringidas para métodos cosméticos y por lo tanto relacionan parcialmente el objeto que esta Autoridad considera que está cubierto por las regulaciones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) PCT)

**Item V**

Por lo tanto, la presente solicitud relaciona un método para reducir el crecimiento del cabello en humanos, usando un conjugado de alfa-difluorometilornitina (DFMO) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; el uso de un conjugado de DFMO en la preparación de un medicamento para uso en el efecto del crecimiento del cabello cuando se aplica a humanos; compuestos de las estructuras definidas en las reivindicaciones 35-43; composiciones que incluyen

57

55

**OPINION ESCRITA DE LA  
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL  
(HOJA SEPARADA)**

**Solicitud Internacional No.  
PCT/US2004/008928**

dichos compuestos; uso de dichos compuestos para la preparación de un medicamento tópico para la reducción del crecimiento de cabello en humanos.

Los siguientes documentos se refieren a:

- D1: WO 03/013496 A (GILLETTE CO; SHANDER DOUGLAS (US); AHLUWALIA GURPREET S (US); STYCZYN) 20 de febrero de 2003 (2003-02-20).
- D2: US-A-5-648-394 (BOXALL BRIAN ALFRED ET AL) 15 de julio de 1997 (1997-07-15).
- D3: WO 03/020209 A (WOMEN FIRST HEALTHCARE INC.) 13 de Marzo 2003 (2003-03-13).
- D4: WO 01/68076 A (ILEX ONCOLOGY INC; LEVESON COREY (US); SHAKED ZE EV (US)) 20 de septiembre de 2001 (2001-09-20).
- D5: WO 02/086138 A (BASF AG; STUERMER RAINER (DE) FRIEDRICH THOMAS (DE); ZIMMERMANN NORB) 31 de octubre de 2002 (2002-10-31).
- D6: BE 881 208 A (MERREL TORAUDE & CO) 16 de mayo 1980 (1980- 05-16).

El objeto de la reivindicación 1 no es claro, en cuanto a que el término "conjugado" no es claro *per se*, dado que este término puede ser interpretado en varias formas (Art. 6 PCT). En la descripción, se define más adelante.

D1 y D2 muestran el uso de DFMO al reducir o inhibir el crecimiento del cabello en mamíferos, particularmente en humanos.

D3 revela intermediarios en la producción de DFMO, que incluyen los compuestos de la fórmula 9 en página 2. Estos compuestos anticipan los compuestos de las reivindicaciones 37 y 38 de la presente solicitud. (Art. 33(2) PCT).

D4 revela el DFMO y los derivados en terapia de cáncer. Se nombran los esteres de metilo y etilo (página 9, líneas 11 y 20). Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 37 y 38 no son nuevos.

D6 revela derivados amino ácidos para el tratamiento de psoriasis. Los compuestos de los ejemplos 6 y 23 en particular anticipan el objeto de las reivindicaciones 39 y 40.

Forma PCT/Hoja separada/237 (Hoja 2) (EPO - Enero de 2004)

58

La prioridad ni revela, ni sugiere el uso de los compuestos de la presente solicitud en los métodos presentes. El solicitante ha suministrado pruebas que muestran que para un número de derivados DFMO sustituidos en el grupo 5-amino con un rango limitado de sustituyentes, la penetración en la piel *in vitro* es aumentada. A pesar de lo anteriormente expuesto, esto no puede probar que dichos compuestos tendrían esta ventaja, considerado esto suficiente, salvo que se pruebe algo en contrario, en cuanto a lo que se refiere a la fórmula definida. El objeto de las reivindicaciones 1-36 y 41-47, relacionadas con los compuestos definidos, es por lo tanto reconocido como nuevo e inventivo (Art. 33(2) y 33(3) PCT).

# INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

57

To:

see form PCT/ISA/220

## WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/US2004/008928

International filing date (day/month/year)  
24.03.2004

Priority date (day/month/year)  
26.03.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
A61K7/06, C07C229/36

Applicant  
THE GILLETTE COMPANY

### 1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

### 2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

### 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Donovan-Beermann, T  
Telephone No. +49 89 2399-8213



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2004/008928

58

---

**Box No. I Basis of the opinion**

---

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.  
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material:  
☐ a sequence listing  
☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material:  
☐ in written format  
☐ in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing:  
☐ contained in the international application as filed.  
☐ filed together with the international application in computer readable form.  
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2004/008928

59

---

**Box No. II Priority**

---

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

60

**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and Industrial applicability**

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1 (partially)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-33 (all partially) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

**see separate sheet**

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

☒ the claims, or said claims Nos. 1 (partially) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no International search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1 (partially)

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

63

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2004/008928

61

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(I) with regard to novelty, Inventive step or  
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1. Statement**

|                               |             |             |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-36, 41-47 |
|                               | No: Claims  | 37-40       |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-36, 41-47 |
|                               | No: Claims  | 37-40       |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 34-47       |
|                               | No: Claims  |             |

**2. Citations and explanations**

**see separate sheet**

61

62

**Item III:**

The methods of present claim 1 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed, ie. those defined in claims 4, 10, 14, 23, 24 and 25.

It is not credible that any and every conjugate of DFMO has the effect of better skin penetration than DFMO. As the applicant is aware, skin penetration of active agents is a significant factor in the efficacy of topically applied formulations.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claim which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the methods using said compounds of the formulae as defined in claims 4, 10, 14, 23, 24 and 25.

For the assessment of the present claims 1-33 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 1-33 are not restricted to cosmetic methods and thus relate partially to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

**Item V:**

The present application thus relates to a method of reducing hair growth in a human, using a conjugate of alpha-difluoromethylornithine (DFMO) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; use of a conjugate of DFMO in the preparation of a medicament for use in effecting hair growth when applied to a human; compounds of structures defined in claims 35-43; compositions including the said compounds; use of

63

the said compounds for preparation of a topical medicament for reduction of hair growth in humans.

The following documents are referred to:

- D1: WO 03/013496 A (GILLETTE CO ; SHANDER DOUGLAS (US);  
AHLUWALIA GURPREET S (US); STYCZYN) 20 February 2003 (2003-02-20)
- D2: US-A-5 648 394 (BOXALL BRIAN ALFRED ET AL) 15 July 1997 (1997-07-15)
- D3: WO 03/020209 A (WOMEN FIRST HEALTHCARE INC) 13 March 2003 (2003-03-13)
- D4: WO 01/68076 A (ILEX ONCOLOGY INC ; LEVENSON COREY (US);  
SHAKED ZE EV (US)) 20 September 2001 (2001-09-20)
- D5: WO 02/086138 A (BASF AG ; STUERMER RAINER (DE); FRIEDRICH  
THOMAS (DE); ZIMMERMANN NORB) 31 October 2002 (2002-10-31)
- D6: BE 881 208 A (MERRELL TORAUDE & CO) 16 May 1980 (1980-05-16)

The subject matter of claim 1 is not clear, in that the term "conjugate" is not clear per se, since this term can be interpreted in various ways (Art.6 PCT). In the description, this is further defined.

D1 and D2 show the use of DFMO in reducing or inhibiting hair growth in mammals, particularly humans.

D3 discloses intermediates in the production of DFMO, including the compounds of formula 9 on page 2. These compounds anticipate the compounds of claims 37 and 38 of the present application (Art.33(2) PCT).

D4 discloses DFMO and derivatives in cancer therapy. The methyl and ethyl esters are named (page 9, lines 11 and 20). Thus the subject matter of claims 37 and 38 is not novel.

D6 discloses amino acid derivatives for the treatment of psoriasis. The compounds of examples 6 and 23 in particular anticipate the subject matter of claims 39 and 40.

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/008928

The prior art neither discloses nor suggests the use of the compounds of the present application in the present methods. The applicant has provided tests which show that for a number of DFMO derivatives substituted on the 5-amino group, with a limited range of substituents, that skin penetration *in vitro* is enhanced. Although, as stated above, this cannot prove that all such compounds would have this advantage, this is considered sufficient unless proved otherwise, in as far as the defined formulae are concerned. The subject matter of claims 1-36 and 41-47, regarding the defined compounds, is thus acknowledged as new and inventive (Art.33(2) and 33(3) PCT).

65

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES**  
**PCT**  
**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**  
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)  
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                      |                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Registro de referencia del solicitante o agente</b><br>H -252                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b> Ver Forma PCT/IPEA/416                                                  |                                                          |
| <b>Solicitud internacional No.</b><br>PCT/US2004/008928                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Fecha de registro internacional</b><br>(día/mes/año)<br>24.03.2004                                | <b>Fecha de prioridad</b><br>(día/mes/año)<br>26.03.2003 |
| <b>Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC</b><br>A61K 7/06, C07C29/36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                      |                                                          |
| <b>Solicitante</b><br><b>THE GILLETTE COMPANY y sus col.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                      |                                                          |
| <p>1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.</p> <p>2. Este REPORTE consta de un total de <u>8</u> hojas, incluyendo esta carátula.</p> <p>3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:</p> <p style="margin-left: 20px;">a. <input checked="" type="checkbox"/> (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de <u>1</u> hojas, como sigue:</p> <div style="margin-left: 40px;"> <input type="checkbox"/> hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).<br/> <input checked="" type="checkbox"/> hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. </div> <p style="margin-left: 20px;">b. <input type="checkbox"/> (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) <u>  </u> , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).</p> |                                                                                                      |                                                          |
| <p>4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:</p> <div style="margin-left: 20px;"> <input checked="" type="checkbox"/> Casilla No. I      Bases del reporte<br/> <input type="checkbox"/> Casilla No. II     Prioridad<br/> <input checked="" type="checkbox"/> Casilla No. III    No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial<br/> <input type="checkbox"/> Casilla No. IV     Falta de unidad de invención<br/> <input checked="" type="checkbox"/> Casilla No. V      Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación<br/> <input type="checkbox"/> Casilla No. VI     Ciertos documentos citados<br/> <input type="checkbox"/> Casilla No. VII    Ciertos defectos en la solicitud internacional<br/> <input type="checkbox"/> Casilla No. VIII   Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                      |                                                          |
| <b>Fecha de presentación de la demanda</b><br>12.10.2004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Fecha de terminación de este reporte</b><br>11.05.2005                                            |                                                          |
| <b>Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar</b><br>Oficina de Patentes Europea<br>D-80298 Munich<br>Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d<br>Fax: (+49-89) 2399-4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Funcionario autorizado</b><br><br>Donovan-Beermann, T<br><br><b>Teléfono No.</b> +49 89 2399-8213 |                                                          |

**Casilla No. I Bases del reporte**

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma \_\_\_\_\_, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))  
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)  
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

**Descripción, Páginas**

1-16 como se presentaron originalmente

**Reivindicaciones, No.**

1-47 como se presentaron originalmente

**Dibujos, Hojas**

1-1 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas  
☐ las reivindicaciones, Nos.  
☐ los dibujos, hojas/figuras  
☐ listado de secuencia (*especificar*)  
☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas  
☐ las reivindicaciones, Nos.  
☐ los dibujos, hojas/figuras  
☐ secuencia que enumera (*especificar*):  
☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):

\* Si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

**Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial**

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ las reivindicaciones Nos. 1 (parcialmente)

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1-33 (parcialmente en) se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☒ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. 1 (parcialmente) están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1 (parcialmente)
- ☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
- |                                |                                                  |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|
| la forma escrita               | <input type="checkbox"/> no ha sido suministrada |
|                                | <input type="checkbox"/> no cumple con la norma  |
| la forma legible en computador | <input type="checkbox"/> no ha sido suministrada |
|                                | <input type="checkbox"/> no cumple con la norma  |
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

**Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

**1. Afirmación**

|                                      |                              |                    |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------------|
| <b>Novedad (N)</b>                   | <b>Si : Reivindicaciones</b> | <b>1-36, 41-47</b> |
|                                      | <b>No: Reivindicaciones</b>  | <b>37-40</b>       |
| <b>Nivel Inventivo (IS)</b>          | <b>Si : Reivindicaciones</b> | <b>1-36, 41-47</b> |
|                                      | <b>No: Reivindicaciones</b>  | <b>37-40</b>       |
| <b>Aplicabilidad Industrial (IA)</b> | <b>Si : Reivindicaciones</b> | <b>34-47</b>       |
|                                      | <b>No: Reivindicaciones</b>  |                    |

**2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)**

ver hoja separada

**Item III**

Los métodos de las presentes reivindicaciones 1-3 hacen referencia a un número extremadamente grande de posibles compuestos. Se debe encontrar un soporte dentro del significado del Artículo 6 PCT y/o divulgación dentro del significado del Artículo 5 PCT; aunque sólo para una pequeña proporción de los compuestos reivindicados, es decir, aquellos definidos en las reivindicaciones 4,10,14, 23, y 25

No se cree que cualquiera y todo el conjugado de DFMO tenga el efecto de una mejor penetración en la piel que el DFMO. Así como el solicitante es consciente, la penetración en la piel de agentes activos es un factor importante en la eficacia de formulaciones aplicadas tópicamente.

En consecuencia, se ha llevado a cabo la búsqueda para aquellas partes de la reivindicación que parecen estar apoyadas y divulgadas, especialmente aquellas partes que relacionan a los métodos que usan dichos compuestos de las fórmulas definidas en las reivindicaciones 4,10, 14, 23 y 25.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1-33 sobre el asunto de si son o no industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones que van a usar unos compuestos en tratamiento médico, sin embargo puede permitir reivindicaciones para un compuesto conocido para el primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Las reivindicaciones 1-33 no están restringidas para métodos cosméticos y por lo tanto relacionan parcialmente el objeto considerado por esta Autoridad para que esté cubierto por las regulaciones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) PCT).

**Item V**

Por lo tanto, la presente solicitud relaciona un método para reducir el crecimiento del cabello en humanos, usando un conjugado de alfa-difluorometilornitina (DFMO) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo; uso de un conjugado de DFMO en la preparación de un medicamento para uso en el efecto del crecimiento del cabello cuando se aplica a humanos; compuestos de las estructuras definidas en las reivindicaciones 35-43; composiciones que incluyen dichos compuestos; uso de dichos compuestos para la preparación de un medicamento tópico para la reducción del crecimiento de cabello en humanos.

Los siguientes documentos se refieren a:

- D1: WO 03/013496 A (GILLETTE CO; SHANDER DOUGLAS (US); AHLUWALIA GURPREET S (US); STYCZYN) 20 de Febrero 2003 (2003-02-20).
- D2: US-A-5-648-394 (BOXALL BRIAN ALFRED ET AL) 15 de Julio de 1997 (1997-07-15).
- D3: WO 03/020209 A (WOMEN FIRST HEALTHCARE INC) 13 de Marzo 2003 (2003-03-13).
- D4: WO 01/6876 A (ILEX ONCOLOGY INC; LEVESON COREY (US); SHAKED ZE EV (US)) 20 de Septiembre 2001 (2001-09-20).
- D5: WO 02/086138 A (BASF AG; STUERMER RAINER (DE) FRIEDRICH THOMAS (DE); SIMMERMAN NORB) 31 de Octubre de 2002 (2002-10-31).
- D6: BE 881 208 A (MERREL TORAUDE & CO) 16 de Mayo 1980 (1980- 05-16).

El objeto de la reivindicación 1 no es claro, en cuanto a que el término "conjugado" no es claro *per se*, dado que este término puede ser interpretado en varias formas (Art. 6 PCT). En la descripción, se define más adelante (página 5), pero no parece correlacionar totalmente con la interpretación de un "conjugado" como se usa normalmente en el campo químico.

La fórmula de la reivindicación 39 parece contener algunas inconsistencias que la tornan poco clara. (Art. 6 PCT),  $R_1$  puede ser  $X_1H$ , donde  $X_1$  puede ser N. En este escenario, no hay ni un doble enlace al N, ni suficiente hidrogeno para saturación. La misma observación aplica al caso cuando Y es N; aquí no hay hidrógeno extra en el N para cumplir con los requerimientos de valencia.

Las modificaciones a las reivindicaciones y a la descripción no se consideran admisibles según el Art. 34 (2) (b) PCT en cuanto que estas superan el alcance de la solicitud más allá de la divulgación como se presentó originalmente. Las divulgaciones son admisibles bajo el PCT, si hacen referencia a una divulgación accidental (Guías PCT, Anexo al Capítulo 20, 20.21).

