

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-120228

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: TRATAMIENTO DE LAHEMORRAGIA DE DISRUPCION EN REGIMENES
ANTICONCEPTIVOS EXTENDIDOS.

SOLICITANTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

BC → A61K 31/565, 31/57, 31/525, 31/585, A61P 15/18.

DIRECCIÓN: Mullerstrasse 178. 13353. Berlin Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 28 de Noviembre de 2006

P2006/000231

55

06/231 2



OLARTE RAISBECK

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-120228- -00000-0000
Fec: 2005-11-28 17:19:21 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTE Y
EVE: 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folio: 95

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

30/11/06

1

SOLICITUD DE:

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFTDirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín
AlemaniaNacionalidad o Domicilio: ALEMANALugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
APODERADONombre: J. IAN RAISBECKDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: ANDREAS SACHSEDirección: Hainbuchenstrasse 22, 13465 Berlín, AlemaniaNacionalidad o Domicilio: ALEMANA

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/004777

Fecha

Abril 29, 2005Publicación Internacional No. WO 2005/105103

Fecha

Noviembre 10, 2005

6

Título (54): TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DE DISRUPCION EN REGIMENES
ANTICONCEPTIVOS EXTENDIDOS.

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/565, 31/57, 31/575, 31/585, A61P 15/18

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

Abril 30, 2004

60/566.443

US

Mayo 28, 2004

60/575.024

US

Junio 7, 2004

60/577.199

US

Diciembre 27, 2004

60/638.380

US

Marzo 10, 2005

60/660.068

9

Comprobante de pago No. 06 - 91.060Fecha Noviembre 28, 2006

10

ANEX S

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 05-119.657. Adjunto copia simple.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 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. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:


C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-120228-00000-0000
Fec: 2006-11-28 17:19:21 Dep. 2020 NUECREACIONES
TRA. 11 PATENTEYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 91,060
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2006

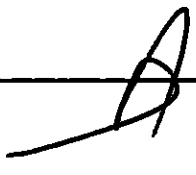
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56710009	27/11/2006	3,704,000.00

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

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

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



ACTUACION NOTARIAL

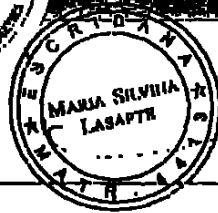
N-004947041

1 FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y
2 CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a
3 favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos
4 Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año
5 DOS MIL CINCO, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del
6 Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino,
7 mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ann Reynolds, titular del
8 Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la
9 Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad, persona capaz y de mi
10 conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y
11 EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad "SCHERING
12 AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13153 Berlin,
13 Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual
14 mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al
15 folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y
16 transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo
17 pertinente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el
18 referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido
19 revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En
20 consecuencia DICE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE
21 PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de CARLOS REINALDO
22 OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK, al solo y único objeto de que en nombre y
23 representación de la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT" y
24 actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten
25 exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los



11 004947041

actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que
transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 186.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA
NÚMERO CUARENTA Y CUATRO.-- En la Ciudad Autónoma de Buenos
Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS
MIL CINCO, ante mí Escribana Autorizante, ..., COMPAECE: Gerardo
MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ann
Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con
domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad,
persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio
derecho. Y EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo, del
PODER que le fuera conferido a su favor el día 7 de abril de 2.005, en Berlín,
Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT", con domicilio
en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el
requiriente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de
poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita el compareciente, se
encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en
idioma alemán, legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de
La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por
la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que el requirente tiene interés legítimo en
su solicitud.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del original del
instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el
que agrego a la presente y transcripto dice: "MOELLER & CO (sigue texto en idioma
extranjero).- Poder Los abajo firmante/s Schering Aktiengesellschaft Müllerstraße 178
13353 Berlin, Germany domiciliados en declaram por el presente otorgar a



ACTUACION NOTARIAL

[Handwritten signature]

N° 004947042

1 GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las
2 autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes
3 de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de
4 propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a
5 cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado,
6 presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declamaciones,
7 apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar
8 testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer
9 cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por
10 otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar
11 y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro
12 tuvieran en ..., en Sudamerica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas
13 de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de
14 propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
15 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
16 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
17 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por
18 oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el
19 nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o
20 nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto,
21 podrá presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante
22 cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos,
23 rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver
24 posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, inchar,
25 recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciars, exigir y dar



N. 004947042

cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento,
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este
mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y
firmado en Berlín, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa.
ppa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose".- ES COPIA FIEL,
doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el
poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en
hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en
idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de
1961) doy fe.- A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma
nacional la que transcrita textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A
continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering
Aktiengesellschaft", de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los
siguientes textos que traducidos dicen).- La versión en inglés es para su información
únicamente.- Registro de Actas Nº R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de
colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, Nº 7, de la Ley de Certificaciones. Mi
pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue
contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por
los siguientes:- Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y del Dr.
Thomas Seuß, que nació el 17 de setiembre de 1963, ambos de mi personal
conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178.-
Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuve a la vista en el día de hoy las Actas del
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, Nº de



ACTUACION NOTARIA



[Handwritten signature]

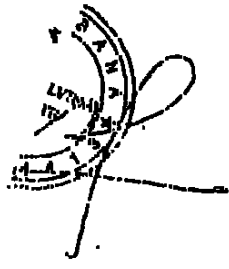
N 004947043

1 Acta HR D 283, que el Dr. Klose y el Dr. Seuss están autorizados en su carácter de
2 Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín.-
3 Berlín, 7 de abril de 2005.- (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y
4 sello en oblea aplicado sobre precinto:) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE
5 CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de
6 octubre de 1961)- País: República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue
7 firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del
8 Escribano.-Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal
9 Regional de Berlín con el N° 9101 a E- F 1927/2005 - Sello (Hay un sello en oblea
10 sobre precinto:) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN- El
11 Funcionario autorizado (Firmado y aclarado:) Bittning - Juez Principal del Tribunal
12 Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de
13 referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma
14 nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello
15 que dice: "Laura Thieberger Matrícula de Traductores. Alemán- Francés. Tomo II
16 Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98- (La Plata). Inglés. Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo
17 III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos N° 173."- ES COPIA FIEL,
18 doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES
19 PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización
20 N° T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián SIGALOFF".- En
21 el margen superior derecho hay un sello timbrador que dice: "COLEGIO DE
22 TRADUCTORES PÚBLICOS 24.5.05. LEGALIZACIONES \$20.00. CTPBA.
23 UNIDAD N° 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada
24 traductora, ..., que dice: "N° 00824188. COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
25 DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. República Argentina. Ley 20.305.



N 004947043

LEGALIZACIÓN. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el
artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que
aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor
Público: THIEBERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el
folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número:
3258/2005/15 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice
Marcelo F. Sigaloff Encargado Dto. de Legalizaciones Colegio de Traductores
Públicos de la Ciudad de Buenos Aires.....- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado
el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado
apoderado -...- LEO está escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba
de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1788, a
mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3)
sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
N004823958 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
otorgamiento, doy fe.". Sigue una firma y un sello: María Silvina Lasarte. Escribana
Mat. 4413."- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia,
doy fe.- CUARTO: Finalmente el compareciente expresa: a) Que el presente
otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que
los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir el presente poder en ninguna
de sus partes.- Yo, la Autorizante advierto al compareciente, a tenor de lo dispuesto en

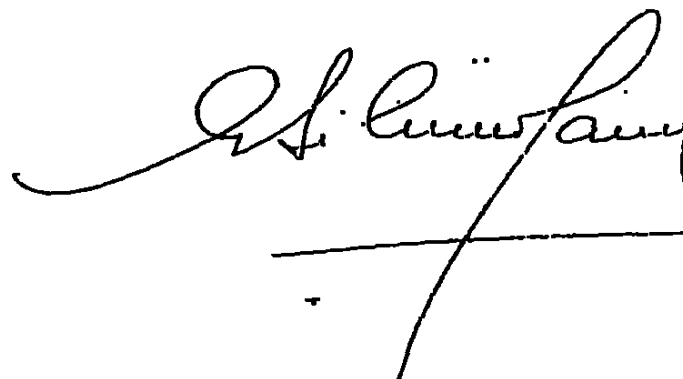
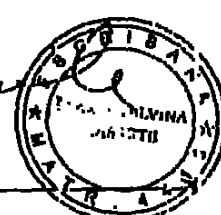


