



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-37928

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

REGIMENES ANTICONCEPTIVOS TRIFASICOS EXTENDIDOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGIK -1/SS-, 31/√7 AGIP 107/18

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

Beerse, Belgica

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

Abril 21-2006

COMPLEMENTO

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

01-05-06

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica. Lugar de Constitución : Belgica Teléfono: Fax: E-mail	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: LAGUARDIA, Katherine, D. Dirección: 9 Gracie Square, New York, New York 10021, Estados Unidos de América Nacionalidad o domicilio: New York, New York, Estados Unidos de América.	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/032497 Fecha 30 de septiembre de 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/032558 A1 Fecha 14 de abril de 2005

6 TÍTULO (54) RÉGIMENES ANTICONCEPTIVOS TRIFÁSICOS EXTENDIDOS.

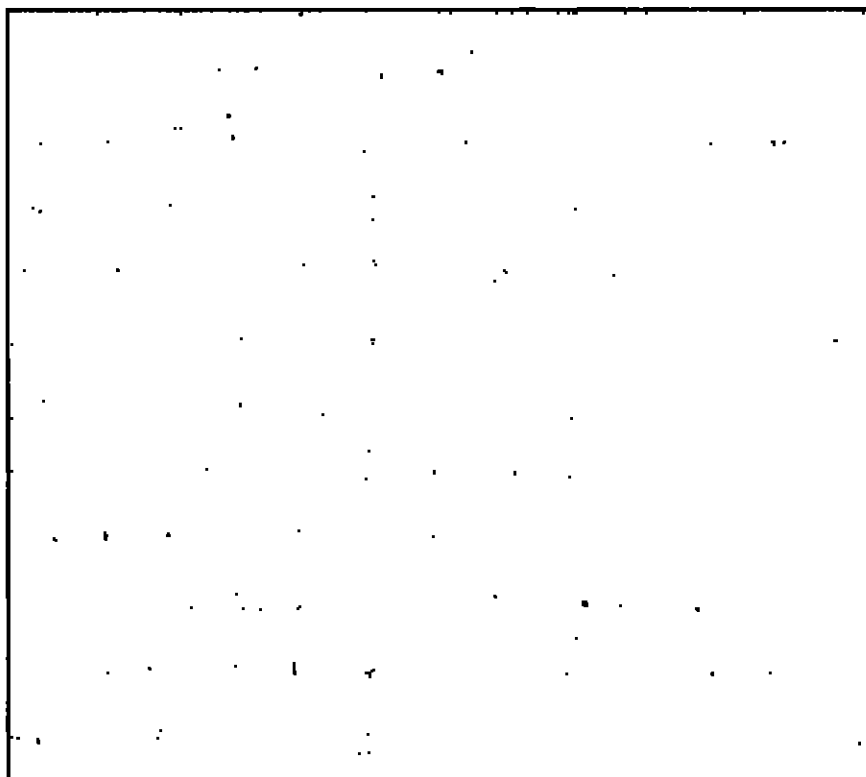
7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/565, ⁹¹/N7, A-61P ¹⁵/18

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>01 de octubre de 2003</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/507.536</u>
---	---	--	---

9 Comprobante de pago No. 06 - 24.707 **Fecha** 29 de marzo de 2006

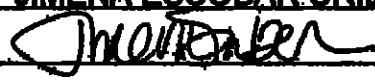
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros " Opinión escrita ".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2953/PCT

2953

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 24,707
FECHA : MARZO 29 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-037828-00000-0000 Fea: 2006-04-21 15:18:22
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTETVII Evt 378 FASENACIONALI
Art 411 REPRESENTACION Endre: 4A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51162175	29/03/2006	8,899,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

SO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Belgica, domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse, Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención titulada " **REGIMENES ANTICONCEPTIVOS TRIFASICOS EXTENDIDOS**".

Clase: A61K 31/565


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Folio 4 extracto
a

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe un régimen anticonceptivo oral trifásico extendido; de acuerdo con el régimen descrito, se administra una combinación de un
5 estrógeno y una progestina durante al menos 42 días consecutivos seguido de un período libre de hormonas de 4 a 8 días; el estrógeno y progestina se administran en una dosificación diaria anticonceptivamente efectiva durante una secuencia de por lo menos dos ciclos de al menos 21 días, en donde la dosificación de estrógeno permanece constante durante cada ciclo y la
10 dosificación de progestina incrementa en tres fases durante cada ciclo.