71

El D3 y D4 son pertinentes a la reivindicación 37. El D3 revela compuestos en donde R<sup>4</sup> es alcoxi, y D4 revela metil y esteres de etil de DFMO. El solicitante ha divulgado compuestos en la reivindicación 37, en donde X es O, R<sub>2</sub> es C<sub>1-30</sub>. Esta renuncia tiene un alcance diferente a las revelaciones accidentales de la prioridad, y por lo tanto no son admisibles.

D1 y D2 muestran el uso del DFMO al reducir o inhibir el crecimiento del cabello en mamíferos, particularmente en humanos.

El D3 revela intermediarios en la producción de DFMO, que incluyen los compuestos de la fórmula 9 en página 2. En la fórmula 9, R<sup>4</sup> puede ser alcoxi. Estos compuestos anticipan los compuestos de las reivindicaciones 37 y 38 de la presente solicitud. (Art. 33(2) PCT).

El D4 revela el DFMO y los derivados en terapia de cáncer. Se nombran los esteres de metil y etil (página 9, líneas 11 y 20). Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 37 y 38 no son nuevos.

El D6 revela derivados de amino ácidos para el tratamiento de psoriasis. El IPEA (Autoridad de Examen Preliminar Internacional) no ve porque el compuesto del ejemplo 6 no anticipa el objeto de la reivindicación 39. Este compuesto es un ácido (valerico) pentanoico sustituido, el cual es exactamente lo que DFMO es (ver ejemplo. Listado CN total del DFMO en Resúmenes Químicos Archivo Registro, bajo el RN 70052-12-9; copia anexa).

En cualquier caso, la fórmula de la reivindicación 39 parece contener algunas inconsistencias que la hacen poco clara (Art. 6 PCT, ver más adelante).

El compuesto del ejemplo 23 contiene un grupo bencilo, tal como lo señala el solicitante. El IPEA interpretó la reivindicación 39 conforme a la descripción de la presente solicitud en la página 5, líneas 15-21, donde se explica que "alquil" puede ser un alquil sustituido. El bencilo es un grupo metil sustituido.

Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 39 y 40 no es novedoso (Art. 33(2) PCT).

7A

72

La prioridad ni revela, ni sugiere el uso de los compuestos de la presente solicitud en los métodos presentes. El solicitante ha suministrado pruebas que muestran que para un número de derivados DFMO sustituidos en el grupo 5-amino con un rango limitado de sustituyentes, la penetración en la piel *in vitro* es aumentada. A pesar de lo anteriormente expuesto, esto no puede probar que dichos compuestos tendrían esta ventaja, considerado esto suficiente, salvo que se pruebe algo en contrario, en cuanto a lo que se refiere a la fórmula definida. El objeto de las reivindicaciones 1-36 y 41-47, relacionadas con los compuestos definidos, es por lo tanto reconocido como nuevo e inventivo (Art. 33(2) y 33(3) PCT).

75

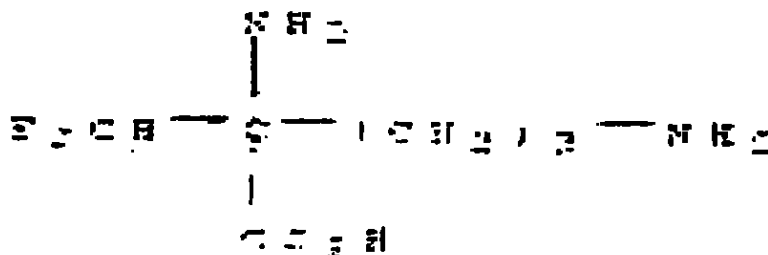
2/19 - (C) REGISTRO ARCHIVO  
 RN - 70062-12-9 REGISTRO  
 ED - Ingresado STN: 16 de Noviembre 1984  
 CN - Omitina, 2-(difluorometil)- (9CI) (CA NOMBRE INDEX)

OTROS NOMBRES

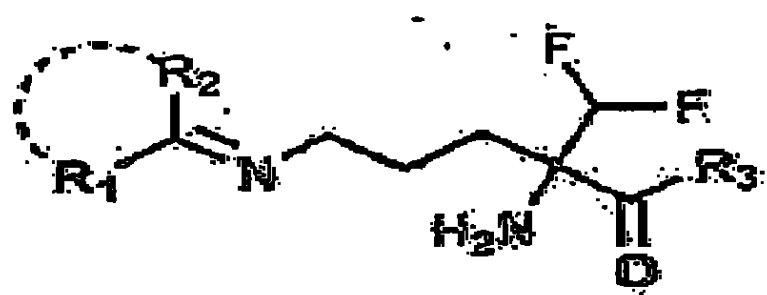
CN - alfa, delta, -Diamino-, alfa - (difluorometil) ácido valérico  
 CN - alfa, - (difluorometil)-DL-omitina  
 CN - alfa, - (difluorometil) omitina  
 CN - 2- (difluorometil)-DL-omitina  
 CN - 2-(difluorometil) omitina  
 CN - DFMO  
 CM - DFMO (regulador crecimiento)  
 CN - DL.- alfa.- (difluorometil) omitina  
 CN - DL-2 (Difluorometil) omitina  
 CN - Eflomitina  
 CN - Elfomitina  
 CN - MDL 71782  
 CN - MDL 71782 A  
 CN - Omidil  
 CN - RFI 71782  
 CN - RMI 71782  
 FS - 3D CONCORD  
 DR - 67037-37-0  
 MF - C6 H12 F2 N2 O2  
 CI - COM

LC - Archivos STN. ADISINSIGHT, ADISNEWS, AGRICOLA, ANABSTR, BEILSTEIN \* BIOBUSINESS, BIOSIS, BIOTECHNO, CA, CABA, CANCERLIT, CAPLUS, CASREACT, CBNB, CHEMCATS, CIN, CSCHM, DDFU, DIOGENES, DRUGU, EMBASE, IMSDRUGNEWS, IMSPATENTS, IMSRESEARCH, IPA, MEDLINE, MRCK\*, NIOSHTIC, PHAR, PROMT, PROUSDDR, PS, RTECS\* SYNTHLINE, TOXCENTER, USAN, USPAT2, USFATFULL, VETU

[\* El archivo contiene datos de propiedad de búsqueda numérica  
 Otras fuentes: WHO



\*\* PROPIEDAD DE DATOS DISPONIBLE EN EL 'PROP FORMATO \*\*  
 1239 REFERENCIAS EN EL ARCHIVO CA (1907 A LA FECHA)  
 13 REFERENCIAS DE DERIVADOS NO - ESPECIFICOS EN EL ARCHIVO CA  
 1240 REFERENCIAS EN EL ARCHIVO CAPLUS (1907 A LA FECHA)

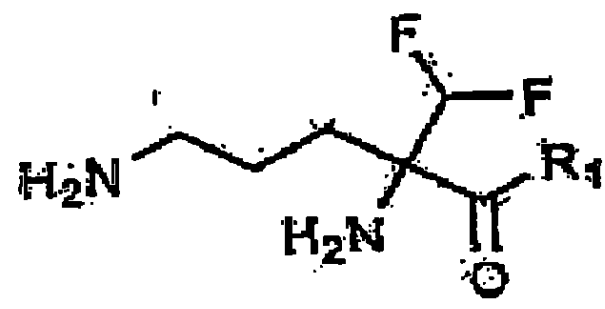


en donde  $R_3$  es  $XR_4$ ; X es O, N, o S; y cada de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$ , independientemente es H,  $C_{1-30}$  alquil o  $C_{2-30}$  aril;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

36. El compuesto de la reivindicación 35, en donde  $R_3$  es OH

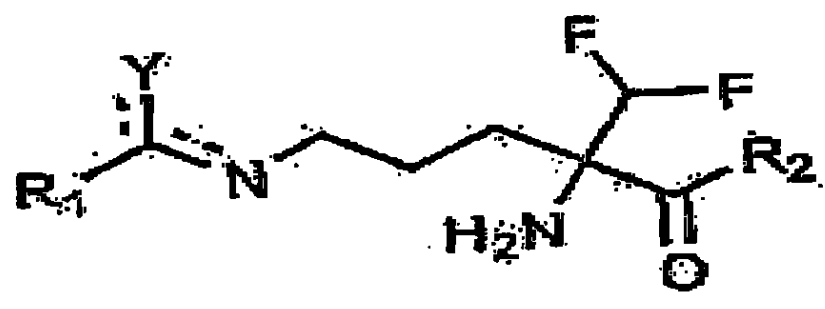
37. Un compuesto que tiene la estructura



en donde  $R_1$  es  $XR_2$ ; X es O, N, o S; y  $R_2$  es H,  $C_{1-30}$  alquil o  $C_{2-30}$  aril; excepto que, cuando X es O,  $R_2$  no es H o  $C_{1-30}$  alquil;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. El compuesto de la reivindicación 37, en donde X es O

39. Un compuesto que tiene la estructura



en donde  $R_1$  es H,  $X_1$  H,  $X_1$ ,  $R_3$  o  $R_3$ ;  $R_2$  es  $X_2$ H o  $X_2R_4$ ; cada uno de Y,  $X_1$  y  $X_2$  es independientemente O, N, o S; y cada de  $R_3$  y  $R_4$  es independientemente,  $C_{1-30}$  alquil o  $C_{2-30}$  aril;  
o una sal aceptable farmacéuticamente.

40. El compuesto de la reivindicación 39, en donde  $R_2$  es OH

41. Un compuesto que tenga la estructura

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

JOHN, Richards  
Ladas & Parry  
26 West 61st Street  
New York, NY 10023  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

MAY 16 2005

L & P LLP

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing  
(day/month/year)

11.05.2005

Applicant's or agent's file reference  
H-252

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/US2004/008928

International filing date (day/month/year)  
24.03.2004

Priority date (day/month/year)  
26.03.2003

Applicant

THE GILLETTE COMPANY et al.

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

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

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

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

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

|                                 |                 |
|---------------------------------|-----------------|
| ENTRÉES BY<br>CENTRAL<br>ACTION | ENTRY FILE TERM |
| R 90389                         | 6-11-05         |

Name and mailing address of the international  
preliminary examining authority:



European Patent Office  
D-80286 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d  
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Hick, N

Tel. +49 89 2399-7736



Enter 16

78

## PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY  
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                          |                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>H-252                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | FOR FURTHER ACTION<br>See Form PCT/PEA/416                                                                                                                               |                                              |
| International application No.<br>PCT/US2004/008928                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | International filing date (day/month/year)<br>24.03.2004                                                                                                                 | Priority date (day/month/year)<br>26.03.2003 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>A61K7/06, C07C229/36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                          |                                              |
| Applicant<br>THE GILLETTE COMPANY et al.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                          |                                              |
| <p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> sent to the applicant and to the International Bureau a total of 1 sheets, as follows:</p> <p><input type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions).</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</p> |                                                                                                                                                                          |                                              |
| <p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the opinion</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                          |                                              |
| Date of submission of the demand<br><br>12.10.2004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Date of completion of this report<br><br>11.05.2005                                                                                                                      |                                              |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br><br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523666 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4485                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Authorized Officer<br><br>Donovan-Beermann, T<br>Telephone No. +49 89 2399-8213<br> |                                              |

# INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.  
PCT/US2004/008928

## Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
  - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
    - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
    - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
    - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements\* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

### Description, Pages

1-16 as originally filed

### Claims, Numbers

1-47 as originally filed

### Drawings, Sheets

1/1 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
  - ☐ the description, pages
  - ☐ the claims, Nos.
  - ☐ the drawings, sheets/figs
  - ☐ the sequence listing *(specify)*:
  - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
  - ☐ the description, pages
  - ☐ the claims, Nos.
  - ☐ the drawings, sheets/figs
  - ☐ the sequence listing *(specify)*:
  - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

\* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/US2004/008928

**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1 (partially)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-33 (all partially) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

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

☒ the claims, or said claims Nos. 1 (partially) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1 (partially)

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/US2004/008928

71

**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1. Statement**

|                               |             |             |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-36, 41-47 |
|                               | No: Claims  | 37-40       |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-36, 41-47 |
|                               | No: Claims  | 37-40       |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 34-47       |
|                               | No: Claims  |             |

**2. Citations and explanations (Rule 70.7):**

**see separate sheet**

**Item III:**

The methods of present claims 1-3 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed, ie. those defined in claims 4, 10, 14, 23, 24 and 25.

It is not credible that any and every conjugate of DFMO has the effect of better skin penetration than DFMO. As the applicant is aware, skin penetration of active agents is a significant factor in the efficacy of topically applied formulations.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claim which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the methods using said compounds of the formulae as defined in claims 4, 10, 14, 23, 24 and 25.

For the assessment of the present claims 1-33 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 1-33 are not restricted to cosmetic methods and thus relate partially to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

**Item V:**

The present application thus relates to a method of reducing hair growth in a human, using a conjugate of alpha-difluoromethylornithine (DFMO) or a pharmaceutically acceptable salt

thereof; use of a conjugate of DFMO in the preparation of a medicament for use in effecting hair growth when applied to a human; compounds of structures defined in claims 35-43; compositions including the said compounds; use of the said compounds for preparation of a topical medicament for reduction of hair growth in humans.

The following documents are referred to:

- D1: WO 03/013496 A (GILLETTE CO ; SHANDER DOUGLAS (US); AHLUWALIA GURPREET S (US); STYCZYN) 20 February 2003 (2003-02-20)
- D2: US-A-5 648 394 (BOXALL BRIAN ALFRED ET AL) 15 July 1997 (1997-07-15)
- D3: WO 03/020209 A (WOMEN FIRST HEALTHCARE INC) 13 March 2003 (2003-03-13)
- D4: WO 01/68076 A (ILEX ONCOLOGY INC ; LEVENSON COREY (US); SHAKED ZE EV (US)) 20 September 2001 (2001-09-20)
- D5: WO 02/086138 A (BASF AG ; STUERMER RAINER (DE); FRIEDRICH THOMAS (DE); ZIMMERMANN NORB) 31 October 2002 (2002-10-31)
- D6: BE 881 208 A (MERRELL TORAUDE & CO) 16 May 1980 (1980-05-16)

The subject matter of claim 1 is not clear, in that the term "conjugate" is not clear per se, since this term can be interpreted in various ways (Art.6 PCT). In the description, this is further defined (page 5), but does not appear to wholly correlate with the interpretation of a "conjugate" as normally used in the chemical field.

The formula of claim 39 appears to contain some inconsistencies which render it unclear (Art.6 PCT). R<sub>1</sub> may be X<sub>1</sub>H where X<sub>1</sub> may be N. In this scenario, there is neither a double bond to the N, nor sufficient hydrogen for saturation. The same remark applies to the case when Y is N: here there is no extra hydrogen on the N, to fulfil the valency requirements.

The amendments to the claims and description are not considered allowable according to Art.34(2)(b) PCT in that they extend the scope of the application beyond that of the disclosure as originally filed. Disclaimers are allowable under the PCT, if relating to accidental disclosure (PCT Guidelines, Annex to Chapter 20, 20.21).

42

D3 and D4 are relevant to claim 37. D3 discloses compounds wherein R<sup>4</sup> is alkoxy, and D4 discloses methyl and ethyl esters of DFMO. The applicant has disclaimed compounds in claim 37 wherein when X is O, R<sub>2</sub> is C<sub>1-30</sub>. This disclaimer is a different scope to the accidental disclosures of the prior art, and is thus not allowable.

D1 and D2 show the use of DFMO in reducing or inhibiting hair growth in mammals, particularly humans.

D3 discloses intermediates in the production of DFMO, including the compounds of formula 9 on page 2. In formula 9, R<sup>4</sup> may be alkoxy. These compounds anticipate the compounds of claims 37 and 38 of the present application (Art.33(2) PCT).

D4 discloses DFMO and derivatives in cancer therapy. The methyl and ethyl esters are named (page 9, lines 11 and 20). Thus the subject matter of claims 37 and 38 is not novel.

D6 discloses amino acid derivatives for the treatment of psoriasis. The IPEA (International Preliminary Examining Authority) does not see why the compound of example 6 does not anticipate the subject matter of claim 39. This compound is a substituted pentanoic (valeric) acid, which is exactly what DFMO is (see eg. full CN listing for DFMO in Chemical Abstracts Registry File, under RN 70052-12-9; copy attached).

In any case, the formula of claim 39 appears to contain some inconsistencies which render it unclear (Art.6 PCT; see above).

The compound of example 23 contains a benzyl group, as the applicant points out. The IPEA has interpreted claim 39 as according to the description of the present application on page 5, lines 15-21, where it is explained that "alkyl" may be substituted alkyl. Benzyl is a substituted methyl group.