ACTUACION NOTARIAL



N 004947044

1 el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los
2 alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por
3 sí este instrumento.- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en
4 prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
5 MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
6 escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, a
7 mi cargo. PARA EL PODERDANTE. expido la presente **PRIMERA COPIA** en
8 cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
9 N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
10 otorgamiento, doy fe.-

11
12 
13
14 
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

CECIA - LEY 184 GCRB
LEGALIZACION

050623035431

050623226358

050623035431



23/06/2003 14:48:41 23/06/2003 14:48:48

004947044

REC
DE
BUE

36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1901)

A 00037959

1. PAIS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZLOR

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS

AIRES
CIUDAD DE
BUENOS
AIRES

LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

6. El día 23/06/2005

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 050623035431

9. Sello / Timbre



10. Firma

NESTOR ESTEBAN AZLOR
ABOGADO EN EJERCICIO
CALLE 12 N° 1000



LEGALIZACION



006549485

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma



y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

firmantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

el N° 050623226358/6

La presente legalización se hace sobre

el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Jueves 23 de Junio de 2015

ESC. NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 November 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/105103 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/565, 31/57, 31/575, 31/585, A61P 15/18
- (21) International Application Number:
PCT/EP2005/004777
- (22) International Filing Date: 29 April 2005 (29.04.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/566,443 30 April 2004 (30.04.2004) US
60/575,024 28 May 2004 (28.05.2004) US
60/577,199 7 June 2004 (07.06.2004) US
60/638,380 27 December 2004 (27.12.2004) US
60/660,068 10 March 2005 (10.03.2005) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).
- (72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): SACHSE, Andreas [DE/DE]; Hainbuchenstrasse 22, 13465 Berlin (DE).
- (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, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (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, IS, IT, LT, 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: MANAGEMENT OF BREAKTHROUGH BLEEDING IN EXTENDED HORMONAL CONTRACEPTIVE REGIMENS

(57) Abstract: The present invention relates to a flexible extended use regimen for a hormonal contraceptive useful to manage bleeding problems associated with fixed extended use of hormonal contraceptives and to a pharmaceutical package containing the respective hormonal contraceptive.

Management of Breakthrough Bleeding In Extended Hormonal Contraceptive Regimens

The present invention relates to an extended use regimen for a hormonal contraceptive useful to manage bleeding problems associated with currently practiced fixed extended use of hormonal contraceptives, e. g. Seasonale®, and to a pharmaceutical package containing the hormonal contraceptive to be used in such extended regimen.

Background

The idea of applying oral contraceptives (OCs) for 21 days followed by a pill break of 7 days to allow withdrawal bleeding was based primarily on the desire to mimic the natural menstrual cycle resulting in 13 menstruations per year. A Dutch telephone survey (Contraception, 1999;59:357-362) found that the majority of women would prefer either a decreased frequency of bleeding to less than once a month or complete elimination through the extended use of oral contraceptives. Additionally, the majority of women (80.5 %) preferred to have either less painful, shorter or less heavy periods or even desired complete amenorrhea.

The first large study on a fixed extended oral contraceptive regimen (90 days = 84 days of active pills followed by 6 hormone-free (placebo pills)) was published by Loudon and his colleagues in 1977 (British Medical Journal, 1977;2:487-490). In this study a monophasic OC [50 µg Ethinyl estradiol (EE)/2.5 mg lynestrenol] was used. Breakthrough bleeding decreased with each three month cycle and no breakthrough bleeding was cited after 9 months of use. Intermenstrual bleeding accounted for 11 % of the drop-outs from the study.

Seventeen years later a prospective study on continuous use of 30 µg EE + 150 µg LNG (Nordette®) over 84 days followed by one week of placebo was published by Kovacs et al. (The British Journal of Family Planning, 1994;19:274-275). Of the 203 women who entered the study only 59 (29.1 %) completed 12 months of treatment (4 x 84 + 7 days). The most frequent reasons for discontinuation were breakthrough bleeding in 73 patients (50.7 %) and breast tenderness and headaches in 31 patients (21.5 %) each. The drop-out rate was highest during the first extended cycle (13 weeks) in which 34.5 % (n = 70) of the enrolled women were lost while the drop-out rate in the second to fourth extended cycle (26, 39 + 52 weeks) amounted to 21.8 % (43), 12.3 % (25) and 3.0 % (6) respectively. The authors state that even though the ability to decrease the incidence of menstruation was appreciated by

many women this was negated to some degree by the high incidence of breakthrough bleeding.

Hodgen disclosed a fixed regimen for oral contraceptive use which should maintain the efficacy while providing enhanced control of endometrial bleeding (US 5,898,032). In addition to less menstrual bleeding and patient anemia, higher compliance rates and more lifestyle convenience for patients are listed as advantages of this method. According to the claims, a monophasic combination of an estrogen and progestin is continuously administered for 60 – 110 consecutive days followed by 3 - 10 days of no administration (fixed, predetermined duration). The claimed daily amounts of estrogen and progestin are equivalent to 5 - 35 µg EE and 0.025 - 10 mg of norethindrone acetate (NETA). Other progestins like levonorgestrel (LNG) or desogestrel are also described.

Hesch (US patent 6,500,814) discloses a low dose fixed extended cycle product/regimen which according to the inventor surprisingly ensures high contraceptive reliability and prevents inter-menstrual bleeding. Additionally a reduction in OC related side effects (e.g. thrombosis) and a favorable effect on the pre-menstrual syndrome (PMS) are described. Furthermore prophylaxis and treatment of breast cancer are possible with the product according to the invention. Hesch claims continuous and uninterrupted administration of a combined hormonal contraceptive for a period of greater than 110 days. Various natural or synthetic estrogens and progestins are described. When EE is used its dosage is claimed to be between 1-20 µg/day.

Kulmann (WO 02/22110) discloses another process for hormonal contraception which reduces the number of withdrawal bleedings whilst ensuring reliable contraception. The process is characterized by a sequence of successive extended cycles (= „taking periods“) with increasing duration. Thus for example the patient may start with one taking period of 21 active tablets followed by 7 placebos (21/7) which is followed by a taking period of $n \times 42/7$. With the exception of the final taking period the duration of all prior periods is predetermined (fixed). According to the invention it is also possible to successively reduce the hormone dosage (various progestins and/or estrogens listed) between taking periods.

Sulak et al. (Am J Obstet Gynecol, 2002;186:1142-1149) retrospectively studied the acceptance of extended cycle use in a larger number of patients with hormone withdrawal symptoms. The primary reasons for considering an extended OC regimen were: to decrease symptoms of headache (35 %), dysmenorrhea (21 %), hypermenorrhea (19 %) and premenstrual symptoms (13 %). Patients were allowed to alter their standard 21 + 7 regimen

by extending a specific number of weeks such as 6, 9 or 12 or extending until breakthrough bleeding or spotting developed, stopping for 3 - 7 days and resuming. If they completed 12 weeks of active pills and wished to continue without a hormone-free break they were allowed to do so. There was no limit on the numbers of days a patient could extend. All patients were prior pill users taking monophasic pills with 30-35 µg ethinyl estradiol and one of the following progestins: norethindrone, levonorgestrel, norgestimate or desogestrel. Of the 267 patients who initiated the extended cycle regimen 57 (21 %) chose to stop using OCs for various reasons like worsening in side effects including nausea, headache, acne, leg cramps, high blood pressure, yeast infections, breakthrough bleeding and PMS (24 patients) and a desire for pregnancy (13 patients). Of the 210 patients who continued to use OCs, 38 (18 %) chose to return to the standard 21/7 regimen most commonly due to breakthrough bleeding (11 patients), breakthrough spotting (9) and heavy withdrawal bleeding (2 patients). The typical pattern of extended OC use by patients was 12 ± 12 weeks (mean $\pm$ SD) weeks of active pills with a median of 9 weeks and a range up to 104 weeks. The typical pill free interval was reported as 6 ± 2 days with a median of 5 days and a range of 0 - 7 days.

Recently the results of a phase III multicenter 1-year trial on a fixed extended OC regimen with a 91-day cycle days versus a normal 28-day cycle (21 days active + 7 placebo pills) have been published by Anderson et al. (Contraception, 2003;68:89-96). The extended cycle regimen according to Hodgen (US 5,898,032) was found to be effective in preventing pregnancy and had a safety profile comparable to the 28 day regimen (30 µg EE/150 µg LNG each). However, the extended cycle regimen patients reported a greater number of unscheduled (breakthrough) bleeding amounting to 37.8 days compared to 18.3 days for the 28-day regimen. The total days of bleeding unscheduled + scheduled (= menstrual bleeding) during the study year (364 days) were 48.2 days for the extended cycle compared to 50.8 days for the standard cycle. It was reported that for the extended cycle breakthrough bleeding (BTB) decreased with each successive cycle (84 + 7 each) from a median of 12 days during cycle 1 to a median of 4 days during cycle 4.