15

20

4A/lgp*mmf*dvb*

P06/396F

REGIMENES ANTICONCEPTIVOS TRIFASICOS EXTENDIDOS**REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUD RELACIONADA**

5 Esta solicitud reclama el beneficio de conformidad con 35 U.S.C. § 119(e) de la solicitud provisional No. de serie 60/507,536, presentada el 1 de octubre, 2003, la cual se incorpora a la presente en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

10

La presente invención se refiere a regímenes anticonceptivos orales de ciclo extendido para mujeres en edad de menstruación. En particular, la presente invención se refiere a regímenes anticonceptivos orales multifásicos extendidos que contienen una progestina y un estrógeno.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se conocen en la técnica regímenes anticonceptivos orales multifásicos que combinan una progestina y un estrógeno. Por lo regular, 20 estos productos de tipo combinación son administrados para incrementar o disminuir la dosificación de uno o ambos de los componentes durante el ciclo menstrual. Un régimen anticonceptivo oral de tipo combinación de tres etapas, o trifásico, es comercializado por Ortho-McNeil Pharmaceuticals, Inc. bajo la

marca comercial ORTHO TRI-CYCLEN LO. En la primera etapa de este régimen, se administra durante 7 días una tableta que contiene 25 µg de etinil estradiol (EE) y 0.180 mg de norgestimato (NGM). Esto es seguido de una segunda etapa, en donde se administra durante 7 días una tableta que

5 contiene 25 µg de etinil estradiol y 0.215 mg de norgestimato. En la tercera etapa del régimen, se administra durante 7 días una tableta que contiene 25 µg de etinil estradiol y 0.250 mg de norgestimato. Después de haber completado las tres etapas, se administra un placebo durante 7 días para permitir el sangrado de privación. Por consiguiente, el régimen se administra

10 en un ciclo estándar de 28 días para imitar el ciclo menstrual natural, esperando que la menstruación ocurra después de cada período de 21 días consecutivos de administración hormonal.

La administración extendida de hormonas anticonceptivas (también referida en la presente como "administración continua"), en donde no

15 existe intervalo libre de hormonas después del ciclo tradicional de 21 días de administración hormonal, es una práctica común entre las mujeres que desean retrasar o evitar el sangrado de privación. Con frecuencia, esto se realiza por conveniencia, por ejemplo, para evitar el sangrado de privación durante períodos vacacionales o para participar en deportes. Además de la

20 conveniencia de retrasar el sangrado de privación, la omisión del intervalo libre de hormonas o placebo de administración cíclica reduce muchos síntomas relacionados con la menstruación que ocurren con más frecuencia durante el intervalo libre de hormonas que durante el resto del ciclo. Dichos

síntomas incluyen dolores de cabeza, dolor pélvico, sensibilidad en el pecho, hinchazón e inflamación.

Los regímenes extendidos para administrar hormonas anticonceptivas orales han demostrado tener buena tolerancia y ser efectivos para evitar embarazo y para reducir el número de períodos de sangrado de privación experimentados durante el transcurso de la administración hormonal extendida. Aunque la mayoría de los estudios sobre uso extendido de anticonceptivos orales ha examinado regímenes monofásicos, ha existido una falta de interés general por buscar afanosamente un anticonceptivo oral trifásico como un régimen extendido. Los expertos en la técnica han razonado que los niveles de progestina ascendentes y descendentes empleados en el modelo trifásico, darán como resultado un sangrado inesperado que haría este modelo inaceptable para las mujeres que toman anticonceptivos orales. Contrario al razonamiento que hasta ahora ha guiado a la técnica anterior, la presente invención provee un régimen anticonceptivo oral trifásico extendido seguro y efectivo que logrará un control de ciclo aceptable.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención provee un régimen anticonceptivo oral trifásico extendido que comprende administrar a una mujer de edad fértil una combinación de un estrógeno y una progestina durante al menos 42 días consecutivos. Esto es seguido de un período libre de hormonas de 4 a 8 días

para permitir sangrado de privación. Una vez que se completa el período libre de hormonas, se reanuda la administración hormonal extendida. El estrógeno y progestina son administrados en una dosificación diaria anticonceptivamente efectiva durante una secuencia de por lo menos dos ciclos de al menos 21 días durante un total de por lo menos 42 días consecutivos de administración hormonal. La dosificación de estrógeno permanece constante durante cada ciclo; sin embargo, la dosificación de progestina incrementa en las tres etapas o fases durante cada ciclo.

De preferencia, se administra estrógeno en una dosificación diaria equivalente a 23-28 µg de etinil estradiol (EE) durante cada ciclo. De esta manera, por ejemplo, si se administra una secuencia de dos ciclos de 21 días durante un total de 42 días consecutivos de administración hormonal, el equivalente de 23-28 µg de etinil estradiol se administra diariamente durante el período completo de 42 días. Como se indicó anteriormente, la dosificación de progestina incrementa en tres fases durante cada ciclo. Durante una primera fase, se administra una dosificación diaria de progestina equivalente a 0.03-0.25 mg de norgestimato (NGM). Esto es seguido de una segunda fase durante la cual se administra una dosificación diaria de progestina de 0.1-0.35 mg de norgestimato. En una tercera fase, se administra una dosificación diaria de progestina equivalente a 0.15-0.50 mg de norgestimato. De este modo, en el caso en donde se administra una secuencia de dos ciclos de 21 días durante un total de 42 días de administración hormonal, se proveen dos regímenes de dosificación trifásica de progestina.

9 10

Las tres fases de administración de progestina en cada ciclo pueden tener la misma longitud o una longitud diferente. Por consiguiente, en una modalidad de la invención, se administra una dosificación diaria de progestina equivalente a 0.03-0.25 mg de norgestimato (NGM) en una primera fase de 5 a 8 días. Esto es seguido de una segunda fase de 7-11 días durante la cual se administra una dosificación diaria de progestina de 0.1-0.35 mg de norgestimato. En una tercera fase de 3 a 7 días, se administra una dosificación diaria de progestina equivalente a 0.15-0.50 mg de norgestimato. De este modo, en el caso en donde se administra una secuencia de dos ciclos de 21 días durante un total de 42 días de administración hormonal, se proveen dos regímenes de dosificación trifásica de progestina.