Thus the subject matter of claims 39 and 40 is not novel (Art.33(2) PCT).

The prior art neither discloses nor suggests the use of the compounds of the present

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY  
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/008928

application in the present methods. The applicant has provided tests which show that for a number of DFMO derivatives substituted on the 5-amino group, with a limited range of substituents, that skin penetration *in vitro* is enhanced. Although, as stated above, this cannot prove that all such compounds would have this advantage, this is considered sufficient unless proved otherwise, in as far as the defined formulae are concerned. The subject matter of claims 1-36 and 41-47, regarding the defined compounds, is thus acknowledged as new and inventive (Art.33(2) and 33(3) PCT).

## 2/19 - (C) FILE REGISTRY

RN - 70052-12-9 REGISTRY

ED - Entered STN: 16 Nov 1984

CN - Ornithine, 2-(difluoromethyl)- (9CI) (CA INDEX NAME)

## OTHER NAMES:

CN - .alpha.,.delta.-Diamino-.alpha.-(difluoromethyl)valeric acid

CN - .alpha.-(Difluoromethyl)-DL-ornithine

CN - .alpha.-(Difluoromethyl)ornithine

CN - 2-(Difluoromethyl)-DL-ornithine

CN - 2-(Difluoromethyl)ornithine

CN - DFMO

CN - DFMO (growth regulator)

CN - DL-.alpha.-(Difluoromethyl)ornithine

CN - DL-2-(Difluoromethyl)ornithine

CN - Eflornithine

CN - Elformithine

CN - MDL 71782

CN - MDL 71782A

CN - Ornidyl

CN - RFI 71782

CN - RMI 71782

FS - 3D CONCORD

DR - 67037-37-0

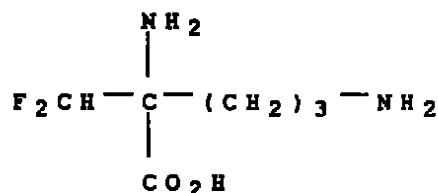
MF - C6 H12 F2 N2 O2

CI - COM

LC - STN Files: ADISINSIGHT, ADISNEWS, AGRICOLA, ANABSTR, BEILSTEIN\*,  
 BIOBUSINESS, BIOSIS, BIOTECHNO, CA, CABA, CANCERLIT, CAPLUS, CASREACT,  
 CENS, CHEMCATS, CIN, CSCHM, DDFU, DIOGENES, DRUGU, EMBASE, IMSDRUGNEWS,  
 IMSPATENTS, IMSRESEARCH, IPA, MEDLINE, MRCK\*, NIOSHTIC, PHAR, PROMT,  
 PROUSDR, PS, REECS\*, SYNTHLINE, TOXCENTER, USAN, USPAT2, USPATFULL,  
 VEFU

(\*File contains numerically searchable property data)

Other Sources: WHO



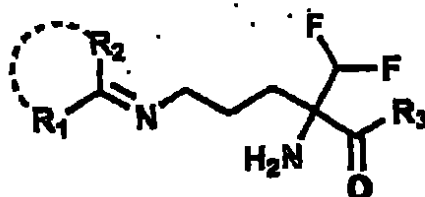
\*\*PROPERTY DATA AVAILABLE IN THE 'PROP' FORMAT\*\*

1239 REFERENCES IN FILE CA (1907 TO DATE)

13 REFERENCES TO NON-SPECIFIC DERIVATIVES IN FILE CA

1240 REFERENCES IN FILE CAPLUS (1907 TO DATE)

-24-

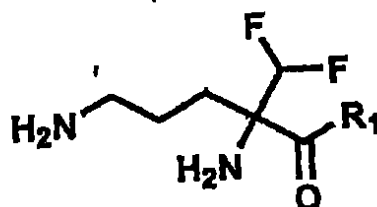


wherein  $R_3$  is  $XR_4$ ;  $X$  is O, N, or S; and each of  $R_1$ ,  $R_2$ , and  $R_4$ , independently, is H,  $C_{1-30}$  alkyl or  $C_{2-30}$  aryl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

36. The compound of claim 35, wherein  $R_3$  is OH.

37. A compound having the structure

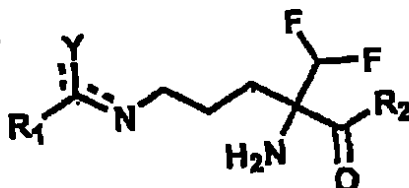


wherein  $R_1$  is  $XR_2$ ;  $X$  is O, N, or S; and  $R_2$  is H,  $C_{1-30}$  alkyl or  $C_{2-30}$  aryl; except that, when  $X$  is O,  $R_2$  is not H or  $C_{1-30}$  alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

38. The compound of claim 37, wherein  $X$  is O.

39. A compound having the structure



wherein  $R_1$  is H,  $X_1H$ ,  $X_1R_3$ , or  $R_3$ ;  $R_2$  is  $X_2H$  or  $X_2R_4$ ; each of  $Y$ ,  $X_1$ , and  $X_2$  is, independently, O, N, or S; and each of  $R_3$  and  $R_4$  is, independently,  $C_{1-30}$  alkyl or  $C_{2-30}$  aryl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

40. The compound of claim 39, wherein  $R_2$  is OH.

41. A compound having the structure

## **ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES**

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**REDUCCION DEL CRECIMIENTO DEL VELLO****RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

Composiciones que incluyen un conjugado de -difluorometilornitina pueden aplicarse tópicamente para reducir el crecimiento del vello.

### Antecedentes

La invención se refiere a la reducción del crecimiento del vello en mamíferos, particularmente con propósitos cosméticos.

Una función principal del cabello de los mamíferos consiste en proporcionar protección ambiental. Sin embargo, dicha función se ha perdido ampliamente en los seres humanos, en quienes el vello se mantiene o se quita de diversas partes del cuerpo esencialmente por razones cosméticas. Por ejemplo, generalmente se prefiere tener pelo en el cuero cabelludo pero no en el rostro.

Se han empleado diversos procedimientos con el propósito de quitar el vello no deseado, que incluyen la afeitada, electrólisis, cremas o lociones depilatorias, parafinación, depilación y antiandrógenos terapéuticos. Estos procedimientos convencionales poseen, generalmente, inconvenientes asociados a los mismos. La afeitada, por ejemplo, puede originar tajos y cortes y puede dejar una percepción de un aumento en el índice del rebrote del vello. La afeitada también puede dejar una barbilla indeseable. La electrólisis, por otra parte, puede mantener el área tratada libre de vello durante períodos de tiempo prolongados, pero puede resultar costosa, dolorosa y algunas veces deja cicatrices. Las cremas depilatorias, si bien son muy eficaces, típicamente no se recomiendan para uso frecuente debido a su elevado potencial de irritación. La parafinación y la depilación pueden causar dolor, malestar y una escasa remoción del vello corto. Finalmente, los antiandrógenos, que se han utilizado para tratar el hirsutismo femenino, pueden generar efectos colaterales no deseados.

Previamente se ha revelado que la tasa y el carácter del crecimiento del vello pueden alterarse mediante la aplicación de inhibidores dérmicos de ciertas enzimas. Estos inhibidores incluyen inhibidores de 5-alfa reductasa, ornitina decarboxilasa, S-adenosilmetionina decarboxilasa, gamma-glutamyl transpeptidasa y transglutaminasa. Ver, por ejemplo, Breuer y otros., Patente Estadounidense 4.885.289; Shander, Patente Estadounidense 4.720.489; Ahluwalia, Patente Estadounidense 5.095.007; Ahluwalia y otros., Patente Estadounidense 5.096.911 y Shander y otros., Patente Estadounidense 5.132.293.

La alfa-difluorometilornitina (DFMO) es un inhibidor irreversible de la ornitina decarboxilasa (ODC). Una preparación dermatológica que contiene DFMO (comercializada bajo la marca Vaniqa® ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) para el tratamiento del crecimiento del vello facial no deseado en las mujeres. Su administración tópica en un vehículo a base de crema ha demostrado reducir el índice de crecimiento del vello facial en las mujeres. La crema facial Vaniqa® incluye una mezcla racémica de los enantiómeros "D-" y "L-" de DFMO (es decir, D, L-DFMO) en la forma de monoclóhidrato en una concentración de 13.9% en peso activo (15%, como monoclóhidrato monohidrato). El régimen de tratamiento recomendado para Vaniqa® es de dos veces por día. El vehículo a base de crema en Vaniqa® se menciona en el Ejemplo 1 de la Patente Estadounidense 5.648.394. El vehículo base descrito en ese ejemplo comprende gliceril estearato (4.24% en peso), PEG-100 estearato (4.09%), alcohol cetárico (3.05 % en peso), cetareth-20 (2.50% en peso), aceite mineral (2.22% en peso), alcohol estearílico (1.67% en peso), dimeticona

(0.56% en peso) y agua (80.84% en peso) con suficiente hidróxido de sodio para llevar el pH a aproximadamente 3.5. Más en general, la patente revela el uso de combinaciones de estos componentes, posiblemente con más ácido clórico y reemplazando el hidróxido de sodio por otra base fuerte. Tales vehículos pueden contener tales componentes en las siguientes cantidades 2.8-4.8% en peso de gliceril estearato, 2.7-4.7% en peso de PEG-100 estearato, 1.9-3.3 % en peso de alcohol cetárico, 1.6-2.7% en peso de cetearth-20, aceite mineral, 1.0-2.0% en peso de alcohol estearílico, 0.3-1.0% en peso de dimeticona y 78-87% en peso de agua.

Por lo general, toma alrededor de ocho semanas de tratamiento continuo antes de que la eficacia de la inhibición del crecimiento del vello de Vaniqua® crema se tome evidente. La crema Vaniqua® ha demostrado disminuir el crecimiento del vello en un promedio del 47%. En un estudio, se observaron éxitos clínicos en un 35% de las mujeres tratadas con Vaniqua®. Estas mujeres exhibieron una marcada mejora o una completa depuración de su condición tal como lo juzgaron los profesionales médicos al registrar una disminución en la visibilidad del vello facial y una disminución en el oscurecimiento dérmico causado por el vello. Otro 35% de las mujeres sometidas a la prueba experimentaron alguna mejoría en su condición. Sin embargo, hubo algunas mujeres que exhibieron escasa o ninguna respuesta al tratamiento.

En consecuencia, si bien la crema Vaniqua® es un producto eficaz, podría ser aún más eficaz si pudiera inhibir el crecimiento del vello más rápido (es decir, antes de las ocho semanas) y/o exhibir un mayor Índice de éxito clínico (es decir, eficacia exhibida en un mayor porcentaje de usuarios).

El estrato córneo opera como una barrera al ingreso de patógenos y toxinas y la salida de fluidos fisiológicos. Las envolturas celulares en el estrato córneo están compuestas fundamentalmente por lípidos polares, como las ceramidas, esteroides y ácidos grasos mientras que el citoplasma de las células del estrato córneo permanece polar y acuoso. La pobre penetración transdérmica de algunas drogas, hasta el momento, ha frustrado los intentos por liberar dosis clínicamente significativas por vía tópica.

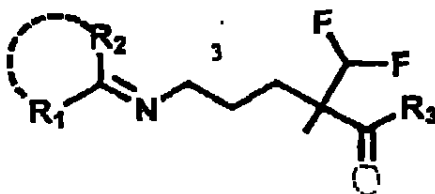
Las moléculas que son idénticas unas con otras en la fórmula estructural química y aún no se pueden superponer entre ellas son los enantiómeros. En términos de sus propiedades fisicoquímicas los enantiómeros difieren solamente en su capacidad para rotar el plano de luz polarizada en un plano y esta propiedad se utiliza con frecuencia en su designación. Los enantiómeros que rotan luz polarizada en un plano a la derecha se denominan dextrorrotatorios, indicados por una  $\alpha(+)$ - o d- o D- antes del nombre del compuesto; los que rotan luz a la izquierda se denominan levógiros indicados por  $\alpha(-)$ - o el prefijo l- o L-. Una mezcla racémica está indicada tanto por  $(+)$ - o el prefijo d,l- o D,L-. Mediante otra convención (o nomenclatura), se puede utilizar R,S o la regla de secuencia para diferenciar los enantiómeros en base a su configuración absoluta. Utilizando este sistema L-DFMO corresponde a R-DFMO y D-DFMO corresponde a S-DFMO. Los enantiómeros son fisicoquímicamente similares en cuanto a que tienen similares puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad relativa y reactividad química en un medio ambiente aquiral. Un racemato es un compuesto de cantidades molares iguales de dos especies enantioméricas, generalmente referidas como la forma DL. Los enantiómeros individuales de las moléculas quirales pueden

poseer diferentes perfiles farmacológicos, es decir, diferencias en cuanto a la farmacocinética, toxicidad, eficacia, etc.

### Resumen

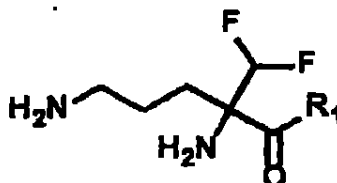
La presente invención provee un método (típicamente un método cosmético) para reducir el crecimiento del vello (por ejemplo, el crecimiento del vello estimulado por andrógenos). El método en general incluye aplicar a la piel, en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello, una composición dermatológicamente aceptable que incluye un conjugado de DMFO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferentemente, el conjugado es más lipofílico que DFMO y como resultado de ello penetra mejor en la piel que DFMO. En realizaciones preferidas, el conjugado se cliva (por ejemplo, enzimáticamente o hidrolíticamente) o se disocia luego y/o durante la penetración de la piel para proveer DMFO. El clivaje puede o no ser estereoespecífico. Cuando el clivaje es estereoespecífico, preferentemente favorece la formación de L-DMFO sobre D-DFMO. En algunas realizaciones, aún cuando el conjugado no se convierta en DFMO luego y/o durante la penetración de la piel, el conjugado propiamente dicho, o el producto de la conversión del conjugado luego de la aplicación a la piel, actúa para reducir el crecimiento del vello. Los conjugados preferidos incluyen bases Schiff, ésteres, carbamatos, carbamidas, y ésteres de DFMO.

Un tipo preferido de conjugado es una base Schiff de DFMO que posee la siguiente estructura:



en la cual,  $R_3$  es  $XR_4$ ;  $X$  es O, N o S; y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  son respectivamente y en forma independiente H, alquilo  $C_{1-30}$  o arilo  $C_{2-30}$ .  $R_1$  y  $R_2$  juntos pueden ser parte de una estructura cíclica; ello se representa en la estructura anterior mediante la línea de puntos entre  $R_1$  y  $R_2$ . En algunas realizaciones,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$ , independientemente, son alquilo  $C_{4-20}$  o arilo  $C_{5-20}$ . En algunas realizaciones preferidas,  $R_3$  es OH. La composición preferentemente incluye un vehículo no acuoso. La base Schiff preferentemente se disocia al alcanzar un entorno acuoso en la piel.

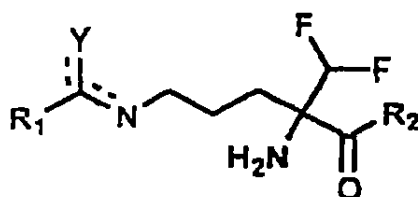
Otro tipo preferido de conjugado posee la siguiente estructura:



en la cual  $R_1$  es  $XR_2$ ;  $X$  es O, N, o S; y  $R_2$  es H, alquilo  $C_{1-30}$ , o arilo  $C_{2-30}$ ; con la salvedad que, cuando  $X$  es O,  $R_2$  no es H. En algunas realizaciones preferidas,  $X$  es O y el compuesto es un éster de DFMO.

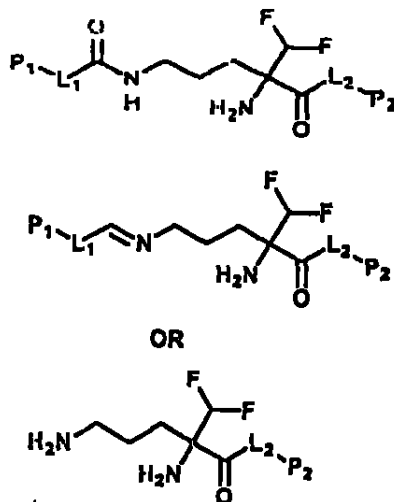
Otro tipo preferido de conjugado posee la siguiente estructura:

. 7 .