The most common reasons given for study discontinuation were bleeding, increased weight, mood swings and acne (= adverse events). Discontinuation due to unacceptable bleeding accounted for 7.7 % of the 91-day regimen patients compared to 1.8 % in the 28-day regimen group. The total drop out rates amounted to 40.6 % and 28.8 % respectively.

The product which was tested in this study has been launched in the US in September 2003 (Seasonale®, Barr Laboratories). In the product label it is stated that the patients on the 91-day treatment cycle should initially expect to have more bleeding or spotting between their menstrual periods than if they were taking a 28-day treatment cycle. Finally it is pointed out that intake of Seasonale® should not be stopped because of the bleeding.

In the Clinical Review of NDA 21-544 (September 4, 2003) for Seasonale® additional results on Seasonale® Ultra-Lo (20 µg EE/100 µg LNG daily) are reported. It was observed that the fixed (84 + 7 days) extended regimen with a lower EE dose results in an even worse bleeding control. Thus the drop out rates for Seasonale® Ultra-Lo due to bleeding problems increased to 13.8 % compared to 7.7 % for Seasonale® (table 23). In comparison the drop out rate for the corresponding standard cycle (21 + 7 days) product Levite® is reported to amount to only 0.9 % in the same study.

Among the most frequently reported adverse events related to bleeding, menorrhagia was most often found. The respective values amount to: 11.6 % for Seasonale®, 14.9 % for Seasonale® Ultra-Lo and 2.6 % for Levite® (table 24). It has to be noted that the MedDRA term menorrhagia which was used for this study incorporates a number of adverse events related to vaginal bleeding such as intermittent, unexpected, breakthrough etc.

Similar observations can be drawn from the comparison between Loestrin 30 (30 µg EE / 1.5 mg NETA) and Loestrin 20 (20 µg EE / 1.0 mg NETA). Loestrin 30 is a widely used oral contraceptive which gives excellent cycle control. It is well known that Loestrin 30 is suitable for administration in an extended use regimen. Loestrin 20 gives very poor cycle control (Szarewski 1981, Szarewski & Guillebaud 1984, 1988, 2000, 2002, Wilkinson & Szarewski 2003) and therefore cannot be recommended for fixed extended use (Opposition proceedings against EP 0 911 029 B1, Declaration of Anne Szarewski, par. 9 - 11).

Spona et al. (US patent RE37,584 E) teach a combination product for oral contraception comprising 23 or 24 dosage units each containing an estrogen (20 µg EE) and a progestin (2.5 to 3.0 mg drospirenone or 1 to 2 mg cyproterone acetate) and 5 or 4 blanks or placebos to complete the 28 days cycle. Such products result in a pronounced ovarian suppression without frequent follicular maturations.

Hodgen (US patent 5,552,394) describes a method of female contraception which addresses the problem of increased bleeding problems for lower dose (estrogen + progestin) standard cycle (28-days regimen) OCs during the early months of use. Thus the overall instances of bleeding control problems for OCs have increased as the doses were reduced as reflected by the increase in breakthrough bleeding (untimely flow or spotting). By administering a monophasic combination of an estrogen and progestin for 23-25 consecutive days followed by a 2-5 day pill free period a reduced incidence of breakthrough bleeding could surprisingly be observed after the first 28-day cycle. The claimed daily amounts of estrogen and progestin are equivalent to about 1-35 µg EE and about 0.025 -10 mg NETA, respectively, in which the weight ratio of estrogen to progestin is at least 1:45 calculated as EE to NETA.

When other estrogens or progestins are used an adjustment in the used amounts based on the relative potencies should be made. Thus 3.5 mg of NETA are roughly equivalent to 1 mg of LNG or desogestrel or 0.7 mg of gestodene.

According to the prior art in the field of extended cycle regimens (see above) it was assumed that even for low dose (estrogen) hormonal contraceptives, stable extended cycles (i.e. absence of inter-menstrual bleeding) of fixed duration could be obtained and maintained even during the first year of administration. However, the published clinical data do not support these claims. Just to the contrary it was observed in large controlled clinical studies that administration of a low dosed estrogen composition ($< 30 \mu\text{g EE}$) in a fixed extended cycle regimen leads to far higher bleeding complications and thus drop out rates in clinical practice compared to extended cycle regimens with higher EE dose ($\geq 30 \mu\text{g}$). Most notably the bleeding complications for fixed extended cycle regimens in general were found to be much higher than for the corresponding standard cycle (21 + 7 days) regimens.

In a recent review on the available compositions and methods for extended OC use by Henzi and Polan it was concluded that either alternative routes of application to the oral route or use of different hormonal agents than those used in the available products should be pursued to improve some of the deficiencies of the current schedule, breakthrough bleeding and spotting in particular (Journal of Reproductive Medicine 2004;49:162-174).

Thus there is a clear need for an extended OC regimen which reduces or eliminates the bothersome intermenstrual bleeding (breakthrough bleeding and/or spotting) problems observed for fixed extended regimens. Such regimen would allow to comply with the desire of the majority of women who would prefer either a decreased frequency of menstrual bleeding to less than once a month or complete elimination through the extended use of oral contraceptives. There is still further need that such extended regimen should preferably be a low dosed (especially estrogen) regimen.

The low dose aspect is of special importance in such continuous administration regimens in order to minimize the total (annual) hormone exposure to compensate for the additional hormone administration due to the reduced number of hormone free phases compared to the standard cycle (21 + 7 days) regimen.

By allowing shorter pill breaks such an extended regimen should further minimize the intermenstrual and/or menstrual bleeding and additionally diminish disorders which occur during the hormone free interval, as for instance symptoms related to PMS (premenstrual

syndrome) incl. headaches, dysmenorrhea and pelvic pain, hypermenorrhea and acne (i.e. menstruation related disorders).

Furthermore such an extended OC regimen should offer flexibility regarding its duration to allow the patients to adapt the regimen (i.e. time and frequency of menstruation) to their specific biological/medical and individual needs.

Additionally such a flexible extended OC regimen should potentially allow a further reduction of estrogen and/or progestin dose compared to the available standard cycle products (e.g. 21 + 7 or 24 + 4 days).

Finally such a contraceptive regimen should offer additional therapeutic benefits (e.g. a positive influence on endometriosis, PMS, PMDD, polycystic ovarian syndrome (PCOS)) not directly related to bleeding disorders to the patients. Consequently such regimen should also be suitable for treatment of endometriosis, PMS, PMDD or polycystic ovarian syndrome (PCOS)

Detailed description of the invention

It could be shown that the problem of intermenstrual bleeding during fixed use of extended hormonal contraceptives in a female surprisingly can be avoided by a new contraceptive method (estrogen/progestin combination or regimen) which comprises administration of a monophasic contraceptive containing an estrogen and a progestin to the woman over at least a first minimum period until the female will observe unacceptable bleeding upon which the woman initiates a voluntary pill break of a maximum duration of 6 days (= managed bleeding).

The invention relates to a method for female hormonal contraception which comprises the continuous administration of a monophasic preparation of ethinyl estradiol in an amount of 5 to < 30 µg or another estrogen in an amount equivalent to 5 to < 30 µg ethinyl estradiol and a progestin in a contraceptive amount to the female for a first minimum period for as long as desired by the woman or until unacceptable bleeding is observed upon which the female initiates an active preparation break, e. g. hereinafter, „pill“ break of 1 to 6 days and wherein the pill break is followed by at least one further administration cycle of at least the duration of the first minimum period. (The following description in terms of pills is for convenience only. The invention includes other administration modes (i.e. routes of application + types of drug preparations) as mentioned herein).

The managed bleeding approach means that a pill break (= hormone free phase or active preparation break) is initiated upon unacceptable bleeding which is characterized by being bothersome to the women on the extended cycle regimen. Unacceptable bleeding is most often observed as spotting (not requiring sanitary protection) which does not resolve spontaneously. Alternatively/additionally breakthrough bleeding (requiring sanitary protection) may occur. In case of such bothersome bleeding the women may initiate a pill break after 1 to 10 consecutive days of intermenstrual bleeding, preferably after 2 to 8 and most preferably after 3 to 5 days.

The shortened pill break of 1 to 6 days leads to a further reduction in intermenstrual and/or menstrual bleeding and menses related disorders, as for instance headaches, PMS, PMDD, dysmenorrhea, hypermenorrhea and endometriosis.