En el caso en donde las fases de administración de progestina en un ciclo sean de una longitud equivalente, cada ciclo se extiende durante al menos 21 días y es un múltiplo de 3. Así, la invención abarca una secuencia de ciclos en donde cada ciclo se extiende durante 21 días, 24 días, 27 días, 30 días, etc. Cada fase de administración de progestina dentro de un ciclo se determina al dividir los días totales en el ciclo entre 3. Por ejemplo, si cada ciclo tiene una longitud de 42 días, la progestina se administra en tres fases de 14 días cada una.

En una modalidad particularmente preferida de la invención, la combinación de estrógeno y progestina se administra durante una secuencia de cuatro ciclos de 21 días durante un total de 84 días de administración hormonal ininterrumpida. Una dosificación diaria de 25 µg de etinil estradiol se

administra durante cada ciclo de 21 días, y en consecuencia, durante el período completo de 84 días de administración hormonal. Se provee una secuencia de cuatro ciclos de 21 días de administración de progestina trifásica. Cada ciclo incluye una primera fase de 7 días en la cual se administra diariamente 0.180 mg de norgestimato, seguido de una segunda fase de 7 días en la cual se administra diariamente 0.215 mg de norgestimato, seguida de una tercera fase de 7 días en la cual se administra una dosificación diaria de 0.250 mg de norgestimato. Este programa de dosificación se repite entonces cada 21 días hasta 84 días. Por consiguiente, durante el período completo de 84 días consecutivos de administración hormonal, se proveen cuatro ciclos trifásicos de norgestimato. El período de 84 días de administración hormonal es seguido por un período libre de hormonas de 4 a 8 días para permitir el sangrado de privación, después de lo cual se reanuda la administración extendida.

15

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 ilustra el número medio de días de sangrado y/o manchado recurrente durante la fase de tratamiento del régimen extendido del estudio descrito en el ejemplo 1; y

20

la figura 2 ilustra el porcentaje de sujetos con sangrado y/o manchado durante los días 1 a 140 del estudio descrito en el ejemplo 1.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se indicó anteriormente, los anticonceptivos orales multifásicos no han sido utilizados para administración hormonal extendida.

- 5 En el caso particular de anticonceptivos orales trifásicos, los expertos en la técnica han razonado que los niveles de progestina ascendentes y descendentes empleados en el modelo trifásico darán como resultado sangrado inesperado, haciendo de esta manera que un régimen trifásico extendido sea inaceptable para mujeres que toman anticonceptivos orales. La
- 10 presente invención se basa en el razonamiento de que el elemento crítico para control de ciclo con un anticonceptivo oral es una dosis estable de estrógeno, mientras que la progestina provee el principal efecto anticonceptivo a través de la inhibición de la ovulación, mucosa cervical espesada y un endometrio atrófico.

- 15 La progestina, norgestimato, ha sido estudiada ampliamente. Es una progestina con una alta afinidad para receptores de progesterona endometrial y baja androgenicidad, reflejada por su relativa falta de unión a receptores de andrógenos y efecto mínimo en niveles de globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG). También es referida en la técnica como una
- 20 progestina "conservadora del endometrio" debido a que en modelos animales el endometrio permanece relativamente espeso y soportado en comparación con otras progestinas más androgénicas. En la rata ovariectomizada, el norgestimato mantiene el embarazo así como la progesterona.

En el ambiente clínico, no se aprecia diferencia en espesor endometrial entre anticonceptivos orales que contienen norgestinato monofásicos y trifásicos. Los anticonceptivos orales que contienen norgestinato parecen tener menos supresión endometrial que otras
5 progestinas anticonceptivas orales tales como desogestrel y levonorgestrel. Con base en estas propiedades, se ha especulado que el norgestinato puede contribuir a un control de ciclo mejorado en las mujeres.

En el caso de un régimen trifásico que combina una dosificación diaria de 25 µg de etinil estradiol con norgestinato, las ventajas son dobles:
10 una exposición total reducida a etinil estradiol y norgestinato, en comparación con un monofásico que provee una dosificación diaria de 35 µg de etinil estradiol. Además de proveer control de ciclo, el perfil farmacológico de norgestinato ofrece otros beneficios como una progestina, especialmente, baja androgenicidad y un buen perfil metabólico y de coagulación.

15 Por estas razones, el estudio de un sólo brazo descrito en el ejemplo I se llevó a cabo para probar el perfil de sangrado y satisfacción del paciente con un régimen anticonceptivo oral trifásico extendido. El estudio estableció que dicho régimen no da como resultado un control de ciclo reducido, es decir, sangrado y manchado recurrente incrementado, en donde
20 la dosis de progestina se ejecuta en fases mientras que la dosis diaria de etinil estradiol permanece constante a 25 µg durante todo el período extendido de administración hormonal.