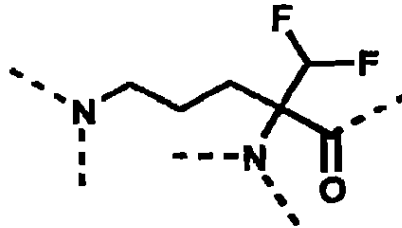
en la cual  $R_1$  es H,  $X_1H$ ,  $X_1R_3$ , o  $R_3$ ,  $R_2$  es  $X_2H$  o  $X_2R_4$ ; Y,  $X_1$  y  $X_2$  respectivamente, y en forma independiente, son O, N, o S; en tanto  $R_3$  y  $R_4$ , respectivamente y en forma independiente son alquilo  $C_{1-30}$  o arilo  $C_{2-30}$ . En algunas realizaciones preferidas Y es O y  $R_1$  es  $R_3$ .

Otro tipo preferido de conjugado posee una de las siguientes estructuras:



en la cual  $P_1$  y  $P_2$  son respectivamente y en forma independiente un polímero natural o sintético; y  $L_1$  y  $L_2$  son respectivamente y en forma independiente  $(CH_2)_n$ , donde  $n$  oscila entre 0 y 40, o  $(CH_2CH_2X)_m$ , donde  $m$  oscila entre 0 y 100 y X es O, N, o S. En algunas realizaciones, el polímero es seleccionado del grupo integrado por celulosas, quitosanos, ciclodextranos, mananos, polilisinas, ácidos poli aspárticos, ácidos poliglutámicos, poliserinas, poliestirenos, polivinilos, poliuretanos, polietilenglicoles, acrilatos, acrilamidas, y proteínas

El término "conjugado" de DFMO, conforme se lo entiende en la presente, se refiere a cualquier compuesto que incluya la estructura de la molécula de DFMO, específicamente:



El término "alquilo" conforme a la presente, incluye grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada, acíclicos o cíclicos (por ejemplo, mono, bi o tricíclicos), e insustituídos o sustituidos (por ejemplo, alcoholes, alcanotioles, alquilaminas, y alquilhaluros). La cadena de carbono en el grupo alquilo puede incluir uno o más heteroátomos. Asimismo, el término "arilo", conforme a la presente, incluye grupos arilo insustituídos o sustituidos (por ejemplo, con alquilo o halógeno) y puede incluir uno o más heteroátomos.

La presente invención además provee conjugados de DFMO o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también se refiere a composiciones tópicas que comprenden un vehículo dermatológica o cosméticamente aceptable y un conjugado de DFMO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición puede incluir, por ejemplo, aproximadamente entre 0.1 y 20%, y preferentemente aproximadamente entre 5 y 15% del conjugado en peso.

Otras características y ventajas de la presente invención resultarán aparentes a partir de la descripción detallada y de las reivindicaciones.

**Breve Descripción de la Figura**

La Figura es una curva del porcentaje de penetración en la piel de la dosis aplicada (eje "y") versus tiempo en horas (eje "x").

**Descripción Detallada**

La composición preferida incluye un conjugado de DFMO en un vehículo cosmética y/o dermatológicamente aceptable. Cuando el conjugado es una base Schiff, el vehículo preferentemente no es acuoso. En general la composición puede ser un sólido, semisólido, una crema o líquido. La composición puede ser, por ejemplo, un producto cosmético o dermatológico en la forma de, por ejemplo, pomada, loción, espuma, crema, gel o solución. La composición puede también adoptar la forma de una preparación para afeitarse o una loción para después de afeitarse. El mismo vehículo puede ser inerte o puede ejercer beneficios cosméticos, fisiológicos y/o farmacéuticos.

La composición puede incluir uno o más tipos de agentes de reducción del crecimiento del vello, tales como los descritos en la Patente Estadounidense 5.364.885 o en la Patente Estadounidense 5.652.273. La composición puede incluir, por ejemplo, DFMO no conjugado. Además, la entidad usada para formar el conjugado con DFMO puede en si misma tener propiedades de reducción del crecimiento del vello.

La concentración del conjugado en la composición puede variar ampliamente, preferentemente entre 0,1% a 30% en peso; la reducción del crecimiento del vello aumenta a medida que aumenta la cantidad de conjugado aplicada por área unitaria de piel. La máxima cantidad efectivamente aplicada sólo está limitada por la tasa a la cual el conjugado penetra en la piel. Las

cantidades eficaces pueden variar, por ejemplo, de 10 a 3000 microgramos o más por centímetro cuadrado de piel.

Los vehículos se pueden formular con emolientes líquidos o sólidos, solventes, espesantes, humectantes y/o polvos. Los emolientes incluyen, por ejemplo, alcohol estearílico, aceite de visón, alcohol cetílico, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, polietilenglicol, aceite de oliva, gelatina de petróleo, ácido palmítico, ácido oleico y miristato de miristilo. Los solventes incluyen, por ejemplo, agua (salvo cuando el conjugado es una base Schiff), alcohol etílico, isopropanol, acetona, dietilenglicol, etilenglicol, dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

Los conjugados pueden ser sintetizados de acuerdo a procedimientos generales conocidos. Por ejemplo, cuando el conjugado es una base Schiff, éster, carbaamato, carbamida o amida de DFMO, las siguientes rutas sintéticas pueden ser empleadas en orden a sintetizar el conjugado.



### Tabla 1

|          | Aldehídos        | Cetonas             | Ácidos                     | Alcoholes        |
|----------|------------------|---------------------|----------------------------|------------------|
| Aldílico | Alcanal C1-40    | Alcanona C1-40      | Acido alcanóico C1-40      | Alcanol C1-40    |
|          | Isoalcanal C3-40 | Isoalcanona C3-40   | Acido isoalcanóico C3-40   | Isoalcanol C3-40 |
|          | Alquenal C1-40   | Alquenona C1-40     | Acido alquenoico C1-40     | Alquenol C1-40   |
|          | Lauraldehído     | Acetona             | Acido gamma linolénico     | Citronelol       |
|          | Crotonaldehído   | Metil etil cetona   | Acido mirístico            | Metanol          |
|          | Aldehído capríco | Estearona           | Acido oleico               | Butanol          |
|          | Decil aldehído   | Metiln-butil cetona | n-(n-octanoil)-L-leucinato | Geraniol         |

|           |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | Isovaleraldehído<br>Aldehído undecilénico<br>Aldehído caproico                                                                                                                                                            | Palmil cetona<br>Araquidonil trifluorometil cetona                                                                           | s-metilglutamina<br>Ácido 2,3-diaminopropiónico<br>1-canavanina                                                                                                                                                                                                     | Ácido d-pantoténico<br>Hexilen glicol<br>Farnesol                                                                                                                                                      |
| Cíclico   | Perillaldehído<br>Furaldehído<br>Retinaldehído<br>2,4-dimetil-3-ciclohexeno carboxaldehído                                                                                                                                | Alcanfor<br>Carvona<br>2-heptilciclopentanona<br>isopentilciclohexanona<br><br>Espranolactona<br>Progesterona<br>Ciproterona | Ácido cólico<br>Ácido ursodesoxicólico<br>Ácido fúldico<br>Ácido (S)-(-)-2-pirrolidona-5-carboxílico<br>Ácido oleanólico<br>Ácido clorogénico<br>L-mimosina<br>Ácido betulínico<br>Ácido simvastatínico<br>Carbenoxolona<br>Ácido 3-oxo-4-androsten-17β-carboxílico | Mentol<br>Borneol<br>Retinol<br>Triamcinolona acetonida<br>Prednisolona<br>Dexametasona<br>Colesterol<br>17-α-testosterona fluocinolona<br>17-α-alitesterona<br>17-α-propiltesterona alcohol perillíco |
| Aromático | Anisalaldehído<br>2-(fenilmetilén) heptanal<br><br>4-l-bulil benzaldehído<br>alfa-amilcinemaldehído<br>aldehído amil cinámico<br>luzakulíctico<br>pindamí fosfina<br>Aldehído amil cinámico<br>Piperonal<br>cinemaldehído | p-metil acetofenona<br>4-(4-hidroxifenil)-2-butanona<br>floridzina<br>nabumetona                                             | Ácido ferúlico<br>Ácido 3,4-dimetoxicinámico<br><br>Ácido 3,4-dihidroxicinámico<br>Ácido naldíctico<br>Ácido flosalíctico<br>Ácido trimésico<br>Ácido micofenólico<br>Naproxeno<br>Quetoprofeno<br>fluvastatina                                                     | Fenilhexanol<br>Alcohol amilcinámico<br>Fenilpropanol<br>Alcohol cinámico<br>Alcohol fenetílico<br>Fenoxietanol<br>Alcohol benzílico<br>Gentistina<br>Flaetin<br>Apigenin                              |

Los procedimientos de transformación sintética y cinética que dan origen a la base Schiff, éster, carbamato o carbamida han sido bien documentados. Es posible obtener referencias detalladas, por ejemplo, de las siguientes fuentes:

1. Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 4<sup>th</sup>. Edition, John Wiley & Sons; Julio de 1992.
2. S. Patai, The Chemistry of the Carbon Nitrogen Double Bond, Wiley, 1970.
3. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2<sup>nd</sup> Edition, Richard C. Larock, Noviembre de 1999.

Es posible preparar a través de procedimientos conocidos conjugados que incluyan DFMO unida a un polímero natural o sintético, opcionalmente mediante un enlazador. Es posible emplear enlazadores homo y heterofuncionales comercializados en el mercado (por ejemplo, Apollo Scientific Ltd., Cheshire, UK, EMD Biosciences, Inc., USA, Molecular Probes, Inc., USA) en el marco de la muy conocida técnica de enlazar biomoléculas o polímeros con moléculas funcionales menores. Los enlazadores bifuncionales se acoplan a macromoléculas mediante términos reactivos, específicos para las porciones nucleofílicas en el polímero o biopolímero y la molécula funcional menor.

#### Formación de la Base Schiff

No obstante la formación de la base Schiff es posible en ambos grupos amino, se puede lograr una selectividad suficiente bajo condiciones estabilizadas o terminando la reacción en un tiempo adecuado. Las constantes de ionización de DFMO han sido determinadas por titulación potenciométrica. Se obtuvieron tres constantes:  $pK_1 = 0.084$ ,  $pK_2 = 6.437$ ,  $pK_3 = 10.393$ . La base Schiff mono-conjugada fue preparada mediante una reacción con un aldehído o cetona bajo condiciones de estabilización controladas. En el caso de los estudios de penetración cutánea, se incorporó  $^{14}C$ -DFMO a la solución de DFMO sin radio-marcar. La formación de la base Schiff fue demostrada mediante un incremento en la absorbencia a 390 nm.

#### Síntesis de base Schiff de DFMO-benzaldehído

Se disolvió DFMO en agua al 30% (peso/peso), a continuación de lo cual se ajustó el pH de 3.7 a 8.0 usando NaOH concentrado. El DFMO para la preparación de la base Schiff fue aislado de una solución acuosa con un pH de 8 por liofilización o precipitación en etanol. Para los estudios de penetración

cutánea, se incorporó  $^{14}\text{C}$ -DFMO a la solución de DFMO antes de la incorporación del etanol. La sal de DFMO derivada fue incorporada al vehículo deseado conteniendo el benzaldehído. La mezcla final contenía 1% (peso/peso) de DFMO y hasta un exceso molar de 5 veces de benzaldehído sobre DFMO sin conjugar. La mezcla de reacción fue agitada por espacio de 18-96 horas usando un Orbitron Rotator I (Boekel Scientific) hasta obtener una solución clara. La formación de la base Schiff se caracterizó por un incremento en la absorbencia a 390 nm. La base Schiff preparada fue empleada en los estudios de penetración cutánea.

La base Schiff de DFMO fue también sintetizada por aplicación de química con microondas. Un exceso molar de 1.5 veces de DFMO (sal monoclóhidrato de ácido libre sin modificar) suspendido en benzaldehído puro (o como una combinación con disolvente polar aprótico dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona) fue colocado en un frasco Wheaton sellado, a continuación de lo cual se irradió con microondas (6x15s). Al efecto de evitar una generación excesiva de presión, la presión del frasco fue liberada entre los ciclos de calentamiento. El exceso de DFMO fue removido particionando la mezcla de producto crudo entre etil acetato y solución salina. La base Schiff cruda fue aislada de la fase orgánica a continuación de lo cual se evaporó bajo presión reducida. La purificación ulterior se logró mediante cromatografía intermitente, usando cartuchos de sílice BondElute® y una mezcla de etil acetato y heptano como eluyente. La base Schiff de DFMO-benzaldehído resultante fue caracterizada por GCMS, como  $\text{M}^+ - \text{CO}_2 - \text{HF} - \text{NH}_3$ .

Las otras bases Schiff de DFMO listadas en la Tabla 2 (los primeros seis componentes listados) fueron preparadas de manera similar. Otros aldehídos y

cetonas listados en la Tabla 1 también pueden ser empleados para formar una base Schiff de DFMO de manera similar.

#### Formación de éster, carbamida y carbamato

En orden a sintetizar los ésteres de DFMO, se utilizaron grupos  $\alpha$  y  $\delta$  amino con un grupo de protección lábil al ácido con el objeto de evitar la auto-condensación. Debido al impedimento estérico en el carbono alfa, sólo se aisló el producto de DFMO protegido por  $\delta$ -amino butiloxicarbonilo terciario (t-Boc). En consecuencia, todos los carbamatos o carbamidas de DFMO fueron acoplados selectivamente por región en el grupo  $\delta$  amino. Los ésteres de DFMO fueron sintetizados a partir de t-Boc-DFMO-OH utilizando O-alkilación mediada por  $\text{CsCO}_3$  luego de lo cual se procedió a la desprotección por HCl metanólico del éster t-Boc. El procedimiento sintético de DFMO original empleado por Bey y otros fue usado para sintetizar  $^{14}\text{C}$ -DFMO-Ome para los estudios de penetración cutánea (consultar Bey y otros, *J. Org. Chem.* 44, 1979, 2732-2742).

#### Síntesis de t-Boc-DFMO-OH (un carbamato de DFMO)

Un frasco de fondo circular de 100 ml, equipado con un agitador adecuado, embudo, fue cargado con una solución de 20 ml de NaOH (1N). Se inició la agitación y se agregaron 2.36 g (10 mmol) de DFMO a temperatura ambiente, luego se diluyó con 15 ml de alcohol tert-butílico. A la solución transparente bien agitada se agregaron por goteo por espacio de 1 hora 4.46 g (20.4 mmol) de di-tert-butil dicarbonato. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue extraída con heptano (3x15 ml). El producto permanece en la fase acuosa, que fue acidificada (pH 2-3) con HCl (1N) en orden a descomponer el di-tert-butil carbamato sin reaccionar. La

mezcla fue subsecuentemente neutralizada con trietilamina. Luego de evaporar el exceso de trietilamina, la mezcla acuosa fue liofilizada hasta secarse. El residuo blanco resultante fue disuelto en una mezcla de agua caliente (10%) y trietilamina (1%) en etanol y aplicado a un cartucho de gel de sílice (10 g Varian Bond Elute) luego de lo cual se levigó con el sistema de solvente indicado. Las fracciones conteniendo el producto fueron combinadas y evaporadas hasta secarse para obtener el producto t-Boc-DFMO-OH (4 g, 149% como base y ácido libre o al 95% basado en la sal clorhidrato de trietilamonio M+137.98).

#### Síntesis de N<sup>5</sup>-miristoil-DFMO

A una solución de ácido mirístico en diclorometano (3.5 ml) se agregó un equivalente de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por espacio de 30 minutos. Una suspensión de DFMO en dimetilformamida (6 ml) y una cantidad catalítica (10 mol%) de N,N-dimetilaminopiridina fueron agregadas a la solución de diclorometano. La suspensión resultante fue agitada por espacio de 18 horas a temperatura ambiente, luego de lo cual se evaporaron los solventes y se resuspendió en diclorometano. La dicitclohexilurea insoluble y el DFMO sin reaccionar fueron filtrados y el filtrado evaporado para obtener N<sup>5</sup>-miristoil-DFMO (ca. 1g). APCI MS: M+1, 393.1.

Otros ácidos grasos listados en la Tabla 1 pueden ser utilizados para preparar una carbamida de DFMO de manera similar.