Preferred pill breaks [i.e. no pill intake or placebo (inactive) pills] are 3 or 4 days.

In a preferred embodiment the pill break due to unacceptable bleeding is only initiated after breakthrough bleeding. In even more preferred cases the pill break is fixed to a single number of days.

The minimum active intake period is between 7 and 59 days.

Preferred are minimum intake periods of 14 to 35 days, more preferred of 21 to 28 days and most preferred of 21 to 24 days.

After a pill break (hormone free phase) was taken the patient has to start over again using the active pills for at least the minimum intake period, preferably for at least 14 - 35 days, more preferably for 21 to 28 days and most preferably for 21 to 24 days, before taking the next break.

In preferred cases these subsequent cycles can be extended for longer periods (duration not predetermined) than the preceding cycle due to stabilization of the endometrium. However, in case of unacceptable bleeding during the minimum intake period or due to other considerations the woman may choose not to extend the subsequent cycle but rather stay with the minimum intake interval (e.g. 14 - 35 days) for several consecutive cycles.

If no bleeding problems occur, the cycle can be extended for as long as desired by the woman which represents the maximum cycle length. In preferred cases a pill break will only be taken once induction of menstruation is desired by the woman e.g. to assure absence of pregnancy. Typically the woman will have to consult her physician/health care professional

regarding the suitable cycle length who will instruct her accordingly based on the individual patient situation/needs and within the respective range of the product label.

The maximum extended cycle length can usually be reached within 2 years of start of the managed bleeding regimen. In preferred cases, the maximum cycle length is already reached after 6 to 12 months. Due to legal/regulatory requirements the maximum cycle length may be limited to a fixed maximum (e.g. 77 – 91, 112 – 126 days, 175 – 189 days or 336 – 364 days) depending on the available long-term safety data (preclinical and/or clinical).

Such regimens according to the invention will result in markedly lower drop out rates in clinical settings due to bleeding problems compared to, e. g. Seasonale®. Consequently, such regimens will also lead to high compliance and a high acceptance by the patients applying this method of contraception.

The preferred estrogen is ethinyl estradiol (EE) in a daily amount of 5 to < 30 µg, more preferably 10 to 25 µg and most preferably 20 µg.

Estradiol and its esters can also be used as the estrogen. The daily amount of estradiol to be administered is 0.5 to 3 mg, preferably 1 to 2 mg.

Additionally synthetic estrogens can be used at doses equivalent to 5 to < 30 µg EE (i.e. equivalent with regard to inhibition of gonadotropins and ovulation as well as proliferative effects on the endometrium and vaginal epithelium).

As progestins according to the invention all progestins known to be suitable for their use in hormonal contraception can be used.

Preferably, drospirenone, dienogest, levonorgestrel, gestodene, desogestrel, 3-ketodesogestrel, norethindrone acetate, norgestimate, norelgestromin, trimegeston, cyproterone acetate or etonogestrel are used.

Of these, drospirenone which has a pronounced effect on premenstrual symptoms, PMDD, dysmenorrhea and on acne and dienogest which exerts an excellent cycle control and also has a pronounced effect on acne, dysmenorrhea and endometriosis are even more preferred for use in extended regimens according to the invention.

The progestin doses to be administered daily are the amounts which are known to be effective for contraception. For the progestins specifically mentioned these daily amounts are: drospirenone 1.0 to 4.0 mg, preferably 2.5 to 3.5 mg, dienogest 0.5 to 3.0 mg, preferably 1.0 to 2.5 mg, levonorgestrel 0.050 to 0.15 mg, gestodene 0.04 to 0.1 mg, desogestrel 0.075 to 0.15 mg, 3-ketodesogestrel (etonogestrel) 0.075 to 0.15 mg, norethindrone acetate 0.5 to 1 mg, norgestimate 0.1 to 0.25 mg, norelgestromin 0.075 to 0.15 mg, trimegeston 0.1 to 0.5 mg or cyproterone acetate 1 to 2 mg.

In a method according to the invention the product to be administered will be formulated and administered conventionally, i.e. all standard routes of application, including the various known types of drug preparations (delivery systems), e. g. transdermal patches, IUSs and vaginal rings, and other formulations to be applicable to hormonal contraception can be used to perform the invention.

The route of oral administration is preferred.

The product to be used in the method according to the invention is provided in a packaging form which supports the managed bleeding approach and ensures compliance. In preferred cases electronic means are used in such a packaging solution to remind the woman of pill intake. The package of such product includes a special patient information instructing the patient how to use the product according to the claimed method.

Advantages

of the managed bleeding method compared to fixed extended cycle regimens and/or standard cycle (e.g. 21 + 7 or 24 + 4) products according to the invention include:

- achievement of overall improved bleeding rate (= reduction of total number of bleeding days), potentially even during the first year of administration, and/or
- reduction in intermenstrual bleeding (breakthrough bleeding and/or spotting), and/or
- improved compliance/reduced rate of discontinuation, and/or
- improved flexibility of regimen in relation to needs of user, and /or
- reduction in cycle and/or menstruation associated disorders such as PMS, PMDD, headaches (migraine), dysmenorrhea and pelvic pain, hypermenorrhea, endometriosis, PCOS and acne, and/or
- reduction in side effects (e.g. nausea, headache, acne, high blood pressure, mood swings, weight gain, bleeding) and/or
- improved quality of life.

The following examples shall explain the invention in further detail without limiting the invention to these special examples:

Example 1

The following clinical protocol can be performed to examine the bleeding profile obtained for the managed bleeding approach of the present invention. This protocol is proposed to demonstrate the superior bleeding properties of an extended cycle OC regimen with a low EE dose compared to a fixed extended cycle regimen. For practicality reasons (i.e. study duration) the maximum cycle length in the protocol is standardized to a fixed value between 112 - 140 days which will be fixed prior to start of the study (e.g. 120 days).

A one-year, multicenter, open, randomized, parallel-group comparison study in young fertile women of 18 – 35 years is performed with an OC containing 20 µg ethinyl estradiol as beta-cyclodextrin clathrate and 3 mg drospirenone. Standard inclusion and exclusion criteria for OC studies are used.

In the present protocol a fixed extended cycle regimen is compared with a flexible (managed bleeding) regimen which allows a 4 day pill break in case of 3 consecutive days of breakthrough bleeding or spotting after a minimum intake of active pills for 24 days. After each pill break a new extended cycle with a minimum duration of 24 days and a maximum duration of e.g. 120 days is started. Additionally a standard cycle OC (24 + 4) is included as comparator.

Bleeding pattern and cycle control parameters are evaluated via an electronic or a paper diary. The number of unintended pregnancies is evaluated (Pearl Index, Life table analysis).

Additionally standard safety parameters for OCs are studied.

The number of subjects is determined based on biometric considerations with at least 150 patients in each study arm.

Example 2

Potential label for the product tested according to Example 2:

"Product" must be taken daily for a minimum of 24 days, and may be taken daily up to a maximum of 120 days, before a 4-day pill-free break is taken. In case of unacceptable bleeding (At any time) between day 25 and the scheduled end of tablet intake (day 120),

a 4-day pill-free break may be taken. After a 4-day pill-free break, a new cycle is started and "Product" must again be taken for a minimum of 24 days and up to a maximum of 120 days before the next 4-day pill-free break is taken.

Example 3

The following clinical protocol is used to demonstrate the superior bleeding properties of an extended cycle OC regimen with a low EE and LNG dose compared to the corresponding normal cycle OC. For practicality reasons (i.e. study duration) the maximum cycle length in the protocol is standardized to a fixed value between 77 and 126 days which will be fixed prior to start of the study (e.g. 84 days).

A one-year, multicenter, open, randomized, parallel-group comparison study in young fertile women of 18 – 40 years is performed with an OC containing 20 µg ethinyl estradiol and 100 µg levonorgestrel. Standard inclusion and exclusion criteria for OC studies are used.

In the present protocol a flexible (managed bleeding) regimen according to the invention is compared to a corresponding standard cycle regimen (21 + 7, e.g. Alesse®). The managed bleeding regimen allows a 3 - 4 day pill break in case of 1 to 10 consecutive days of breakthrough bleeding or spotting after a minimum intake of active pills for 21 days. After each pill break a new extended cycle with a minimum duration of 21 days and a maximum duration of e.g. 84 days is started.

Bleeding pattern and cycle control parameters are evaluated via an electronic or a paper diary. The number of unintended pregnancies is evaluated (Pearl Index, Life table analysis).

Additionally standard safety parameters for OCs are studied.