EJEMPLO I

Panorama de diseño del estudio

Este es un estudio de etiqueta abierta que evalúa el perfil de sangrado de ORTHO TRI-CYCLEN LO (disponible de Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc, Raritan, NJ) dado en un régimen extendido, después de un régimen tradicional de ORTHO TRI-CYCLEN LO. Se registraron aproximadamente 50 sujetos de sexo femenino. Todos los sujetos recibieron ORTHO TRI-CYCLEN LO en un régimen tradicional de dos ciclos de 28 días.

Después de la fase de tratamiento del régimen tradicional, todos los sujetos recibieron ORTHO TRI-CYCLEN LO en una fase de tratamiento del régimen extendido, que consiste en 84 días de tratamiento con ORTHO TRI-CYCLEN LO.

La fase de tratamiento del régimen tradicional consistió en dos ciclos de ORTHO TRI-CYCLEN LO administrado de la siguiente manera: 180 µg NGM/25 µg EE tomado diariamente durante una semana (7 días); seguido de 215 µg NGM/25 µg EE tomado diariamente durante una semana (7 días), seguido de 250 µg NGM/25 µg EE tomado diariamente durante una semana (7 días), seguido de placebo tomado diariamente durante una semana (7 días).

Después de la fase de tratamiento del régimen tradicional, los sujetos recibieron ORTHO TRI-CYCLEN LO dado en un régimen extendido, el cual se define como: 180 µg de NGM/25 µg de EE, tomado diariamente

durante una semana (7 días), seguido de 215 µg NGM/25 µg EE tomado diariamente durante una semana (7 días), seguido de 250 µg NGM/25 µg EE tomado diariamente una semana (7 días). Esta secuencia se repitió tres veces más durante un total de 84 días.

5 La fase de tratamiento del régimen extendido fue seguida de una semana (7 días) sin medicamento.

Los sujetos eran mujeres de 18 – 45 años de edad, en buena salud y postmenárgicas/premenopáusicas. Los sujetos no tenían un historial o presencia de trastornos comúnmente aceptados como contraindicaciones para terapia hormonal esteroidal. Los sujetos fueron atendidos en una visita de selección hasta 28 días antes de la dosificación para que se les realizara un examen físico, examen ginecológico (incluyendo un examen de pecho), historial médico, y signos vitales. Además, se realizó un frote de Papanicolau en la visita de selección a menos a que se haya realizado un frote de Papanicolau en los 6 meses anteriores que no mostrara evidencia de displasia o malignidad. Los sujetos que cumplieron los criterios de elegibilidad para este estudio regresaron a la visita 2, la cual se programó hasta 7 días (día -7 a día 1, definido como el primer día en que se tomó el medicamento del estudio) antes del inicio esperado de su siguiente menstruación. En esta visita, se tomaron los signos vitales de los sujetos, se realizó una prueba de embarazo (para ocurrir no más de 7 días antes de la administración de la primera dosis del medicamento), se registraron los eventos adversos y se entregaron diarios y el medicamento del estudio. Se instruyó a los sujetos a iniciar su

10

15

20

medicamento de estudio el primer día de su siguiente menstruación. Se administraron pruebas de embarazo por orina a todos los sujetos en las visitas 2, 3, 4 y 5.

5 Los sujetos regresaron para la visita 3 entre los días 50-56. Se repitieron todos los procedimientos de la visita 2. Además, los sujetos recibieron cuatro dialpaks de 28 días (eliminando las 7 tabletas de medicamento inerte) así como un dialpak de respaldo para medicamento de reemplazo.

10 Los sujetos regresaron para la visita 4 entre los días 88-94. Se repitieron todos los procedimientos de la visita 3. (Los sujetos recibieron otro dialpak de respaldo cuando fue necesario). La visita final (visita 5) ocurrió entre los días 141-147. Se realizó a todos los sujetos un examen físico, examen ginecológico (incluyendo un examen de pecho), y signos vitales. Todo el medicamento del estudio no utilizado y diarios de los sujetos se recogieron
15 y revisaron. Los sujetos y el investigador principal también completaron una evaluación global.

Los cuestionarios de satisfacción de tratamiento y de calidad de vida de los sujetos se administraron en la visita 3, y en la visita final.

20 Evaluaciones de eficacia

Se entregó a los sujetos un diario para registrar los datos de sangrado. El número de almohadillas, tampones, y pantiprotectores utilizados se registraron en sus tarjetas diarias.

Se proporcionó a los sujetos los cuestionarios validados de calidad de vida (QOL) SF12 y MHI-5. El SF12 consiste en 12 elementos a partir de los cuales se derivan las puntuaciones para los siguientes dominios: funcionamiento físico, función física, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, función emocional, salud mental. El MHI-5 consiste en 5 elementos a partir de los cuales se deriva la puntuación para un dominio, salud mental. También se proporcionó a los sujetos un cuestionario de satisfacción de tratamiento validado el cual incluye evaluaciones de varios aspectos de satisfacción con los métodos anticonceptivos hormonales.

El investigador a cargo del estudio y cada sujeto proporcionaron una evaluación global de la fase de tratamiento del régimen extendido. La escala de calificación para la evaluación final por parte del investigador y del sujeto incluye excelente, bueno, regular o deficiente.