#### Ester metílico de DFMO diclorhidrato

Se disolvió Boc-DFMO-OH en tetrahidrofuran (2 ml), luego de lo cual se agregó carbonato de cesio ( en 1 ml en agua). La mezcla fue agitada por espacio de 15 minutos luego de lo cual fue evaporada hasta secarse, a

continuación se procedió a co-evaporar 2x2 ml con dimetilformamida anhidro. El producto resultante fue suspendido en dimetilformamida anhidro (5 ml), a continuación de lo cual se agregó yoduro de metilo. La mezcla fue agitada durante una noche en un tubo sellado. La cromatografía en capa delgada (50% EtAc y heptano) mostró la formación de un producto principal y dos menores, menos polares. La reacción fue neutralizada mediante la adición de 15 ml de NaCl acuoso saturado, a continuación de lo cual se procedió a extraer con etil acetato. La evaporación del solvente orgánico combinado arrojó el producto crudo t-Boc-DFMO-Ome (0.7 g). La mezcla cruda fue purificada por cromatografía (Varian SPE, columna BondElute de gel de sílice 10g ) usando 10-20% de etil acetato en heptano como eluyente, a fin de obtener t-Boc-DFMO-Ome (0.4 g). <sup>1</sup>RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 1.4 (9H), 1.6 (6H), 3.1 (2H), 3.8 (3H), 4.6 (1H), y 5.9 (1H). GCMS: M+1, 297.

Se agregó lentamente acetil cloruro (239 µl) a metanol anhidro (0.5 ml) a 0°C, y se agitó por espacio de 5 minutos para garantizar una formación completa de HCl metanólico y metil acetato. Se preparó t-Boc-DFMO-Ome (249 mg) en metanol anhidro y se agregó a la solución de HCl metanólico. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos o hasta producirse la total desprotección de t-Boc (cromatografía de capa delgada, 5:3:1, n-butanol:ácido acético:agua). Los solventes fueron evaporados mediante un caudal uniforme de argón, para obtener la sal diclorhidrato de éster metílico de DFMO. La extracción con éter dietílico removió los vestigios de alcohol t-butílico. <sup>1</sup>RMN: (D<sub>2</sub>O) 1.7 (1H), 1.9 (1H), 2.2 (2H), 3.0 (2H), 4.0 (3H), y 6.5 (1H).

Otros alcoholes listados en la Tabla 1 pueden ser empleados para preparar el éster de DFMO de manera similar mediante la conversión del alcohol en alquilhaluro, tiol o aminas homólogas. Estas transformaciones sintéticas son conocidas; ver, por ejemplo, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2<sup>nd</sup> Edition, Richard C. Larock, Noviembre de 1999.

Tabla 2

| Conjugado de DFMO                                                                  | Código Abreviado |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Acido 2-amino-5-(benziliden-amino)-2-difluorometil-pentanoico                      | B-DFMO           |
| Acido 2-amino-2-difluorometil-5-[(4-hidroxí-3-metoxi-benziliden)-amino]-pentanoico | V-DFMO           |
| Acido 2-amino-2-difluorometil-5-(2-metil-3-fenil-atilidenamino)-pentanoico         | MCA-DFMO         |
| Acido 2-amino-2-difluorometil-5-[(a ftalen-2-ilmetilen)amino]-pentanoico           | N-DFMO           |
| Acido 2-amino-2-difluorometil-5-[(4-isopropil-benziliden)amino]-pentanoico         | IPB-DFMO         |
| Acido 2-amino-2-difluorometil-5-[(2,4,6-trimetil-benziliden)amino]-pentanoico      | M-DFMO           |
| Ester metílico de ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico                     | DFMO-Ome         |
| Acido 2-amino-5-tert-butoxicarbonilamino-2-difluorometil-pentanoico                | Boc-DFMO         |
| Acido 2-amino-2-difluorometil-5-mristoilamino-pentanoico                           | Myr-DFMO         |

Las composiciones que incluyen un conjugado/derivado de DFMO y un vehículo adecuado se proveen en la Tabla 3.

Tabla 3

| Código Abreviado de la Tabla 2 | Ejemplo # | Agua | Etanol | PG <sup>a</sup> | DPG <sup>b</sup> | BnOH | PC <sup>c</sup> |
|--------------------------------|-----------|------|--------|-----------------|------------------|------|-----------------|
| DFMO <sup>a</sup>              | 1         | 68   | 16     | 5               | 5                | 4    | 2               |
| B-DFMO                         | 2         | 0    | 84     | 5               | 5                | 4    | 2               |
| V-DFMO                         | 3         | 0    | 84     | 5               | 5                | 4    | 2               |
| MCA-DFMO                       | 4         | 0    | 84     | 5               | 5                | 4    | 2               |
| N-DFMO                         | 5         | 0    | 84     | 5               | 5                | 4    | 2               |
| IPB-DFMO                       | 6         | 0    | 84     | 5               | 5                | 4    | 2               |
| M-DFMO                         | 7         | 0    | 84     | 5               | 5                | 4    | 2               |
| DFMO-Ome                       | 8         | 68   | 16     | 5               | 5                | 4    | 2               |
| Boc-DFMO                       | 9         | 68   | 16     | 5               | 5                | 4    | 2               |
| Myr-DFMO                       | 10        | 0    | 84     | 5               | 5                | 4    | 2               |

a. Propilen glicol, dipropilen glicol, alcohol benzílico y Propilen carbonato.

### Uso

La composición debe aplicarse de manera tópica sobre un área seleccionada del cuerpo de la cual se desea reducir el crecimiento del vello. Por ejemplo, la composición se puede aplicar sobre el rostro, particularmente sobre el área de la barba del rostro, es decir, mejillas, cuello, labio superior o mentón. La composición también se puede utilizar como un aditamento de otros métodos de remoción del vello incluyendo afeitada, parafinación, depilación mecánica, depilación química y electrólisis.

La composición también se puede aplicar sobre las piernas, brazos, torso o axilas. La composición es particularmente adecuada para reducir el crecimiento de vello no deseado en las mujeres, particularmente el vello facial no deseado, por ejemplo, sobre el labio superior o mentón. La composición debe aplicarse una o dos veces por día, o aún con mayor frecuencia, para lograr una reducción perceptible del crecimiento del vello. La percepción de un crecimiento del vello reducido puede ocurrir a las 24 ó 48 horas (por ejemplo, entre intervalos normales de afeitada) después del uso o tomar hasta, por ejemplo, tres meses. La reducción en el crecimiento del vello se demuestra cuando, por ejemplo, el índice de crecimiento del vello se lentifica, se reduce la necesidad de su remoción, el paciente percibe menos vello sobre el lugar tratado o cuantitativamente, cuando se reduce (cuantitativamente) el peso del vello quitado (es decir, masa pilosa), los pacientes perciben una reducción, por ejemplo, en el vello facial, o los pacientes están menos preocupados acerca de su vello no deseado (por ejemplo, vello facial)

### Ensayo de Penetración de los conjugados de DFMO

Se llevaron a cabo estudios de penetración en cámaras de Franz. Se afeitó la piel (no de los flancos) hámsters, se cortaron trozos del tamaño adecuado y se montaron entre las cámaras de Franz inferior y superior. Las cámaras inferior y superior (con la piel entre ellas) fueron aseguradas firmemente entre sí. Se colocó una pequeña barra de agitación magnética en la base de cada cámara, se agregaron 80 µl de azida de sodio 100X hasta una concentración final de 0.2% como un agente antimicrobiano, luego la cámara inferior fue llenada con solución salina estabilizada con fosfato (PBS). El PBS se agrega hasta que el nivel en el brazo lateral alcanza el de la piel montada, invirtiendo levemente las celdas en la medida de lo necesario para remover las burbujas de aire que pudieran producirse. Las cámaras de Franz luego son colocadas en bloques de calentamiento del tamaño apropiado y se dejan reposar durante una noche a temperatura ambiente. La mañana siguiente, 20 µl de una formulación conteniendo 1% de DFMO radiomarcado, en calidad de control, fue aplicada a cada muestra de piel y cuidadosamente esparcida sobre su superficie usando una varilla de cristal. De manera similar, se aplicaron 20-40 µl de una formulación de prueba al 1% sobre 8-10 cámaras. Se removieron 400 µl del fluido receptor de la cámara inferior a las 2, 4, 6, 8, 24 y 50 horas que fueron colocados en un recipiente de centelleo. Este PBS luego fue reemplazado con 400 µl de PBS nuevo. La penetración de DFMO por la piel fue estimada mediante la determinación de radioactividad por recuento por centelleo de líquido.

#### Ensayo de acumulación de droga en la piel *in vitro*

Una vez tomada la muestra de fluido receptor a las 50 horas, se desmanteló la instalación de difusión. La sección de piel fue montada sobre

una tabla y la capa de estrato corneo fue removida desprendiéndola con una cinta (Cinta Mágica 3M 810). La sección de la piel restante expuesta al fluido receptor fue aislada, colocada en un frasco conteniendo 1 ml de Solubilizador de Tejidos Beckman 450, agitada por espacio de 4 días, y la solución resultante sometida al ensayo de la droga radiomarcada.

Con referencia a la figura, los estudios de penetración cutánea de B-DFMO (triángulos) y DFMO (círculos) fueron llevados a cabo con 9 duplicados de cada uno. Los datos de los dos estudios fueron promediados siendo los resultados trazados en la Figura. El B-DFMO en base de vehículo alcohólico demostró un mejor comportamiento en cuanto a la penetración cutánea respecto de DFMO. El nivel de droga radiomarcada en el fluido receptor fue de  $10 \pm 1\%$  de la dosis aplicada luego de 24 horas y de  $16 \pm 3\%$  luego de 50 horas. Para la formulación conteniendo DFMO sin conjugar, la diferencia fue insignificante durante el mismo curso de tiempo (comparar  $2.6 \pm 1.7\%$  y  $3.5 \pm 2.0\%$ , respectivamente).

La tasa de penetración cutánea para DFMO-Ome se duplicó luego de 24 horas con relación a DFMO. Consultar la Tabla 4 a continuación. Además, la tasa inicial de penetración de B-DFMO se incrementó con relación a DFMO, demostrándose una cinética transdérmica mejorada. Consultar la Tabla 5 a continuación. En general, el incremento en la lipofilicidad del conjugado de DFMO/derivados dio como resultado una mejor penetración. Consultar la Tabla 6, a continuación. Los conjugados/derivados de DFMO que son altamente lipofílicos se acumulan en la piel, con lo cual se permite una más lenta liberación de DFMO. Consultar la Tabla 7.

Tabla 4

| Formulación | Tasa de Penetración |           |           | Mejora luego de 24 horas / x veces |
|-------------|---------------------|-----------|-----------|------------------------------------|
|             | 4 horas             | 6 horas   | 24 horas  |                                    |
| DFMO        | 0.17±0.11           | 0.14±0.09 | 0.09±0.05 | 1                                  |
| DFMO-OMe    | 0.23±0.18           | 0.21±0.16 | 0.2±0.13  | 2                                  |

Tabla 5

| Formulación | Tasa de Penetración |           |           | Mejora luego de 6 horas / x veces |
|-------------|---------------------|-----------|-----------|-----------------------------------|
|             | 2 horas             | 4 horas   | 6 horas   |                                   |
| DFMO        | 0.53±0.33           | 0.86±0.53 | 1.07±0.65 | 1                                 |
| B-DFMO      | 1.24±1.18           | 1.65±1.48 | 1.71±1.50 | 1.6                               |

Tabla 6

| Conjugado de DFMO | Conjugado de DFMO# | Incremento en veces |
|-------------------|--------------------|---------------------|
| DFMO (libre)      | 2.62 ± 1.76        | 1.0                 |
| B-DFMO            | 9.63 ± 1.31        | 3.7                 |
| V-DFMO            | 3.34 ± 1.97        | 1.3                 |
| MCA-DFMO          | 3.28 ± 0.88        | 1.3                 |
| N-DFMO            | 3.91 ± 0.71        | 1.5                 |
| IPB-DFMO          | 3.31 ± 0.98        | 1.3                 |
| M-DFMO            | 6.68 ± 1.68        | 2.6                 |

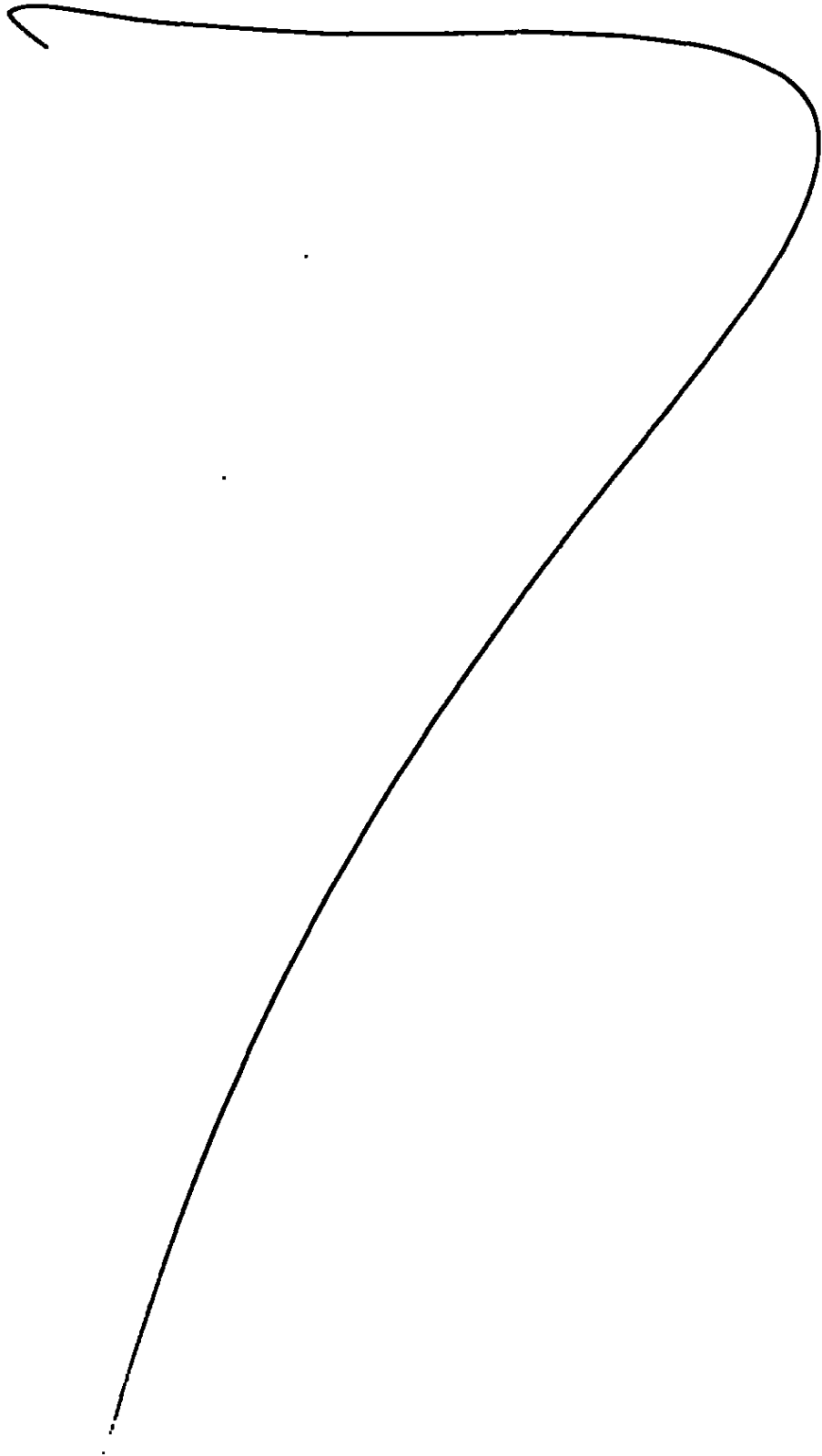
# % de dosis aplicada luego de 24 horas.

Tabla 7

| Conjugado de DFMO | % de Deposición Cutánea | Deposición Relativa# |
|-------------------|-------------------------|----------------------|
| DFMO              | 0.80 ± 0.1              | 1.0                  |
| V-DFMO            | 0.96 ± 0.6              | 1.2                  |
| MCA-DFMO          | 4.00 ± 3.0              | 5.0                  |
| B-DFMO            | 5.92 ± 4.0              | 7.4                  |

# incremento en veces sobre DFMO sin conjugar luego de 50 horas

Otras realizaciones caen dentro del alcance de las Reivindicaciones.