The number of subjects is determined based on biometric considerations with at least 150 patients in each study arm.

Comparative Example

OC users are counselled by their Ob/Gyn physician on extending the active pill interval of standard OCs with a minimum intake of 21 days and a shortened pill-break (no active pills) of 3 - 4 days to manage bleeding (i.e. when bothersome breakthrough bleeding or spotting

occurs) if desired. Monophasic pills with 35 µg EE or less and various progestins (norethindrone, levonorgestrel, desogestrel, norgestimate + drospirone) are used.

Approximately 95 % of the counseled patients choose to alter their standard 21 + 7 day cycle regimen for various reasons including: premenstrual symptoms (45 %), dysmenorrhea/pelvic pain (40 %), heavy withdrawal bleeding (36 %), menstrual associated headaches (35 %), convenience (13 %) acne associated with menses (10 %) and others (15 %).

Approximately 70 % of the patients who initiate an extended OC regimen continue beyond two years. Of those approximately 50 % adopt an extended pattern of 13 weeks or greater of active pills with 88 % using a pill-break below 4 days.

In contrast to this 25 % eventually quit using OCs for one or more reasons including: side effects (23 %), desire to become pregnant (23 %) medical conditions (12 %), hysterectomy (12 %) and others (30 %). The most common side effect in this group is breakthrough bleeding or spotting (= 80 %, or 3.5 % of the total number of patients originally extending).

Just six per-cent of the patients who start an extended OC regimen return to the standard 21 + 7 regimen mainly due to side effects (80 %). The most common side effect is breakthrough bleeding or spotting (35 %, or 1.2 % of the total number of patients on an extended cycle).

In total only 4.7 % of the patients who attempt an extended cycle regimen using the managed bleeding approach discontinue for bothersome bleeding.

Claims

1. A method for female hormonal contraception which comprises the monophasic continuous administration of an active preparation of ethinyl estradiol in an amount of 5 to < 30 µg daily or another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to < 30 µg ethinyl estradiol daily and a progestin in a contraceptive amount to the female for a first minimum period for as long as desired by the female after which the female initiates a break in said administration of said active preparation of 1 to 6 days, and wherein said break is followed by at least one further administration cycle of at least the duration of the first minimum period.
2. A method according to claim 1 wherein the period of as long as desired by the female is until bleeding occurs which is unacceptable to the female.
3. The method of claim 1 or 2, wherein the preparation administered during said further administration cycle is monophasic and the amounts of ethinyl estradiol or of the other synthetic or natural estrogen and progestin are the same as in said first minimum period.
4. The method according to claim 1 or 2 wherein the estrogen is ethinyl estradiol
5. The method according to claim 1 or 2 wherein the estrogen is estradiol.
6. The method according to claim 1 or 2 wherein the progestin is drospirenone, dienogest, levonorgestrel, gestodene, desogestrel, 3-ketodesogestrel, norethindrone acetate, norgestimate, norelgestromin, trimegeston or cyproterone acetate.
7. The method according to claim 6 wherein the progestin is drospirenone or dienogest.
8. The method according to claim 6 wherein the progestin is levonorgestrel.
9. The method according to claim 4 wherein the daily amount of ethinyl estradiol is 10 to 25 µg.
10. The method according to claim 9 wherein the daily amount of ethinyl estradiol is 20 µg.

11. The method according to claim 7 wherein the daily amount of drospirenone is between 1.0 and 4.0 mg.
12. The method according to claim 11 wherein the daily amount of drospirenone is between 2.5 and 3.5 mg.
13. The method according to claim 12 wherein the daily amount of drospirenone is 3 mg.
14. The method according to claim 7 wherein the daily amount of dienogest is between 0.5 and 3.0 mg.
15. The method according to claim 14 wherein the daily amount of dienogest is between 1.0 and 2.5 mg.
16. The method according to claim 15 wherein the daily amount of dienogest is 2 mg.
17. The method according to claim 8 wherein the daily amount of levonorgestrel is 100 µg.
18. The method according to claim 17 wherein the daily amount of ethinyl estradiol is 20 µg.
19. The method according to claim 1 or 2 wherein the first minimum period is from 7 to 59 days
20. The method according to claim 19 wherein the first minimum period is from 14 to 35 days.
21. The method according to claim 20 wherein the first minimum period is from 21 to 28 days.
22. The method according to claim 21 wherein the first minimum period is from 21 to 24 days.
23. The method according to claim 1 or 2 wherein the active preparation break is 4 or 3 days.
24. The method according to claim 1 or 2 wherein during the active preparation break, placebo is administered.

25. The method according to claim 1 or 2 wherein during the active preparation break, no placebo is administered.
26. The method according to claim 1 or 2 wherein at least one of the at least one further administration cycles is from 77 to 91 days.
27. The method according to claim 26 wherein one of the at least one further administration cycles is from 77 to 91 days.
28. The method according to claim 27 wherein the further administration cycle following the break after the first minimum period is 84 days.
29. The method according to claim 1 or 2 wherein at least one of the at least one further administration cycles is from 112 to 126 days.
30. The method according to claim 29 wherein one of the at least one further administration cycles is from 112 to 126 days.
31. The method according to claim 30 wherein the further administration cycle following the break after the first minimum period is 120 days.
32. The method according to claim 1 or 2 wherein at least one of the at least one further administration cycles is from 175 to 189 days.
33. The method according to claim 32 wherein one of the at least one further administration cycles is from 175 to 189 days.
34. The method according to claim 33 wherein the further administration cycle following the break after the first minimum period is 182 days.
35. The method according to claim 1 or 2 wherein at least one of the at least one further administration cycles is from 336 – 364 days.
36. The method according to claim 35 wherein one of the at least one further administration cycles is from 336 – 364 days.

37. The method according to claim 36 wherein the further administration cycle following the break after the first minimum period is 360 days.
38. The method according to claim 1 or 2 wherein the monophasic preparation is administered in the form of daily oral dosage units.
39. The method according to claim 1 or 2 wherein the unacceptable bleeding is observed as breakthrough bleeding which requires sanitary protection.
40. The method according to claim 1 or 2 wherein the unacceptable bleeding is observed as spotting which does not require sanitary protection.
41. The method according to claim 1 or 2 wherein the unacceptable bleeding is observed as spotting and breakthrough bleeding which requires sanitary protection.
42. A method of providing oral contraception to a woman by administering an oral contraceptive containing an oestrogen and a progestin, wherein the daily amount of estrogen is 15 to 25 µg ethinyl estradiol or estrogen equivalent to 15 to 25 µg ethinyl estradiol and the daily amount of progestin is 1 to 4 mg drospirenone or progestin equivalent to 1 to 4 mg drospirenone, characterized in taking the oral contraceptive for a first period of 14 to 35 days, not taking the oral contraceptive for a second period of 1 to 8 days, and thereafter taking the oral contraceptive for a third period chosen by the woman but being at least as long as the first period.
43. A method according to claim 42 wherein the daily amount of estrogen is 20 µg of ethinyl estradiol.
44. A method according to claim 42 wherein the daily amount of progestin is 3 mg of drospirenone.
45. A method according to claim 42 wherein the first period is 24 days.
46. A method according to claim 42 wherein the second period is 4 days.
47. A method according to claim 42 wherein the woman chooses to stop the first period when breakthrough bleeding occurs.

48. A method according to claim 42 wherein the daily amount of estrogen is 20 µg of ethinyl estradiol, the daily amount of progestin is 3 mg of drospirenone, the first period is 24 days and the second period is 4 days.
49. A method according to claim 42 wherein the daily amount of estrogen is 20 µg ethinyl estradiol, the daily amount of progestin is 3 mg of drospirenone, the first period is stopped when breakthrough bleeding occurs and the second period is 4 days.
50. Use of a method according to anyone of claims 1 to 49 for the treatment of premenstrual symptoms.
51. Use of a method according to anyone of claims 1 to 49 for the treatment of PMDD.
52. Use of a method according to anyone of claims 1 to 49 for the treatment of endometriosis.
53. Use of a method according to anyone of claims 1 to 49 for the treatment of dysmenorrhea.
54. Use of a method according to anyone of claims 1 to 49 for the treatment of acne.
55. Use of a method according to anyone of claims 1 to 49 for the treatment of PCOS.
56. A pharmaceutical package comprising
- a) a monophasic preparation of ethinyl estradiol in an amount of 5 to < 30 µg or another estrogen in an amount equivalent to 5 to < 30 µg ethinyl estradiol and a progestin in a contraceptive amount,
 - b) the number of individual dosage units in said preparation being selected to achieve the method of hormonal contraception of anyone of claims 1 to 49, and
 - c) patient instructions for how to use the said monophasic preparation in the method for female hormonal contraception according to anyone of claims 1 to 49.
57. The package according to claim 56 wherein the estrogen is ethinyl estradiol.
58. The package according to claim 56 wherein the estrogen is estradiol.