Criterios de eficacia

Se utilizaron las siguientes definiciones en la evaluación de criterios de eficacia:

Sangrado: sangrado vaginal que requiere protección sanitaria de por lo menos una almohadilla o tampón al día.

Manchado: sangrado vaginal que no requiere protección sanitaria (es aceptable el uso de pantiprotectores)

Día de sangrado: un día en el cual se registra sangrado.

Día de manchado: un día en el cual se registra sólo manchado.

Si el manchado y sangrado ocurren el mismo día, el sangrado es el evento dominante y el día debe ser registrado como un día de sangrado.

Día sin sangrado: un día en el cual no se registra ni sangrado ni
5 manchado.

Episodio de sangrado/manchado: cualquier conjunto de uno o más días consecutivos de sangrado o manchado ligados por días sin sangrado.

Sangrado y/o manchado recurrente: sangrado o manchado
10 durante el intervalo de administración de fármaco del estudio que no es continuo con el sangrado o manchado libre de fármaco del ciclo anterior, ni continuo sin interrupción en el intervalo libre de fármaco.

Día 1: el primer día con medicamento del estudio.

Las principales variables de eficacia son el número de días de
15 sangrado y/o manchado y el número de días de sangrado para intervalos de tiempo especificados dentro de los 84 días del régimen extendido. En particular, el punto final de interés es la comparación de sangrado/manchado entre la semana 3 y semana 4; semana 6 y semana 7; y semana 9 y semana
10. Es durante estas semanas que el sujeto experimentará una disminución
20 de la dosis de progestina más alta hacia la más baja.

B A

Evaluaciones de seguridad

Se realizarán las siguientes evaluaciones de seguridad durante el estudio para medir la seguridad y tolerabilidad de ORTHO TRI-CYCLEN LO:

- 5 **Eventos adversos: (EA):** Los EA fueron reportados por el sujeto (o cuando fuera apropiado por el representante legalmente autorizado del sujeto) durante el estudio.

Prueba de embarazo por orina: Se realizó a los sujetos una prueba de embarazo por orina no más de 7 días antes de la administración de la primera dosis del medicamento de estudio. Se realizó a los sujetos una prueba de embarazo por orina en cada visita, después de la visita 1.

Cualquier anomalía clínicamente importante persistente al final del estudio se siguió hasta resolución, o hasta llegar a un punto final clínicamente estable.

15

Terminación

Se consideró que un sujeto terminó el estudio si llegó al día 147 del estudio. Los sujetos que se retiraron del estudio por cualquier razón antes de terminar la fase de tratamiento del régimen extendido, no se les consideró haberlo terminado.

20

Resultados del estudio

La figura 1 ilustra el número medio de días de sangrado y/o manchado recurrente en la transición entre ciclos consecutivos durante la fase de tratamiento del régimen extendido. Es en estas transiciones en donde ocurre el cambio más importante en dosificación de progestina, es decir, la dosificación de norgestimato se redujo de 250 µg al día en la tercera semana de un ciclo anterior a 180 µg al día en la primera semana del siguiente ciclo consecutivo. De acuerdo con el entendimiento de los expertos en la técnica, es en la transición entre ciclos consecutivos en donde ocurre la cantidad más importante de sangrado y/o manchado. Los datos presentados en la figura 1 muestran inesperadamente que éste no es el caso. Un incremento importante en el número medio de días de sangrado y/o manchado recurrente ocurrió solamente durante la transición del primer ciclo al segundo ciclo en la fase de tratamiento del régimen extendido. No ocurrió algún cambio importante en el número medio de días de manchado y/o sangrado durante la transición del segundo al tercer ciclo, o durante la transición del tercer al cuarto ciclo en la fase de tratamiento del régimen extendido.

La figura 2 ilustra el porcentaje de sujetos con sangrado y/o manchado durante los 1 a 140 del estudio. Los datos en la figura 2 muestran que el gran pico en sangrado y/o manchado recurrente que ocurre en la tercera semana de cada ciclo administrado en la fase de tratamiento del régimen tradicional no está presente durante las transiciones entre los ciclos administrados en la fase de tratamiento del régimen extendido.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un método de anticoncepción que comprende los pasos de:
administrar a una mujer de edad fértil una combinación de un estrógeno y una
progestina durante al menos 42 días consecutivos seguido de un período libre
de hormonas de 4 a 8 días, dicho estrógeno y progestina son administrados
en una dosificación diaria anticonceptivamente efectiva durante una secuencia
10 de por lo menos dos ciclos de al menos 21 días, en donde la dosificación de
estrógeno permanece constante durante cada ciclo y la dosificación de
progestina incrementa en las tres fases durante cada ciclo.

2.- El método de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque para cada ciclo, el estrógeno se administra en
15 una dosificación diaria equivalente a 23-28 µg de etinil estradiol, y la
progestina se administra en una primera fase en una dosificación diaria
equivalente a 0.03-0.25 mg de norgestinato, seguido de una segunda fase en
una dosificación diaria equivalente a 0.1-0.35 mg de norgestinato, seguido de
una tercera fase en una dosificación diaria equivalente a 0.15-0.50 mg de
20 norgestinato.

3.- El método de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque cada fase es de igual longitud.