### REIVINDICACIONES

1. Un método de reducción del crecimiento del vello en un ser humano, caracterizado porque comprende

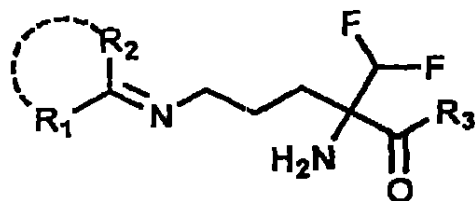
seleccionar un área de la piel donde se desea reducir el crecimiento del vello, y

aplicar al área de la piel, en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello, una composición dermatológicamente aceptable que incluye un conjugado de difluorometilomitina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El método de la Reivindicación 1 caracterizado porque la difluorometilomitina se disocia del conjugado una vez que el conjugado penetra en la piel.

3. El método de la Reivindicación 2 caracterizado porque la disociación es enzimática o hidrolítica.

4. El método de la Reivindicación 1 caracterizado porque el conjugado posee la estructura



en la cual R<sub>3</sub> es XR<sub>4</sub>; X es O, N, o S; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> respectivamente y en forma independiente son H, alquilo C<sub>1-30</sub> o arilo C<sub>2-30</sub>.

5. El método de la Reivindicación 4 caracterizado porque R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> respectivamente y en forma independiente son alquilo C<sub>1-20</sub> o arilo C<sub>5-20</sub>.

6. El método de la Reivindicación 4 o 5 caracterizado porque R<sub>3</sub> es OH.

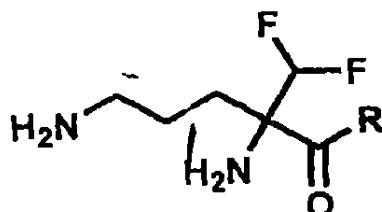
7. El método de la Reivindicación 3 caracterizado porque el compuesto es seleccionado del grupo integrado por ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(4-isopropenil-ciclohex-1-enilmetilen)-amino]-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(furan-2-ilmetilen)-amino] pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(2,4-dimetil-ciclohex-3-enilmetilen)-amino] pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(4-metoxi-benziliden)-amino]-pentanoico; ácido 2-amino-5-[(4-tert-butyl-benziliden)-amino]-2-difluorometil-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(2-pentil-3-fenil-alilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(3-hidroxi-2-metil-5-fosfonooximetil-piridin-4-ilmetilen)-amino]-pentanoico; ácido 2-amino-5-[(benzo [1,3] dioxol-5-ilmetilen)-amino]-2-difluorometil pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(3-fenil-alilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1-trifluorometil-heptadeciliden amino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1-trifluorometil-heneicosa-6,9,12,15-tetraenilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1,7,7-trimetil-biciclo [2.2.1]-hept-2-ilideneamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(5-isopropenil-2-metil-ciclohex-2-enilideneamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(2-heptil-ciclopentilideneamino)-pentanoico isopentilciclohexanona; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[1-(10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradeca-hidro-1H-ciclo penta[a] fenantren-17-yl)-etilidenamino]-pentanoico; ácido 5-[1-(17-Acetoxi-6-cloro-10,13-dimetil-3-oxo-1,2,3,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,20-tetradecahidro-ciclopropano[1,2] ciclopenta[a]fenantren-17-il)-etilidenamino]-2-amino-2-difluorometil-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(l-p-tolil-etilidenamino) pentanoico y ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[3-(4-hidroxi-fenil)1-metil-propilideneamino]-pentanoico

o ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-1-metil-propiliden amino pentanoico.

8. El método de la Reivindicación 6 caracterizado porque el compuesto es ácido 5-amino-5-(benziliden-amino)-2-difluorometil-pentanoico, ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(4-hidroxi-3-metoxi-benziliden)-amino]-pentanoico, ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(2-metil-1-3-fenil-1-alquilidenamino)-pentanoico, ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(naftalen-2-ilmetilen)-amino]-pentanoico, ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(4-isopropil-benziliden)-amino]-pentanoico o ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(2,4,6-trimetil-benziliden)-amino]-pentanoico.

9. El método de la Reivindicación 6 caracterizado porque el compuesto es seleccionado del grupo integrado por ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1-trifluorometil-heptadecilidenamino)-pentanoico, ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1-trifluorometil-eneicoso-6,9,12,15-tetraenilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(5-isopropenil-2-metil-ciclohex-2-enilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(2-heptil-ciclopentilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1-p-tolil-etilidenamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-propilidenamino]-pentanoico; o ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-1-metil-propilidenamino]-pentanoico.

10. El método de la Reivindicación 1, caracterizado porque el conjugado posee la estructura



en la cual  $R_1$  es  $XR_2$ ; X es O, N, o S; y  $R_2$  es H, alquilo  $C_{1-30}$ , o arilo  $C_{2-30}$ ; con la salvedad que, cuando X es O,  $R_2$  no es H.

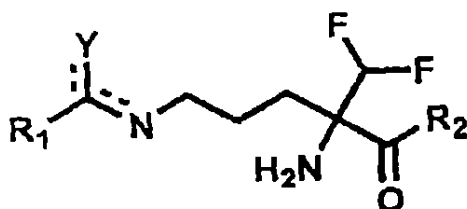
11. El método de la Reivindicación 10, caracterizado porque X es O.

12. El método de la Reivindicación 10, caracterizado porque el compuesto es seleccionado del grupo integrado por ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 3,7-dimetil-oct-6-enil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 1-(2,6-dimetil-hepta-1,5-dienil)-4,8-dimetil-nona-3,7 dienil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil pentanoico 3-(2-carboxi-etilcarbamoil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-propil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 6-hidroxy hexil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 6-(2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoiloxi)-hexil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 3,7,11-trimetil- docdeca-2,6<sup>10</sup> trienil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil pentanoico 2-isopropil-5-metil-ciclohexil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil pentanoico 1,7,7-trimetil biciclo[2.2.1] hept-2-il éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 3,7dimetil-9 (2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-nona-2,4,6,8-tetraenil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 17-(1,5-dimetil-hexil)-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1<sup>11</sup>H-ciclopenta[a]fenantren-3-il éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 2-(11,17-dihidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-

2-oxo- etil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 10,13-dimetil-3-oxo- 2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a] fenantren-17-il éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 4-isopropenil-ciclohex-1-enilmetil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 4-metil-1-fenil-pentil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 1-pentil-3-fenil-alil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 3-fenil-propil-éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico fenetil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 2-fenoxi-etil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 17-alil-10,13-dimetil-3-oxo 2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta [a] fenantren-17-il éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 10,13-dimetil-3-oxo 17-propil-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H- ciclo penta [a] fenantren-17-il éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico benzil éster o ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 4-(5,7-dihidroxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-fenil éster.

13. El método de la Reivindicación 11, caracterizado porque  $R_2$  es metilo, propilo o butilo.

14. El método de la Reivindicación 1, caracterizado porque el conjugado posee la estructura



en la cual  $R_1$  es H,  $X_1H$ ,  $X_1R_3$ , o  $R_3$ ;  $R_2$  es  $X_2H$  o  $X_2R_4$ ; Y,  $X_1$  y  $X_2$  son respectivamente y en forma independiente O, N, o S; en tanto  $R_3$  y  $R_4$  son respectivamente, e independientemente, alquilo  $C_{2-30}$  o arilo  $C_{2-30}$ .

15. El método de la Reivindicación 14, caracterizado porque  $R_2$  es OH.

16. El método de la Reivindicación 15, caracterizado porque Y es O.

17. El método de la Reivindicación 16, caracterizado porque  $R_1$  es  $R_3$ .

18. El método de la Reivindicación 16, caracterizado porque el compuesto es seleccionado del grupo integrado por ácido 2-amino-2-difluorometil-5-octadeca-6,9,12-trienoilamino-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-octadec-9-enoilamino-pentanoico; 3-oxo-N-[2,5-diamino-2-difluorometil pentil]-androst-4-ene-17-carboxamida; anión de ácido 3-(4-amino-4-carboxi-5,5-difluoropentilcarbamoil)-2-(2-fosfono-acetilamino)-propiónico; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico (4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amida; ácido 2-amino-5-2-[2-(4-amino-4-carboxi-butilamino)-3-metilsulfanil-propionilamino]-acetilamino-2-difluorometil pentanoico; ácido 2-amino-5-{2-amino-4-[1-(carboximetilcarbamoil)-2-metilsulfanil-etilcarbamoil]-butirilamino}-2-difluorometil pentanoico; ácido 2-amino-5-(2,3-diamino-propionilamino)-2-difluorometil-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[4-(3,7,12-trihidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]-fenantren-17-il)-pentanoilamino] pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[4-(3,7-dihidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]-fenantren-17-il)-pentanoilamino]-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(9-hidroxi-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-eicosahidro-ciclopenta[a]-criseno-3a-carboxil)-amino]-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(10-hidroxi-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidro-2H-piceno-4a-carbonil) amino]-

pentanoico: ácido 2-amino-5-[2-amino-3-(3-hidroxi-4-oxo-4H-piridin-1-il)-propionilamino] -2-difluorometil-pentanoico; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 2-(9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxo-etil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 2-(4b-fluoro-5-hidroxi-4a,6a,8,8-tetrametil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-7,9-dioxa-pentaleno [2,1-a] fenantren-6b-il)-2-oxo-etil éster; ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 2-(4b,12,-difluoro-5-hidroxi-4a,6a,8,8-tetrametil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-7,9-dioxa-pentaleno [2,1 - a] fenantren-6b-il)-2-oxo-etil éster; o ácido 2,5-diamino-2-difluorometil-pentanoico 2-(3,4-dihidroxi-fenil)-3-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-7-il éster.

19. El método de la Reivindicación 14, caracterizado porque  $R_1$  es  $-OR_3$ .

20. El método de la Reivindicación 19, caracterizado porque  $R_3$  es  $-C(CH_3)_3$ .

21. El método de la Reivindicación 14, caracterizado porque el compuesto es seleccionado del grupo integrado por ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(3,7-dimetil-oct-6-eniloxicarbonil amino) pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-metoxicarbonil amino pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-butoxicarbonilamino-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[1-(2,6-dimetil-hepta-1,5-dienil)-4,8-dimetil-nona-3,7-dieniloxicarbonilamino]-pentanoico; ácido 2-amino-5-[3-(2-carboxi-etilcarbamoil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxicarbonil amino] 2-difluorometil-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(6-hidroxi-hexiloxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-5-[6-(4-amino-4-carboxi-5,5-difluoro-pentilcarbamoil)-hexiloxicarbonilamino]-2-difluorometil pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trieniloxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(2-isopropil-

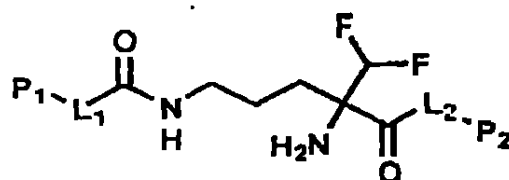
5-metil-ciclohexiloxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-nona-2,4,6,8-tetraeniloxicarbonilamino]-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[17-(1,5-dimetil-hexil)-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-iloxicarbonilamino]-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[2-(11,17-dihidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxo-etoxicarbonilamino]-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-iloxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(4-isopropenil-ciclohex-1-enilmetoxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(4-metil-1-fenil-pentiloxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(1-pentil-3-fenil-alililoxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(3-fenil-propoxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(3-fenil-alililoxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-fenetiloxicarbonilamino-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-(2-fenoxi-etoxicarbonilamino)-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[(4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-tetradecahidro-1H-indeno[5,4-f]quinolina-7-carbonil)-amino]-pentanoico; ácido 2-amino-5-benziloxicarbonilamino-2-difluorometil-pentanoico; ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[2-(9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxo-etoxicarbonilamino]-pentanoico; y ácido 2-amino-2-difluorometil-5-[2-(4b-fluoro-5-hidroxi-4a,6a,8,8-tetrametil-2-oxo-

2,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-7,9-dioxa-pentaleno[2,1a]-fenantren-6b-il)-2-oxo-etoxicarbonilamino]-pentanoico o ácido 2-amino-5-[2-(4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a,8,8-tetrametil-2-oxo-

2,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-7,9-dioxa-pentaleno[2,1a]-fenantren-6b-il)-2-oxo-etoxicarbonilamino]-2-difluorometil pentanoico.

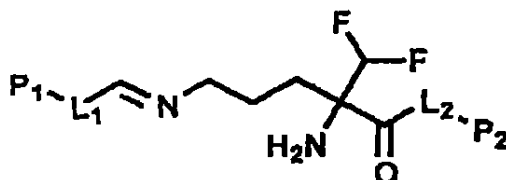
22. El método de la Reivindicación 14, caracterizado porque el compuesto es ácido 2-amino-difluorometil-5-miristoilamino-pentanoico.

23. El método de la Reivindicación 1, caracterizado porque el conjugado posee la estructura



en la cual  $P_1$  y  $P_2$  son respectivamente y en forma independiente un polímero natural o sintético, y cada  $L_1$  y  $L_2$  son respectivamente y en forma independiente  $(CH_2)_n$  donde  $n$  oscila entre 0 y 40, o  $(CH_2CH_2X)_m$  donde  $m$  oscila entre 0 y 100 y  $X$  es O, N o S.

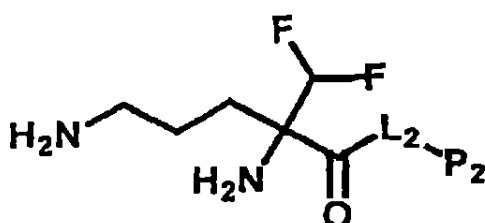
24. El método de la Reivindicación 1, caracterizado porque el conjugado posee la estructura



en la cual  $P_1$  y  $P_2$  son respectivamente y en forma independiente un polímero natural o sintético, y cada  $L_1$  y  $L_2$  son respectivamente y en forma

independiente  $(CH_2)_n$  donde  $n$  oscila entre 0 y 40, o  $(CH_2CH_2X)_m$  donde  $m$  oscila entre 0 y 100 y  $X$  es O, N o S.

25. El método de la Reivindicación 1, caracterizado porque el conjugado posee la estructura



en la cual  $L_2$  es  $(CH_2)_n$  donde  $n$  oscila entre 0 y 40, o  $(CH_2CH_2X)_m$ , donde  $m$  oscila entre 0 y 100 y  $X$  es O, N, o S.

26. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 23, 24 o 25 caracterizado porque  $n$  oscila entre 0 y 20 y  $m$  oscila entre 0 y 50.

27. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 26 caracterizado porque el polímero es seleccionado del grupo integrado por celulosas, quitosanos, ciclodextranos, mananos, polilisinas, ácidos poliaspárticos, ácidos poliglutámicos, poliserinas, polivinilos, poliuretanos, polietilenglicoles, acrilatos, acrilamidas, y proteínas.

28. El método de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes caracterizado porque la composición incluye aproximadamente entre 0.1 y 20% del conjugado en peso.

29. El método de la Reivindicación 28 caracterizado porque la composición incluye aproximadamente entre 2 y 15% del conjugado en peso.

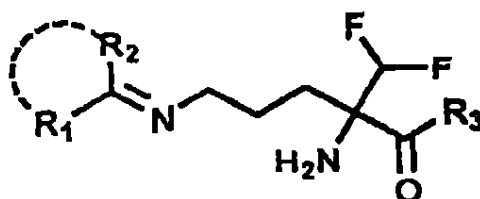
30. El método de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes caracterizado porque el área de la piel se encuentra sobre el rostro, piernas o axilas.

31. El método de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes caracterizado porque la composición incluye un segundo compuesto capaz de reducir el crecimiento del vello.

32. El método de la Reivindicación 31 caracterizado porque el segundo compuesto es -difluorometilornitina.

33. El método de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes caracterizado porque es un método cosmético.

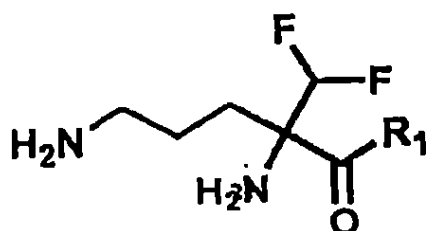
34. Un compuesto caracterizado porque posee la estructura



en la cual  $R_4$  es  $XR_4$ ;  $X$  es O, N, o S; y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  son respectivamente y en forma independiente H, alquilo  $C_{1-30}$ , o arilo  $C_{2-30}$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. El compuesto de la Reivindicación 34 caracterizado porque  $R_3$  es OH.