59. The package according to claim 56 wherein the progestin is drospirenone, dienogest, levonorgestrel, gestodene, desogestrel, 3-ketodesogestrel, norethindrone acetate, norgestimate, norelgestromin, trimegeston or cyproterone acetate.
60. The package according to claim 59 wherein the progestin is drospirenone or dienogest.
61. The package according to claim 59 wherein the progestin is levonorgestrel.
62. The package according to claim 47 wherein the daily amount of ethinyl estradiol is 10 to 25 µg.
63. The package according to claim 62 wherein the daily amount of ethinyl estradiol is 20 µg.
64. The package according to claim 60 wherein the daily amount of drospirenone is between 1.0 and 4.0 mg.
65. The package according to claim 64 wherein the daily amount of drospirenone is between 2.5 and 3.5 mg.
66. The package according to claim 65 wherein the daily amount of drospirenone is 3 mg.
67. The package according to claim 60 wherein the daily amount of dienogest is between 0.5 and 3.0 mg.
68. The package according to claim 67 wherein the daily amount of dienogest is between 1.0 and 2.5 mg.
69. The package according to claim 68 wherein the daily amount of dienogest is 2 mg.
70. The package according to claim 61 wherein the daily amount of levonorgestrel is 100 µg.
71. The package according to claim 70 wherein the daily amount of ethinyl estradiol is 20 µg.

- (12) **Publicación de la solicitud Internacional bajo PCT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación Internacional : 10 de noviembre de 2005 (10.11.2005)**
 (10) **Número de publicación Internacional: WO 2005/105103 A2**
-

- (51) **Clasificación Internacional de patentes: A61K 31/585, 31/57, 31/575, 31/585, A61P 15/18**
 (21) **Número de solicitud Internacional: PCT/EP2005/004777**
 (22) **Fecha de presentación Internacional: 29 de abril de 2005 (29.04.2005)**
 (25) **Idioma de la presentación: inglés**
 (26) **Idioma de la publicación: Inglés**
 (30) **Antecedentes de prioridad:**
 60/586,443 del 30 de abril de 2004 (30.04.2004) US
 60/575,024 del 28 de mayo de 2004 (28.05.2004) US
 60/577,199 del 7 de junio de 2004 (07.06.2004) US
 60/638,380 del 27 de diciembre de 2004 (27.12.2004) US
 60/660,068 del 10 de marzo de 2005 (10.03.2005) US
 (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Möllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).**
 (72) **Inventores; y**
 (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): SACHSE, Andreas [DE/DE]; Hainbuchenstrasse 22, 13465 Berlin (DE).**
 (81) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de 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, KM, 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.**
 (84) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, 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 el informe de búsqueda internacional y será republicado luego de recibir dicho informe

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

(54) Título: TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DE DISRUPCIÓN EN REGÍMENES ANTICONCEPTIVOS EXTENDIDOS

(57) Resumen

La presente invención se relaciona con un uso de un régimen extendido flexible para la anticoncepción hormonal, útil para tratar problemas de hemorragias asociados con el uso extendido fijo de anticonceptivos hormonales y envase farmacéutico que contiene el respectivo anticonceptivo hormonal.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DE DISRUPCIÓN EN RÉGIMENES ANTICONCEPTIVOS EXTENDIDOS

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona con un régimen de uso extendido de anticonceptivos hormonales, útil para tratar problemas de hemorragias asociados con los actuales anticonceptivos hormonales de uso extendido, p. ej., Seasonale , y con un envase farmacéutico que contiene el anticonceptivo hormonal a ser utilizado en dicho régimen extendido.

ANTECEDENTES

La idea de utilizar anticonceptivos orales (OCs) durante 21 días, seguidos de un intervalo sin píldoras de 7 días para permitir la hemorragia por privación se basó principalmente en el deseo de imitar el ciclo menstrual natural, dando lugar a 13 menstruaciones por año. En una encuesta telefónica holandesa (Contraception, 1999; 59:357-362) se verificó que la mayoría de las mujeres preferiría una frecuencia de hemorragias inferior a una por mes, o bien una eliminación completa mediante el uso extendido de anticonceptivos orales. Además, la mayoría de las mujeres (80,5 %) prefería tener períodos menos dolorosos, más breves o menos abundantes, o inclusive deseaban una amenorrea completa.

El primer gran estudio sobre un régimen extendido fijo de anticonceptivos orales [90 días, 84 días de píldoras activas seguidos de 6 días de hormona (píldoras placebo)]

fue publicado por Loudon y colegas en 1977 (British Medical Journal, 1977; 2:487-490). En este estudio se usó un OC monofásico [50 µg de Etinilestradiol (EE)/2,5 mg de linestrenol]. Las hemorragias de disrupción ('breakthroug bleeding') disminuyeron con cada ciclo de tres meses, y no se reportó hemorragia de disrupción al cabo de 9 meses de uso. Las hemorragias intermenstruales fueron responsables del 11% de los abandonos del estudio.

Diecisiete años después, se publicó un estudio prospectivo sobre el uso continuo de 30 µg de EE + 150 µg de LNG (Nordette®) durante 84 días, seguido de una semana de placebo, realizado por Kovacs et al. (The British Journal of Family Planning, 1994; 19:274-275). De las 203 mujeres que ingresaron al estudio, solamente 59 (29,1%) completaron 12 meses de tratamiento (4 x 84 + 7 días). Las causas más frecuentes de interrupción fueron hemorragias de disrupción en 73 pacientes (50,7%) y dolor de mamas y cefaleas en 31 pacientes (21,5%) para cada causa. La tasa de abandonos fue máxima durante el primer ciclo extendido (13 semanas), en el que el 34,5% (n = 70) de las mujeres enroladas abandonaron, mientras que la tasa de abandonos desde el segundo al cuarto ciclo extendido (26, 39 + 52 semanas) ascendió al 21,8% (43); 12,3% (25) y 3,0% (6) respectivamente. Los autores afirman que aun cuando la capacidad de disminuir la incidencia de las menstruaciones fue apreciada por muchas mujeres,

el hecho fue contrarrestado en cierta medida por la elevada incidencia de hemorragias de disrupción.

Hodgen reveló un régimen fijo para usar como anticonceptivo oral que mantiene la eficacia a la vez que suministra mayor control de la hemorragia endometrial (Patente de los Estados Unidos 5.898.032). Además de la disminución de la hemorragia menstrual y de la anemia de la paciente, se enumeran como ventajas de este método mayores tasas de adherencia y mayor comodidad en la vida diaria de las pacientes. De acuerdo con las reivindicaciones, una combinación monofásica de un estrógeno y un progestágeno se administra continuamente durante 60 - 110 días consecutivos, seguidos de 3 - 10 días sin administración (duración fija, predeterminada). Las cantidades diarias reivindicadas de estrógeno y progestágeno son equivalentes a 5 - 35 µg de EE y a 0,025 - 10 mg de noretindrona acetato (NETA). También se describen otras progestágenos, como levonorgestrel (LNG) y desogestrel.

Hesch (Patente de los Estados Unidos 6.500.814) revela un régimen/producto extendido fijo con dosis bajas que, de acuerdo con el inventor, asegura inesperadamente una elevada confiabilidad anticonceptiva y previene las hemorragias intermenstruales. Además se describen una reducción de los efectos secundarios relacionados con el OC (p. ej., trombosis) y un efecto favorable sobre el síndrome premenstrual (PMS). Asimismo, con el producto de acuerdo con la invención

es posible la profilaxis y el tratamiento del cáncer de mama. Hesch reivindica la administración continua e ininterrumpida de un anticonceptivo hormonal combinado durante un período de más de 110 días. Se describen diversos estrógenos y progestágenos naturales y sintéticos. Cuando se usa EE, la dosis reivindicada está entre 1-20 µg/día.

Kulmann (WO 02/22110) revela otro proceso para la anticoncepción hormonal que reduce el número de hemorragias por privación, asegurando a la vez anticoncepción confiable. El proceso se caracteriza por una secuencia de ciclos extendidos sucesivos ("períodos de toma") con duración creciente. Así, p.ej., la paciente puede comenzar con un período de toma de 21 comprimidos activos, seguido por 7 de placebo (21/7), el cual es seguido por un período de toma de $n \times 42/7$. Con excepción del último período de toma, la duración de todos los períodos anteriores está predeterminada (fija). De acuerdo con la invención, también es posible reducir sucesivamente la dosis hormonal (se enumeran diversos progestágenos y/o estrógenos) entre los distintos períodos de toma.