22

4.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el estrógeno y progestina se administran en una secuencia de cuatro ciclos de 21 días durante un total de 84 días de administración ininterrumpida de estrógeno y progestina.

5 5.- El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque para cada ciclo de 21 días, se administra diariamente 25 µg de etinil estradiol, y se administra diariamente 0.180 mg de norgestimato en una primera fase de 7 días, seguido de 0.215 mg de norgestimato administrado diariamente en una segunda fase de 7 días,
10 seguido de 0.250 mg de norgestimato administrado diariamente en una tercera fase de 7 días.

FIG 1

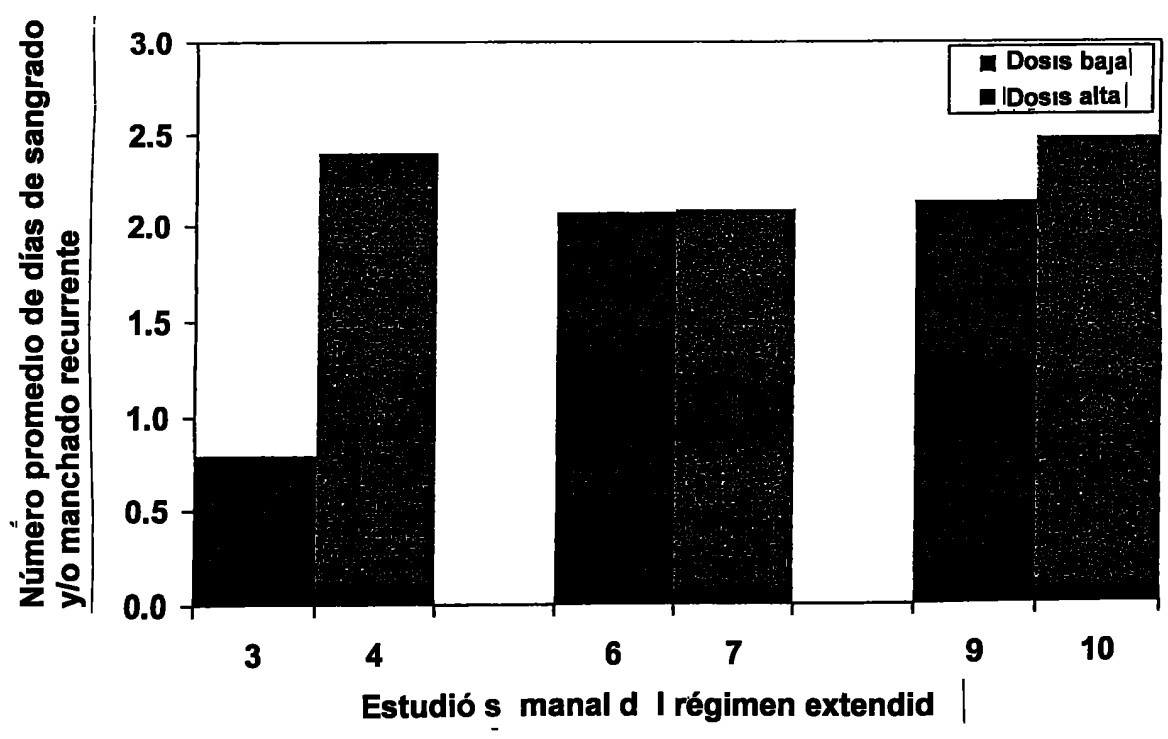
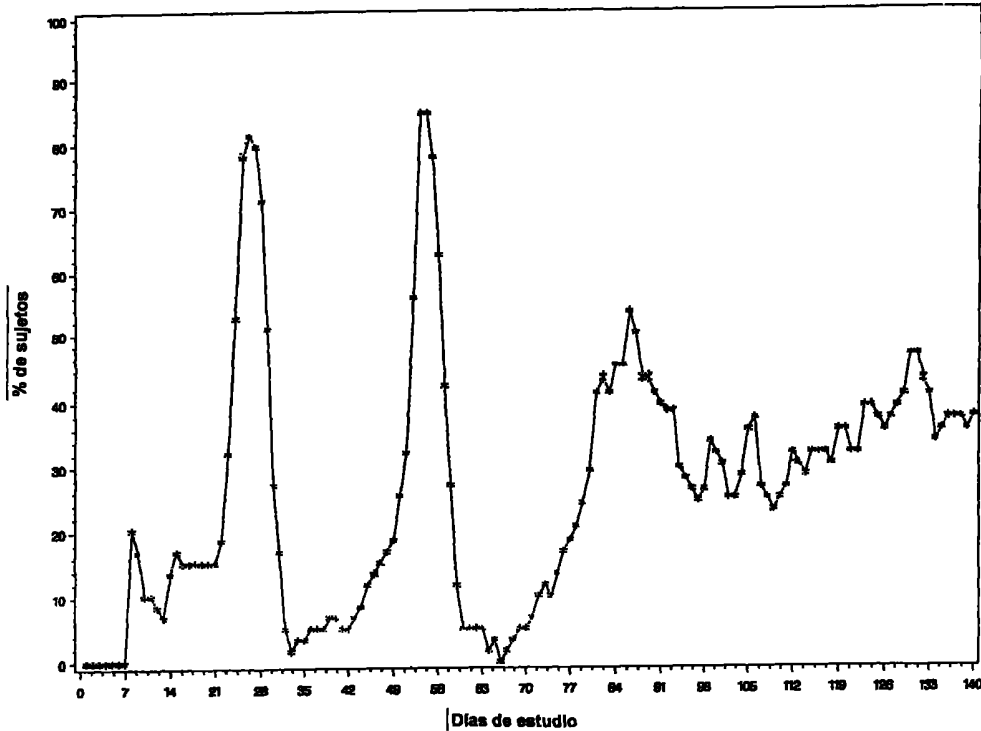