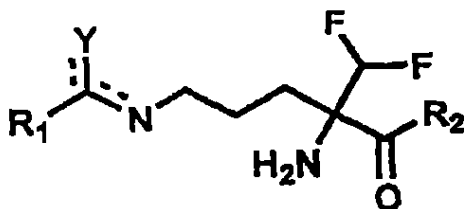
36. Un compuesto caracterizado porque posee la estructura



en la cual  $R_1$  es  $XR_2$ ;  $X$  es O, N, o S; y  $R_2$  es H, alquilo  $C_{1-30}$ , o arilo  $C_{2-30}$ ; con la salvedad que cuando  $X$  es O,  $R_2$  no es H o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. El compuesto de la Reivindicación 36 caracterizado porque  $X$  es O.

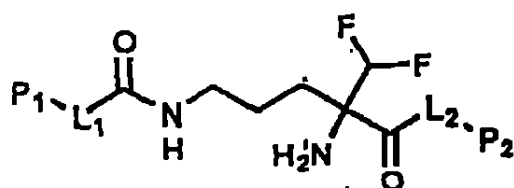
38. Un compuesto caracterizado porque posee la estructura



en la cual  $R_1$  es H,  $X_1H$ ,  $X_1R_3$ , o  $R_3$ ;  $R_2$  es  $X_2H$  o  $X_2R_4$ ;  $Y$ ,  $X_1$ , y  $X_2$  respectivamente, y en forma independiente, son O, N, o S; en tanto  $R_3$  y  $R_4$ , respectivamente y en forma independiente son alquilo  $C_{1-30}$  o arilo  $C_{2-30}$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

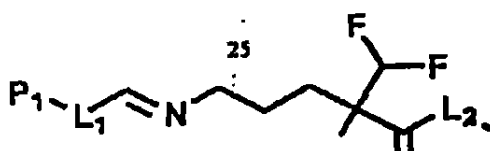
39 El compuesto de la Reivindicación 38 caracterizado porque  $R_2$  es OH.

40. Un compuesto caracterizado porque posee la estructura



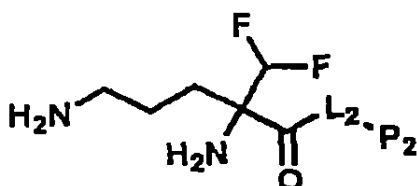
en la cual  $P_1$  y  $P_2$  son respectivamente y en forma independiente un polímero natural o sintético; y  $L_1$  y  $L_2$  son respectivamente y en forma independiente  $(CH_2)_n$ , donde  $n$  oscila entre 0 y 40, o  $(CH_2CH_2X)_m$ , donde  $m$  oscila entre 0 y 100 y  $X$  es O, N, o S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41. El compuesto caracterizado porque posee la estructura



en la cual  $P_1$  y  $P_2$  son respectivamente y en forma independiente un polímero natural o sintético; y  $L_1$  y  $L_2$  son respectivamente y en forma independiente  $(CH_2)_n$ , donde  $n$  oscila entre 0 y 40, o  $(CH_2CH_2X)_m$ , donde  $m$  oscila entre 0 y 100 y  $X$  es O, N, o S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. El compuesto caracterizado porque posee la estructura



43. Una composición caracterizada porque incluye un vehículo dermatológicamente aceptable y aproximadamente entre 0.1 y 20% de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 34-42.

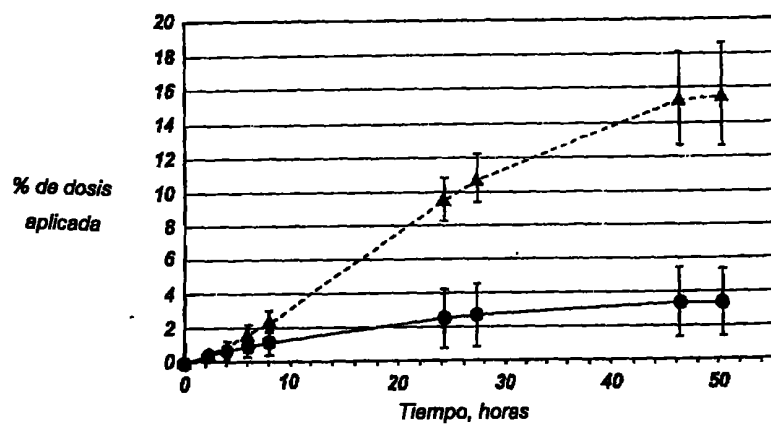
44. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 43 caracterizada porque dicho compuesto está presente en una cantidad que oscila entre 2 y 15% de la composición.

45. Una composición de acuerdo a la Reivindicación 43 caracterizada por aplicarse a la reducción del crecimiento del vello.

124

137

FIGURA



126

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-06-01-381  
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

---

**APOSTILLA**

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Norman Goodman
3. actuando como Secretario del Condado
4. lleva el sello/estampilla del Condado de Nueva York

**CERTIFICADO**

- |                                                                  |                                  |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 5. en Nueva York, Nueva York                                     | 6. el día 28 de junio de 2005    |
| 7. por el Subsecretario Especial de Estado, Estado de Nueva York |                                  |
| 8. No. NYC-10154818B                                             |                                  |
| 9. Sello/Estampilla                                              | 10. Firma: (ilegible)            |
| El Gran Sello del Estado de Nueva York                           | James Bizzarri                   |
|                                                                  | Subsecretario Especial de Estado |

TRADUCCION OFICIAL  
Nº. 2177/05 MINIST. DE JUSTICIA  
  
ANTE EL COMANDANTE DE TACATO

Caso: H-252  
Colombia

Yo, John Richards, Socio, de la firma Ladas & Parry LLP, de 26 West 61st Street, Nueva York, Estado de Nueva York, 10023 Estados Unidos de América, apoderados de patentes del solicitante, mediante el presente certifico según la Regla 2105 C.P.L.R. que el documento adjunto es una copia fiel del documento original que intenta reproducir.

(firma: ilegible)

COMUNICACION DE RELACIONES  
LABORALES

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

128322

2005 JUL -5 A 11: 03

Anita Escobar

uas

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BUENOS AIRES

127

John Richards

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA     )  
ESTADO DE NUEVA YORK         )  
CONDADO DE NUEVA YORK        )

Suscrito y juramentado ante mí, este día 24 de junio de 2005

SELLO NOTARIAL                   (firma: ilegible)  
Frances Serdjuk  
Notario Público, Estado de New York  
No. 41-4980872  
Calificado en el Condado de Queens  
Certificado Presentado en el Condado de Nueva York  
La Comisión Expira el 29 de abril de 2007

140

128

Estado de Nueva York )

) ss:

Condado de Nueva York )

442537 Forma 1

Yo, NORMAN GOODMAN, Secretario del Condado y Secretario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, un Tribunal de Registro, que tiene por ley un sello, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO que Frances Serdjuk cuyo nombre está suscrito al affidavit, declaración, certificado de reconocimiento o prueba adjunto, era en el momento de tomar el mismo un NOTARIO PUBLICO en y para el Estado de Nueva York debidamente comisionado y juramentado y calificado para actuar como tal; que según la ley, una comisión o certificado de su carácter oficial, con su firma autógrafa ha sido presentado en mi oficina; que en el momento de tomar dicha prueba, reconocimiento o juramento, él estaba debidamente autorizado para tomar los mismos; que estoy bien familiarizado con la escritura de dicho Notario Publico o he comparado la firma sobre el instrumento adjunto con su firma autógrafa depositada en mi oficina, y creo que dicha firma es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y mi sello oficial este día 28 de junio de 2005.

Derechos pagados \$3.00

(firma: ilegible)

Secretario del Condado y Secretario de la Corte  
Suprema, Condado de Nueva York

141

129

**Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos**

|                                   |                                                       |                             |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>06 de noviembre de 2003</b>    | <b>Funcionario Financiero Principal y Funcionario</b> |                             |
|                                   | <b>Administrativo Principal</b>                       |                             |
| <b>FISH &amp; RICHARDSON P.C.</b> | <b>PTAS</b>                                           | <b>Washington, DC 20231</b> |
| <b>ROBERT C. NABINGER</b>         |                                                       | <b><u>www.uspto.gov</u></b> |
| <b>225 FRANKLIN STREET</b>        |                                                       | <b>*102461521A*</b>         |
| <b>BOSTON, MA 02110-2804</b>      |                                                       |                             |

**OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS**  
**NOTIFICACION DE INSCRIPCION DE UN DOCUMENTO DE CESION**

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE CESIONES DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS E.U. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN EL SALON DE BUSQUEDA DE CESIONES SEGÚN EL NUMERO DE ROLLO Y MARCO CUYA REFERENCIA APARECE A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION DE INSCRIPCION REFLEJA LA INFORMACION PRESENTE EN EL SISTEMA DE CESIONES DE PATENTES Y MARCAS. SI ENCUENTRA ALGUN ERROR O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE PONERSE EN CONTACTO CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTA NOTIFICACION EN EL 703-308-9723. POR FAVOR ENVIE LA SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIES HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

142

130

**FECHA DE INSCRIPCION: 05/29/2003**

**ROLLO/MARCO: 014109/0841**

**NUMERO DE PAGINAS: 5**

**RESUMEN: CESION DEL INTERES DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA MAS DETALLES).**

**CEDENTE:**

**JARDIEN, ANWAR**

**FECHA DOC: 03/21/2003**

**CEDENTE:**

**RARIY, ROMAN**

**FECHA DOC: 03/26/2003**

**CEDENTE:**

**AHLUWALIA, GURPREET S.**

**FECHA DOC: 03/21/2003**

**CEDENTE:**

**SHANDER, DOUGLAS**

**FECHA DOC: 03/21/2003**

**CESIONARIO:**

**GILLETTE COMPANY, THE**

**PRUDENTIAL TOWER BUILDING**

**BOSTON, MASSACHUSETTS 02199-8004**

**NUMERO SERIAL: 10397132**

**FECHA DE PRESENTACION: 03/26/2003**

**NUMERO DE PATENTE:**

**FECHA DE EMISION:**

**014109/0841 PAGINA 2**

**JEEVON JONES, EXAMINADOR**

**DIVISION DE CESIONES**

**OFICINA DE REGISTROS PUBLICOS**

1-13

131

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>Formato Sustituto PTO-1595</div> <div>Agenda Apoderado No.: 00216-612001</div> <div>No. Referencia Cliente: H-252 (KAY 39)</div> <div>PATENTES UNICAMENTE</div> <div>Comisionado de Patentes: Por favor registre el documento(s) o copia(s) original adjunto.</div>                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                   |
| <div>1. Nombre de la parte(s) que cede:</div> <div>Anwar Jardien, Roman Rariy, Gurpreet S. Ahluwalia y Douglas Shancer</div> <div>¿Se adjunta nombre(s) adicionales?</div> <div><input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> No</div>                                                                                                                                                         | <div>2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe:</div> <div>The Gillette Company</div> <div>Prudential Tower Building</div> <div>Boston, MA 02199-8004</div> |
| <div>3. Naturaleza de la cesión:</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Cesión</div> <div><input type="checkbox"/> Fusión</div> <div><input type="checkbox"/> Acuerdo de seguridad</div> <div><input type="checkbox"/> Cambio de Nombre</div> <div><input type="checkbox"/> Otro</div> <div>Fecha de ejecución: 21 de marzo de 2003, 26 de marzo de 2003; 21 de marzo de 2003; 21 de marzo de 2003</div> | <div>¿Se adjuntan nombres/direcciones adicionales?</div> <div><input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> No</div>                            |
| <div>4. Número(s) de solicitud o número(s) de patente:</div> <div>Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es:</div> <div>A. Solicitud de Patente No(s).</div> <div>10/397.132</div> <div>B . Patente No(s)...</div> <div>¿Se adjuntan números adicionales?</div> <div><input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> No</div>        |                                                                                                                                                                   |
| <div>5. Nombre/dirección de la parte a quien debe enviarse la correspondencia relacionada con el documento:</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <div>6. Numero total de solicitudes/patentes incluidas: 1</div>                                                                                                   |

144

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Robert C. NAbinger</b><br><b>Fish &amp; Richardson P.C.</b><br><b>225 Franklin Street</b><br><b>Boston, MA 02110-2804</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>7. Total derechos (37 CFR §3.41): \$40</b><br><input checked="" type="checkbox"/> <b>Adjuntos</b><br><input type="checkbox"/> <b>Autorizados para ser cargados a la Cuenta de Deposito</b> |
| <b>Dirección: 100 Abbott Park Road</b><br><b>Ciudad: Abbott Park    Estado: IL</b><br><b>Código Postal: 60064-6050</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>8. Número de la cuenta de depósito: 06-1050</b><br><br><b>Favor aplicar cualquier cargo adicional, o créditos, a nuestra Cuenta de Depósito No. 06-1050.</b>                               |
| <b>NO UTILICE ESTE ESPACIO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                               |
| <b>9. Declaración y firma: Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel del documento original.</b><br><br><div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <b>Robert C. Nabinger</b><br/> <b>Reg. No. 33.431</b><br/> <b>Nombre de la persona que firma</b> </div> <div style="text-align: center;"> <b>(firma: ilegible)</b><br/> <b>Firma</b> </div> <div style="text-align: center;"> <b>27 de mayo de 2003</b><br/> <b>Fecha</b> </div> </div> |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Numero total de páginas incluyendo la carátula, anexos y el documento: 5</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                               |

**CERTIFICACION DE ENVIO POR CORREO DE PRIMERA CLASE**

M. J. Hunt, Comisionado para Patentes, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450, certifica bajo 37 CFR §1.8(a) que esta correspondencia se deposita en el Servicio de Correo Postal de los Estados Unidos como correo de primera clase con porte suficiente en la fecha escrita a continuación y dirigido a Mail Stop Assignment Recordation Services, Comisionado para Patentes, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

27 de mayo de 2003  
**Fecha de Depósito**

(firma: ilegible)  
**Firma**

Sherry L. Hunt  
**Nombre de la Persona que Firma el Certificado**

**CESION**

**En consideración del pago de un dólar (\$1.00) y otras causas contractuales adecuadas, el recibo de lo cual se reconoce mediante el presente, los Cedentes**

**Anwar Jardien  
50 Alton Place, Apt. T1  
Brookline, MA 02446**

**Roman Rariy  
245 Kelton Street, #42  
Allston, MA 02134**

**Gurpreet S. Ahluwalia  
77 Lake Avenue  
Newton, MA 02459**

**Douglas Shancer  
2A Farmstead Way  
Acton, MA 01720**

**mediante el presente venden, ceden y transfieren al Cesionario mencionado a continuación**

**THE GILLETTE COMPANY  
(una corporación de Delaware)  
Prudential Tower Building  
Boston, Massachusetts 02199  
USA**

**sus sucesores y cesionarios, todo el derecho, título e interés no divididos para los Estados Unidos de América y todos los otros países en y de la invención(es) descrita en el Número Serial de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 10/397,132 (agenda No.: 00216-612001), presentada el 26 de marzo de 2003, llamada Reducción del Crecimiento del Vello, esta cesión incluyendo dicha solicitud y cualquier solicitud de continuación, división, sustituto, nacional,**

internacional o regional en cualquier país de que se derive o reivindique prioridad de la misma, y cualquier patente o registro de diseño otorgado en los Estados Unidos y todos los demás países, y autorizan al Cesionario para presentar solicitudes de patente y registros de diseño sobre dicha invención(es) en todo el mundo en su propio nombre y a reivindicar prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos anteriormente mencionada bajo cualquier tratado o convención que aplique.

Los Cedentes por el presente acuerdan que ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen ha sido o se hará o celebrará que entre en conflicto con esta cesión y venta. Los Cedentes además acuerdan proporcionar al Cesionario, según lo solicite, todos los hechos pertinentes y documentos relacionados con dicha invención(es), solicitudes, patentes y registros de diseños según se conozcan y sean accesibles a los Cedentes y ejecutar oportunamente y entregar al Cesionario o a su representante legal cualquiera y todos los documentos, instrumentos o afidávits requeridos para presentar solicitudes de patente o registros de diseño sobre dicha invención(es) en todo el mundo, para obtener, mantener y hacer cumplir dichas solicitudes, patentes o registros de diseños y transferir la propiedad legal de dichas solicitudes, patentes o registros de diseño al Cesionario.

Los Cedentes autorizan a sus representantes legales o a los representantes legales de los Cesionarios para que inserten el número de solicitud y fecha de presentación en los espacios en blanco que aparecen anteriormente si dicha información no está disponible en el momento de ejecución.