Sulak et al. (Am J Obstet Gynecol, 2002; 186:1142-1149) hicieron un estudio retrospectivo sobre la aceptación del uso de ciclos extendidos en un mayor número de pacientes con síntomas por privación hormonal. Las razones primarias para considerar un régimen OC extendido fueron: disminuir los síntomas de cefaleas (35 %), dismenorrea (21 %), hipermeno-

rea (19 %) y síntomas premenstruales (13 %). Las pacientes fueron autorizadas a alterar su régimen estándar de 21 + 7 extendiéndolo un número específico de semanas, tal como 6, 9 o 12 o extendiéndolo hasta la aparición de hemorragias de disrupción o de pequeñas pérdidas ('spotting'), interrumpir durante 3-7 días y reanudar. Si completaban las 12 semanas de píldoras activas y deseaban continuar sin un intervalo libre de hormonas, se las autorizaba a hacerlo. No se fijó un límite para el número de días que una paciente podría extender el régimen. Todas las pacientes usaban previamente anticonceptivos orales tomando píldoras monofásicas con 30-35 µg de etinilestradiol y uno de los siguientes progestágenos: noretindrona, levonorgestrel, norgestimato o desogestrel. De las 267 pacientes que iniciaron el régimen de ciclo extendido, 57 (21 %) optaron por dejar de usar OCs por diversas razones, tales como intensificación de efectos secundarios, incluyendo náuseas, cefaleas, acné, calambres en las piernas, hipertensión arterial, infecciones por levaduras, hemorragias de disrupción PMS (24 pacientes) y deseo de embarazo (13 pacientes). De las 210 pacientes que continuaron usando OCs, 38 (18 %) optaron por volver al régimen estándar 21/7, siendo el motivo más frecuente la hemorragias de disrupción (11 pacientes), las pequeñas pérdidas de disrupción (9) y las hemorragias copiosas por privación (2 pacientes). El patrón típico de uso extendido del OC en las pacien-

tes fue de 12 ± 12 semanas (media $\pm$ DE) de píldoras activas con una mediana de 9 semanas y un límite de hasta 104 semanas. Se reportó que el intervalo sin píldoras típico fue de 6 ± 2 días con una mediana de 5 días y límites de 0-7 días.

Recientemente, Anderson et al. (Contraception, 2003; 68:89-96) publicaron los resultados de un ensayo clínico de fase III multicéntrico de un año con un régimen OC extendido fijo con un ciclo de 91 días versus uno con ciclo normal de 28 días (21 días píldoras activas + 7 píldoras placebo). El régimen de ciclo extendido de acuerdo con Hodgen (Patente de los Estados Unidos 5.898.032) resultó efectivo para prevenir el embarazo y exhibió un perfil de seguridad similar al del régimen de 28 días (30 μ g EE/150 μ g LNG cada uno). No obstante, las pacientes del régimen con ciclo extendido reportaron mayor número de hemorragias no previstas (hemorragias de disrupción) que ascendieron a 37,8 días, en comparación con los 18,3 días registrados con el régimen de 28 días. El total de días de hemorragia no prevista + prevista (= hemorragia menstrual) durante el año del estudio (364 días) fue de 48,2 días con el ciclo extendido, en comparación con 50,8 días con el ciclo estándar. Se reportó que la hemorragia de disrupción con ciclo extendido (BIB) fue disminuyendo en cada ciclo sucesivo (84 + 7 cada una), desde una mediana de 12 días durante el ciclo 1 a una mediana de 4 días durante el ciclo 4.

Las causas más frecuentes invocadas para interrumpir el estudio fueron hemorragia, aumento de peso, cambios del humor y acné (= reacciones adversas). Las interrupciones debido a hemorragias inaceptables representaron el 7,7% de las pacientes con régimen de 91 días, en comparación con el 1,8% en el grupo con régimen de 28 días. Las tasas totales de abandono ascendieron al 40,6% y al 28,8%, respectivamente.

El producto ensayado en este estudio fue lanzado en los Estados Unidos en septiembre de 2003 (Seasonale®, Barr Laboratories). En el prospecto del producto se dice que las pacientes en tratamiento con el ciclo de 91 días deben esperar inicialmente más hemorragias o pequeñas pérdidas entre sus períodos menstruales que si estuvieran tomando el ciclo de tratamiento de 28 días. Por último, se señala que la toma de Seasonale® no debe interrumpirse debido a la hemorragia.

En la Clinical Review of NDA 21-544 (septiembre 4, 2003) sobre Seasonale® se informan resultados adicionales para Seasonale® Ultra-Lo (20 µg EE/100 µg LNG diarios). Se observó que el régimen extendido fijo (84 + 7 días) con una dosis menor de EE tiene como resultado un control aún más deficiente de la hemorragia. Así, las tasas de abandono con Seasonale® Ultra-Lo debido a problemas hemorrágicos aumentaron al 13,8 %, frente al 7,7 % registrado con Seasonale® (tabla 23). En comparación, la tasa de abandonos reportada con el ciclo estándar (21 + 7 días) para el producto correspondien-

te Levlite® en el mismo estudio, fue de solamente el 0,9%.

Entre los eventos adversos relacionados con hemorragias reportados con mayor asiduidad, la menorragia fue el más frecuente. Los valores respectivos ascienden a: 11,8 % con Seasonale®; 14,9 % con Seasonale® Ultra-Lo y 2,6 % con Levlite® (tabla 24). Debe señalarse que el término MedDRA de menorragia que se usó en este estudio incorpora una serie de eventos adversos relacionados con hemorragias por vía vaginal, tales como intermitentes, inesperadas de disrupción, etc.

Similares observaciones se pueden extraer de la comparación entre Loestrin 30 (30 µg EE /1,5 mg NETA) y Loestrin 20 (20 µg EE / 1,0 mg NETA). Loestrin 30 es un anticonceptivo oral ampliamente usado que suministra un excelente control del ciclo. Es bien conocido que Loestrin 30 es adecuado para su administración en un régimen de uso extendido. Loestrin 20 suministra un deficiente control del ciclo (Szarewski 1991, Szarewski & Guiltebeud 1994, 1998, 2000, 2002. Wilkinson & Szarewski 2003) y por lo tanto no se puede recomendar para el uso extendido fijo (Opposition proceedings against EP 0911 029 B1, Declaration of Anne Szarewald, par. 9-11).

Spona et al. (Patente de los Estados Unidos RE37.564 E) enseñan un producto combinado para la anticoncepción oral que comprende 23 o 24 unidades de dosis, cada una con un estrógeno (20 µg EE) y un progestágeno (2,5 a 3,0 mg de drospirenona o 1 a 2 mg ciproterona acetato) y 5 o 4 blancos o

placebos hasta completar el ciclo de 28 días. Dichos productos tienen como resultado una pronunciada supresión ovárica sin frecuentes maduraciones foliculares.

Hodgen (Patente de los Estados Unidos 5.552.394) describe un método de anticoncepción femenina que encara el problema del aumento de las hemorragias con los OCs de ciclo estándar (régimen de 28 días) con dosis bajas (estrógeno + progestágeno) durante los primeros meses de uso. Es decir, los casos totales de problemas de control de las hemorragias con OCs fueron aumentando a medida que se reducían las dosis, como lo refleja el aumento de las hemorragias de disrupción (pérdidas fuera de tiempo o pequeñas pérdidas). Administrando una combinación monofásica de un estrógeno y progestágeno durante 23-25 días consecutivos, seguidos de un período de 2-5 días libre de píldoras, sorprendentemente se pudo observar una reducción de la incidencia de hemorragias de disrupción después del primer ciclo de 28 días. Las cantidades diarias reivindicadas de estrógeno y progestágeno son equivalentes a alrededor de 1-35 µg de EE y a alrededor de 0,025-10 mg de NETA, respectivamente, donde la relación de peso entre estrógeno y progestágeno es de al menos 1:45, calculada como relación EE a NETA.

Cuando se usan otros estrógenos o progestágenos, es necesario ajustar las dosis de acuerdo con sus potencias relativas. Por ejemplo, 3,5 mg de NETA equivalen aproximadamente

a 1 mg de LNG o desogestrel o a 0,7 mg de gestodene.