FIG. 2

Porcentaje de sujetos con sangrado y/o manchado durante los días 1 a 140



W/O 2005/032558

2/2

PCT/US2004/032497

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD-2130 PCT
I	Title of invention	EXTENDED TRIPHASIC CONTRACEPTIVE REGIMENS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 BEERSE Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-3711
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	LAGUARDIA, Katherine D.
III-1-5	Address	9 Gracie Square NY New York, New York 10021 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-3711
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	JKentoff@corus.jnj.com
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	KENTOFFIO, Joseph, S. (33,189)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	01 October 2003 (01.10.2003)
VI-1-2	Number	60/507,536
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

2526

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	9	-
IX-3	Claims	1	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	2	-
IX-7	TOTAL	17	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other	PCT Power of Attorney signed by K.D. LaGuardia	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Joseph S. Kentoffio	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

27
10

28
27

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/ROH101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD-2130 PCT
I	Title of invention	EXTENDED TRIPHASIC CONTRACEPTIVE REGIMENS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 BEERSE Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-3711
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	LAGUARDIA, Katherine D.
III-1-5	Address	9 Gracie Square NY New York, New York 10021 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

29 30

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-3711
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	JKentoff@corus.jnj.com
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	KENTOFFIO, Joseph, S. (33,189)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	01 October 2003 (01.10.2003)
VI-1-2	Number	60/507,536
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

21
30

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	9	-
IX-3	Claims	1	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	2	-
IX-7	TOTAL	17	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-6	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other	PCT Power of Attorney signed by K.D. LaGuardia	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Joseph S. Kentoffio	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

32
31

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 April 2005 (14.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/032558 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/565, 31/57, A61P 15/18

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/032497

(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, KE, KG, KP, KR, 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, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
30 September 2004 (30.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/507,536 1 October 2003 (01.10.2003) US

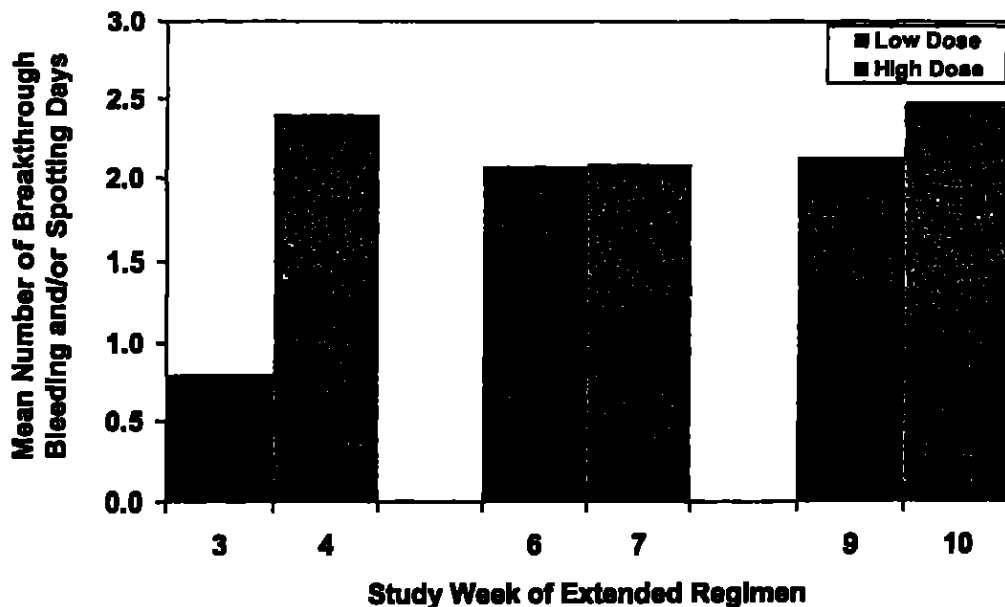
(71) Applicant (for all designated States except US): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 BIERSE (BE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): LAGUARDIA, Katherine D. [US/US]; 9 Gracie Square, New York, NY 10021 (US).

[Continued on next page]

(54) Title: EXTENDED TRIPHASIC CONTRACEPTIVE REGIMENS



(57) Abstract: An extended triphasic oral contraceptive regimen is disclosed. According to the disclosed regimen, a combination of an estrogen and a progestin is administered for at least 42 consecutive days followed by a hormone-free period of from 4 to 8 days. The estrogen and progestin are administered in a contraceptively effective daily dosage for a sequence of at least two cycles of at least 21 days, wherein the estrogen dosage remains constant over each cycle and the progestin dosage increases in three phases over each cycle.