(firma: ilegible)

Anwar Jardien

En este día 21 de marzo de 2003, compareció personalmente ante mí, Anwar Jardien, quien ejecutó este instrumento de cesión como un acto y acción libre de su parte.

Estado de Norfolk

(firma: ilegible)

135

Condado de Massachusetts      Notario Público

Elizabeth Palmer  
Notario Público  
Commonwealth of Massachusetts  
Mi Comisión Expira el 9 de junio de 2006

(firma: ilegible)  
Roman Rariy

En este día 26 de marzo de 2003, compareció personalmente ante mí, Roman Rariy, quien ejecutó este instrumento de cesión como un acto y acción libre de su parte.

Estado de Norfolk  
Condado de Massachusetts      (firma: ilegible)  
Notario Público

Elizabeth Palmer  
Notario Público  
Commonwealth of Massachusetts  
Mi Comisión Expira el 9 de junio de 2006

(firma: ilegible)  
Gurpreet S. Ahluwalia

En este día 21 de marzo de 2003, compareció personalmente ante mí, Gurpreet S. Ahluwalia, quien ejecutó este instrumento de cesión como un acto y acción libre de su parte.

Estado de Norfolk  
Condado de Massachusetts      (firma: ilegible)  
Notario Público

148

136

Elizabeth Palmer  
Notario Público  
Commonwealth of Massachusetts  
Mi Comisión Expira el 9 de junio de 2006

firma: ilegible)  
Douglas Shander

En este día 21 de marzo de 2003, compareció personalmente ante mí, Douglas Shander, quien ejecutó este instrumento de cesión como un acto y acción libre de su parte.

Estado de Norfolk  
Condado de Massachusetts

(firma: ilegible)  
Notario Público

Elizabeth Palmer  
Notario Público  
Commonwealth of Massachusetts  
Mi Comisión Expira el 9 de junio de 2006

Aceptado por el Cesionario

The Gillette Company  
Por: (firma: ilegible)  
Donal B. Tobin  
VicePresidente,  
Propiedad Intelectual

Boston, Condado de Suffolk  
Massachusetts

En este día 2 de abril de 2003, compareció personalmente ante mí, Donal B. Tobin, quien sé que es VicePresidente, Propiedad Intelectual de The Gillette Company, con plena autoridad para aceptar cesiones en su nombre, quien ejecutó este instrumento de cesión como un acto y acción de The Gillette Company.

149

137

(firma: ilegible)  
Notario Público

John Norton  
Notario Público  
Notario Público  
Commonwealth of Massachusetts  
Mi Comisión Expira el 5 de septiembre de 2008

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 1 de julio de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 2177 DE 1989 MINISTERIO DE JUSTICIA  
*Anita Escobar de Tamayo*  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

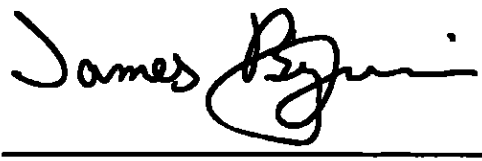
# Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. Country: **United States of America**  
This public document
- 2. has been signed by **Norman Goodman**
- 3. acting in the capacity of **County Clerk**
- 4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

## Certified

- 5. At New York, New York
- 6. the 28th day of June 2005
- 7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
- 8. No. NYC-10154818B
- 9. Seal/Stamp
- 10. Signature



James Bizzarri  
Special Deputy Secretary of State

State of New York  
County of New York,

NEW YORK  
COUNTY

442537

139

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record having by law a seal,  
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Frances Sarducci

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereto set my hand affixed my official seal this

JUN 28 2005

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman

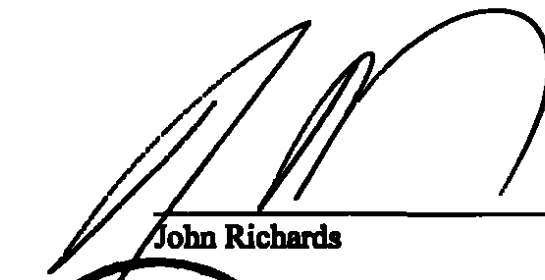
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

152

Case: H-252  
Colombia

I, John Richards, a Partner, in the firm of Ladas & Parry LLP, of 26 West 61st Street, New York, State of New York 10023, United States of America, patent attorneys for applicant, do certify pursuant to Rule 2105 C.P.L.R. that the attached document is a true copy of the original document it purports to reproduce.

UNITED STATES OF AMERICA)  
STATE OF NEW YORK       )  
COUNTY OF NEW YORK    )

  
John Richards  
 COUNTY CLERK

Subscribed and sworn before me this 24th Day of June 2005



Frances Serdjuk  
Notary Public, State of New York  
No. 41-4980872  
Qualified in Queens County  
Certificate Filed in New York County  
Commission Expires April 29, 2007

(SEAL)



UNITED STATES  
PATENT AND  
TRADEMARK OFFICE

00216-6/2001

RCU x  
141

NOVEMBER 06, 2003

PTAS

Chief Financial Officer and Chief Administrative Officer  
Washington, DC 20231  
www.uspto.gov

FISH & RICHARDSON P.C.  
ROBERT C. NABINGER  
225 FRANKLIN STREET  
BOSTON, MA 02110-2804



\*102461521A\*

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 05/29/2003

REEL/FRAME: 014109/0841  
NUMBER OF PAGES: 5

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:  
JARDIEN, ANWAR

DOC DATE: 03/21/2003

ASSIGNOR:  
RARIY, ROMAN

DOC DATE: 03/26/2003

ASSIGNOR:  
AHLUWALIA, GURPREET S.

DOC DATE: 03/21/2003

ASSIGNOR:  
SHANDER, DOUGLAS

DOC DATE: 03/21/2003

ASSIGNEE:  
GILLETTE COMPANY, THE  
PRUDENTIAL TOWER BUILDING  
BOSTON, MASSACHUSETTS 02199-8004

SERIAL NUMBER: 10397132  
PATENT NUMBER:

FILING DATE: 03/26/2003  
ISSUE DATE:

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| * No Docketing Required *     |    |
| Reviewed By Practice Systems  |    |
| Initials:                     | UX |
| Reviewed By Billing Secretary |    |
| Initials:                     |    |

RECEIVED

NOV 10 2003

FISH & RICHARDSON, P.C.  
BOSTON OFFICE

DOCKETED JWN 11/19/03

154

142

.014109/0841 PAGE 2

JEEVON JONES, EXAMINER  
ASSIGNMENT DIVISION  
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

155

06-02-2003

Substitute Form PTO-1505  
 Attorney Docket No.: 00216-612001  
 Client's Ref. No.: H-232 (KAY 39)

RECO

102461521  
ONLY

SHEET

5-29-03

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Commissioner for Patents: Please record the attached original document(s) or copy(ies).                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 1. Name of conveying party(ies):<br>Anwar Jardien, Roman Rarty, Gurpreet S. Ahluwalia and Douglas Shander<br>Additional name(s) attached? <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No                                                                                                                                                                              | 2. Name and address of receiving party(ies):<br>The Gillette Company<br>Prudential Tower Building<br>Boston, MA 02199-8004<br><br>Additional names/addresses attached? <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No                                                                                                |
| 3. Nature of conveyance:<br><input checked="" type="checkbox"/> Assignment<br><input type="checkbox"/> Merger<br><input type="checkbox"/> Security Agreement<br><input type="checkbox"/> Change of Name<br><input type="checkbox"/> Other:<br><br>Execution Date: March 21, 2003; March 26, 2003;<br>March 21, 2003; March 21, 2003                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 4. Application number(s) or patent number(s):<br>If this document is being filed with a new application, the execution date of the application is:<br>A. Patent Application No(s):<br>10/397,132<br>B. Patent No(s):<br><br>Additional numbers attached? <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 5. Name/address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:<br><br>ROBERT C. NABINGER<br>Fish & Richardson P.C.<br>225 Franklin Street<br>Boston, MA 02110-2804                                                                                                                                                                                                  | 6. Total number of applications/patents involved: 1<br>7. Total fee (37 CFR §3.41): \$40<br><input checked="" type="checkbox"/> Enclosed<br><input type="checkbox"/> Authorized to charge Deposit Account.<br>8. Deposit Account No.: 06-1050<br>Please apply any additional charges, or any credits, to our Deposit Account No. 06-1050. |
| DO NOT USE THIS SPACE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 9. Statement and Signature: <i>To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.</i><br><br>Robert C. Nabinger<br>Reg. No. 33,431<br>Name of Person Signing<br><br>Signature<br><br>May 27, 2003<br>Date<br><br>Total number of pages including coversheet, attachments and document: 5 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

20662753.doc

15/30/2003 EDOOPER 00000073 10397132

H FC:0021

CERTIFICATE OF MAILING BY FIRST CLASS MAIL

I hereby certify under 37 CFR §1.8(a) that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail with sufficient postage on the date indicated below and is addressed to the Mail Stop Assignment Recordation Services, Commissioner of Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

May 27, 2003  
 Date of Deposit

Signature

Sherry L. Hunt

Typed Name of Person Signing Certificate

100

**ASSIGNMENT**

In consideration of the payment of one dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, the below listed Assignors

Anwar Jardien  
50 Alton Place, Apt. T1  
Brookline, MA 02446

Roman Rariy  
245 Kelton Street, #42  
Allston, MA 02134

Gurpreet S. Ahluwalia  
77 Lake Avenue  
Newton, MA 02459

Douglas Shander  
2A Farmstead Way  
Acton, MA 01720

hereby sell, assign and transfer to the below listed Assignee

**THE GILLETTE COMPANY**  
(a Delaware corporation)  
Prudential Tower Building  
Boston, Massachusetts 02199  
USA

its successors and assigns, the entire undivided right, title and interest for the United States of America and all other countries in and to the invention(s) described in United States Patent Application Serial Number 10/397,132 (docket no. 00216-612001), filed on March 26, 2003, entitled **Reduction of Hair Growth**, this assignment including said application and any continuation, division, substitute, national, international, or regional application in any country which is derived or claims priority therefrom, and any patents or design registrations granted in the United States and all other countries thereon, and authorize Assignee to file patent applications and design registrations on said invention(s) worldwide in its own name and to claim priority from the aforementioned United States Patent Application under any applicable treaty or convention.

Assignors hereby covenant that no assignment, sale, agreement, or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale. Assignors further covenant to provide Assignee, upon request, with all pertinent facts and documents relating to said invention(s), applications, patents and design registrations as may be known and accessible to Assignors and to promptly execute and deliver to Assignee or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to file patent applications or design registrations on said invention(s) worldwide, to obtain, maintain and enforce said applications, patents or design registrations, and to transfer legal ownership of said applications, patents or design registrations to Assignee.

145

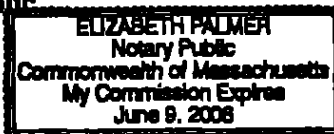
Assignors authorize their legal representative or the Assignee's legal representative to insert the application number and filing date in the blank spaces above if such information is unavailable at the time of execution.

Anwar Jardien  
Anwar Jardien

County of Norfolk  
State of Massachusetts

On this 21st day of March, 2003, personally appeared before me, Anwar Jardien, who executed this instrument of assignment as his/her free act and deed.

Elizabeth Palmer  
Notary Public



Roman Rariy  
Roman Rariy

County of \_\_\_\_\_  
State of \_\_\_\_\_

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2003, personally appeared before me, Roman Rariy, who executed this instrument of assignment as his/her free act and deed.

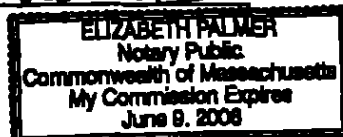
Notary Public

Gurpreet S. Ahluwalia  
Gurpreet S. Ahluwalia

County of Norfolk  
State of Massachusetts

On this 21st day of March, 2003, personally appeared before me, Gurpreet S. Ahluwalia, who executed this instrument of assignment as his/her free act and deed.

Elizabeth Palmer  
Notary Public

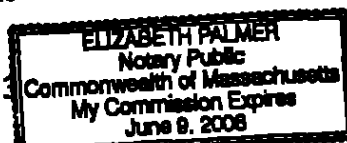


Douglas Shander  
Douglas Shander

County of Norfolk  
State of Massachusetts

On this 21st day of March, 2003, personally appeared before me, Douglas Shander, who executed this instrument of assignment as his/her free act and deed.

Elizabeth Palmer  
Notary Public



Page 2 of 3

158

Assignors authorize their legal representative or the Assignee's legal representative to insert the application number and filing date in the blank spaces above if such information is unavailable at the time of execution.

\_\_\_\_\_  
Anwar Jardien

County of Norfolk  
State of Massachusetts

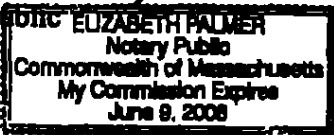
On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2003, personally appeared before me, Anwar Jardien, who executed this instrument of assignment as his/her free act and deed.

\_\_\_\_\_  
Notary Public

Roman V. Rariy  
Roman Rariy

County of Norfolk  
State of Massachusetts

On this 26<sup>th</sup> day of March, 2003, personally appeared before me, Roman Rariy, who executed this instrument of assignment as his/her free act and deed.

Elizabeth Palmer  
Notary Public  


\_\_\_\_\_  
Gurpreet S. Ahluwalia

County of Norfolk  
State of Massachusetts

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2003, personally appeared before me, Gurpreet S. Ahluwalia, who executed this instrument of assignment as his/her free act and deed.

\_\_\_\_\_  
Notary Public

\_\_\_\_\_  
Douglas Shander

County of Norfolk  
State of Massachusetts

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2003, personally appeared before me, Douglas Shander, who executed this instrument of assignment as his/her free act and deed.

\_\_\_\_\_  
Notary Public

147

Accepted by Assignee

The Gillette Company

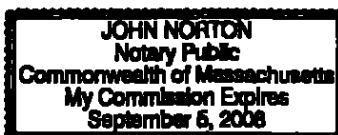
By: Donal B. Tobin

Donal B. Tobin  
Vice President,  
Intellectual Property

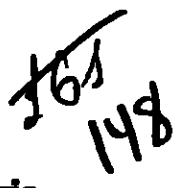
Boston, Suffolk County,  
Massachusetts

On this 2<sup>nd</sup> day of April, 2003, personally  
appeared before me Donal B. Tobin, known to me  
to be Vice President, Intellectual Property of The Gillette  
Company, with full authority to accept assignments on  
its behalf, who executed this instrument of assignment  
as the free act and deed of The Gillette Company.

John Norton  
Notary Public



160

**Folios: 168**

Fecha (HH): 2025-07-12 16:48:48

Transite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

**Procedencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

## REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**PATENTE DE INVENCION [ X ]**

## MODELO DE UTILIDAD [ 1 ]

- |                                                                                     |       |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|
| ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente                         | [ X ] | <u>1</u> |
| ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [ X ] | <u>1</u> |
| ◆ Descripción de la invención                                                       | [ X ] |          |
| ◆ Dibujos de ser estos pertinentes                                                  | [   ] |          |
| ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     | [ X ] | <u>2</u> |

**COMPLETA [X]**

**INCOMPLETA** [ ]

## DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

**COMPLETA [ ]**

**INCOMPLETA** [ ]

### ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

**COMPLETA [ ]**

**INCOMPLETA** [ ]

**Firma Responsable**

Fecha 12/10 12 de 2005

**Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10**

Commutador: 3 82 08 40

**Fax: 350 52 20**

**E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)**

**www.sic.gov.co**

**Bogotá, D.C., Colombia**

149

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

Folio ~~182~~

2020  
Bogotá DC

Doctor(a)  
ALICIA LLOREDA RICAURTE  
Apoderado(a) y/o Representante  
THE GILLETTE COMPANY

|             |                                   |                   |
|-------------|-----------------------------------|-------------------|
| REFERENCIA: | Radicación No.                    | 05 68497          |
|             | Solicitud Internacional           | PCT/US2004/008928 |
|             | Fecha límite inicio fase Nacional | 26 - 10 - 2005    |
|             | Trámite                           | 011               |
|             | Evento                            | 379               |
|             | Actuación                         | 416               |
|             | Oficio No.                        | 867               |
|             | Folios                            | 001               |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC

10 NOV. 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de  
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-40 Pisos 2, 5, 7 y 10  
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220  
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69  
Fax: 3 505220. E-mail: info@sig.gov.co  
Web: www.sig.gov.co e-mail: info@sig.gov.co  
Bogotá D.C. - Colombia