WO 2005/032558 A1

34
30**Published:**

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

36
34

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/565 A61K31/57 A61P15/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DAVIS ANN ET AL.: "Triphasic Norgestimate-Ethinyl Estradiol for Treating Dysfunctional Uterine Bleeding" OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, vol. 96, no. 6, December 2000 (2000-12), pages 913-920, XP002317447 page 915, left-hand column, paragraph 1	1-5
Y	WO 00/38691 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC) 6 July 2000 (2000-07-06) claims 1,4	1-5

-/-

☒ 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 claim or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

15 February 2005

Date of mailing of the international search report

25/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5010 Patentstrasse 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-8040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beranová, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
/US2004/032497

26
35

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HAMERLYNCK J V T H ET AL.: "Postponement of withdrawal bleeding in women using low-dose combined oral contraceptives" CONTRACEPTION, vol. 35, no. 3, 1987, pages 199-205, XP002317448 page 201, "Tablet regimen"	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/032497

37
36

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1 - 5 are directed to a method of contraception, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/US2004/032497

38
37

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0038691	A	06-07-2000	
		AU 765153 B2	11-09-2003
		AU 1936500 A	31-07-2000
		BR 9916579 A	02-10-2001
		CA 2356747 A1	06-07-2000
		CN 1334734 T	06-02-2002
		CZ 20012184 A3	15-01-2003
		EP 1140109 A1	10-10-2001
		HU 0104680 A2	29-04-2002
		JP 2002533398 T	08-10-2002
		MX PA01006533 A	04-06-2002
		NO 20013144 A	23-08-2001
		NZ 512404 A	29-08-2003
		RU 2225207 C2	10-03-2004
		SK 8872001 A3	05-03-2002
		TR 200101826 T2	21-12-2001
		WO 0038691 A1	06-07-2000
		US 6214815 B1	10-04-2001
		US 2001044429 A1	22-11-2001
		ZA 200106006 A	21-10-2002

FEB 28 2005

To:

PCT
J&J PAT. DKT. SECTION

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/US2004/032497

International filing date (day/month/year)
30.09.2004

Priority date (day/month/year)
01.10.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/565, A61K31/57, A61P15/18

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

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 56.1bis(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 - Glitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer

Beranová, P

Telephone No. +49 30 25901-333



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/032497

39

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:

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 - 5

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1 - 5 (with regard to industrial applicability) 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. 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.

☐ 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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/032497

42
41

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.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 - 5
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1 - 5
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	-
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

43
42

Re Item III.

3.1 Claims 1 - 5 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

5.1 The following documents are referred to in this communication:

- D1: DAVIS ANN ET AL.: "Triphasic Norgestimate-Ethinyl Estradiol for Treating Dysfunctional Uterine Bleeding" OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, vol. 96, no. 6, December 2000 (2000-12), pages 913-920, XP002317447
- D2: WO 00/38691 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC) 6 July 2000 (2000-07-06)
- D3: HAMERLYNCK J V T H ET AL.: "Postponement of withdrawal bleeding in women using low-dose combined oral contraceptives" CONTRACEPTION, vol. 35, no. 3, 1987, pages 199-205, XP002317448

5.2 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject matter of claims 1 - 5 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3)PCT.

Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses a triphasic oral contraceptive (OC) regimen comprising a fixed concentration of ethinyl estradiol in combination with increasing concentrations of norgestimate followed by a 7 day pill-free period (page 915, left-hand column, 1st paragraph).

The present application differs from the disclosure of D1 in that the triphasic OC is administered in an **extended regimen**, i.e. two consecutive cycles of 21 days (= total of 42 days) followed by a hormone-free period of 4 to 8 days.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as preventing withdrawal bleeding and avoiding/reducing menstrual-related symptoms.

Although it is known in the related art that such extended regimens are mainly used with monophasic OCs, D3 relates to an extended regimen comprising the administration of two cycles of a triphasic OC (combination of ethinyl estradiol + levonorgestrel) (page 201, paragraph "Tablet regimen").

Therefore it is considered that the features disclosed in D1 and D3 would be combined by the skilled person, without exercise of any inventive skills in order to solve the

44
43

problem posed. The proposed solution in the present application thus cannot be considered inventive (Article 33(3) PCT).

5.3 For the assessment of the present claims 1 - 5 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 a method of contraception, but may allow, however, claims to a known compound for its non-personal, non-private use as a contraceptive.



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22312-1450
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY. DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/507,536	10/01/2003		160	PRD-2130			

000027777
PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

RECEIVED

DEC 10 2003

J&J PAT. DKT. SECTION

CONFIRMATION NO. 6581

FILING RECEIPT



OC000000011400144

Date Mailed: 12/03/2003

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Katherine D. LaGuardia, New York, NY;

If Required, Foreign Filing License Granted: 12/02/2003

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Extended triphasic contraceptive regimens

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

45

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-037825-00000-0000 Feb: 2008-04-21 15:16:22
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEMII Ene 378 FASENACIONALJ
Art 414 DELEGATARIOJ Ene 48

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	USUARIO	RADICADOR
()	()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Descripción de la invención.	()	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:


21 de 2006.