De acuerdo con el arte previo en el campo de los regímenes de ciclo extendido (ver más arriba), se supuso que se podían obtener y mantener ciclos extendidos estables (es decir, con ausencia de hemorragias intermenstruales) de duración fija incluso con bajas dosis anticonceptivos hormonales (estrógeno) en el primer año de administración. Sin embargo, los datos clínicos publicados no respaldan estas afirmaciones. Por el contrario, se observó en grandes estudios clínicos controlados que la administración de una composición de estrógeno en dosis bajas ($<30 \mu\text{g}$ de EE) dentro de un régimen fijo de ciclo extendido lleva a un gran aumento de las complicaciones hemorrágicas, y por ende a mayores tasas de abandono en la práctica clínica, en comparación con los regímenes de ciclo extendido con dosis más altas de EE ($\geq 30 \mu\text{g}$). Llamativamente, las complicaciones hemorrágicas en los regímenes de ciclo extendido fijo fueron generalmente mucho más numerosas que con los correspondientes regímenes de ciclo estándar (21 ± 7 días).

En una revisión reciente de las composiciones y métodos disponibles para OC extendidos realizada por Henzl y Polan se llegó a la conclusión de que deben buscarse vías de administración alternativas a la vía oral o bien el uso de agentes hormonales diferentes de los usados en los productos existentes con el fin de mejorar algunas de las deficiencias

de los esquemas actuales, en particular las hemorragias de disrupción y las pequeñas pérdidas (Journal of Reproductive Medicine 2004;49;162-174).

Por lo tanto, existe una clara necesidad de un régimen OC extendido que reduzca o elimine los problemas de las molestas hemorragias intermenstruales (hemorragia de disrupción y/o pequeñas pérdidas) que se observan con los regímenes extendidos fijos. Dicho régimen debe permitir satisfacer el deseo de la mayoría de las mujeres, que preferirían una frecuencia de hemorragias inferior a la de una hemorragia mensual, o bien su completa eliminación mediante el uso extendido de anticonceptivos orales. Existe además la necesidad de que dicho régimen extendido sea preferiblemente un régimen con dosis bajas (especialmente de estrógeno).

El aspecto de dosis bajas tiene especial importancia en esta clase de regímenes de administración continua, para tratar de minimizar la exposición hormonal total (anual) derivada del reducido número de fases libres de hormona en comparación con el régimen de ciclo estándar (21 +7 días).

Al prever intervalos sin píldoras más breves, un régimen extendido de este tipo deberá además minimizar las hemorragias intermenstruales y/o menstruales y, adicionalmente, disminuir los trastornos que aparecen durante el intervalo libre de hormona como, por ejemplo, los síntomas relacionados con el PMS (síndrome premenstrual), incluyendo cefaleas,

dismenorrea y dolor pelviano, hipermenorrea y acné (es decir trastornos relacionados con la menstruación).

Además, dicho régimen OC extendido debe ofrecer flexibilidad en cuanto a su duración, para permitir a las pacientes adaptar el régimen (es decir, momento y frecuencia de la menstruación) a sus necesidades biológicas, médicas e individuales específicas.

Además, dicho régimen OC extendido debe permitir potencialmente una mayor reducción de la dosis de estrógeno y/o progestágeno en comparación con los productos existentes para ciclos estándar (p. ej., 21 + 7 o 24 + 4 días).

Por último, dicho régimen anticonceptivo debe ofrecer a las pacientes beneficios terapéuticos adicionales [p. ej., una influencia positiva sobre la endometriosis, el PMS, el PMDD, el síndrome de ovario poliquístico (PCOS)], que no se relacionan directamente con los trastornos hemorrágicos. En consecuencia, dicho régimen debe ser adecuado también para el tratamiento de la endometriosis, el PMS, el PMDD o el síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Se pudo demostrar que el problema de las hemorragias intermenstruales durante el uso extendido fijo de anticonceptivos orales en la mujer sorprendentemente pueden evitarse con un nuevo método anticonceptivo (combinación o régimen estrógeno/progestágeno) que comprende la administración a la

mujer de un anticonceptivo monofásico que contiene un estrógeno y un progestágeno al menos durante un primer período mínimo hasta que la mujer observe hemorragias inaceptables, momento en el cual la mujer inicia un intervalo sin píldoras voluntario con una duración máxima de 6 días (= hemorragia controlada).

La invención se relaciona con un método para la anticoncepción hormonal femenina que comprende la administración continua de una preparación monofásica de etinilestradiol en una cantidad de 5 a <30 µg, o de otro estrógeno en una cantidad equivalente a 5 a <30 µg de etinilestradiol, y de un progestágeno en una cantidad anticonceptiva para la mujer durante un primer período mínimo tan prolongado como la mujer lo desee o hasta que se observe hemorragia inaceptable, momento en el cual la mujer inicia un intervalo activo de la preparación, p. ej., en adelante denominado en la presente "intervalo sin píldoras", de 1 a 6 días y donde el intervalo sin píldoras es seguido por al menos un ciclo ulterior de administración con una duración al menos igual a la del primer período mínimo. [La siguiente descripción en términos de píldoras se hace únicamente por comodidad. La invención incluye otras formas de administración (es decir, vías de aplicación + tipo de preparaciones farmacológicas) como se menciona en la presente memoria descriptiva].

El enfoque de la hemorragia controlada significa que el

intervalo sin píldoras (= fase libre de hormonas o interrupción activa de la preparación) se inicia en el momento de aparecer hemorragias inaceptables que se caracterizan por resultar molestas para las mujeres que toman un régimen de ciclo extendido. La forma más frecuentemente observada de hemorragia inaceptable es la de pequeñas pérdidas (no requieren protección sanitaria) que no se resuelven espontáneamente. Alternativa/adicionalmente puede aparecer hemorragia de disrupción (requiere protección sanitaria). En el caso de dichas hemorragias molestas, las mujeres pueden iniciar un intervalo sin píldoras después de 1 a 10 días consecutivos de hemorragia intermenstrual, preferiblemente después de 2 a 8 y más preferiblemente después de 3 a 5 días.

El intervalo sin píldoras acortado de 1 a 6 días lleva a una reducción ulterior de las hemorragias intermenstruales y/o menstruales y de los trastornos relacionados con la menstruación como, por ejemplo, cefaleas, PMS, PMDD, dismenorrea, hipermenorrea y endometriosis.

Los intervalos sin píldoras preferidos [es decir, sin toma de píldoras ni de píldoras placebo (inactivas)] son de 3 o 4 días.

En una realización de preferencia, el intervalo sin píldoras debido a hemorragia inaceptable se inicia recién después de una hemorragia de disrupción. En casos aún más preferibles, el intervalo sin píldoras se fija en un único nú-

mero de días.

El período mínimo de tomas activas oscila entre 7 y 59 días. Se prefieren los periodos mínimos de tomas de 14 a 35 días y, óptimamente, de 21 a 24 días.

Después de un intervalo sin píldoras (fase libre de hormonas), la paciente tiene que reanudar usando las píldoras activas durante al menos el período mínimo de tomas activas, preferiblemente al menos durante 14-35 días, más preferiblemente durante 21 a 28 días y óptimamente durante 21 a 24 días, antes de iniciar el siguiente intervalo.

En casos preferibles, estos ciclos subsiguientes se pueden extender durante periodos más prolongados (duración no predeterminada) que la duración del ciclo precedente, debido a la estabilización del endometrio. No obstante, en caso de hemorragia inaceptable durante el período mínimo de tomas o debido a otras consideraciones, la mujer puede optar por no extender el ciclo subsiguiente, manteniéndose en cambio con el período mínimo de tomas (p. ej., 14 - 35 días) durante varios ciclos consecutivos.

Si no aparecen problemas de hemorragias, el ciclo se puede extender tanto como lo desee la mujer, lo que representa la longitud máxima del ciclo. En casos preferibles, el intervalo sin píldoras se iniciará una vez que la mujer desee inducir la menstruación, p.ej., para asegurarse de la ausencia de embarazo. Típicamente, la mujer deberá consultar

con su médico/profesional de la salud respecto de la longitud adecuada del ciclo, quien la instruirá tomando en cuenta la situación y las necesidades individuales de la paciente y el rango indicado en el prospecto del producto respectivo.

La longitud máxima del ciclo extendido se puede alcanzar usualmente dentro de los 2 años de iniciado el régimen de hemorragia controlada. En casos preferibles, la longitud máxima del ciclo se alcanza después de 6 a 12 meses. Debido a requisitos legales/regulatorios, la longitud máxima del ciclo puede estar limitada a un máximo fijo (p. ej., 77 - 91, 112 - 128 días, 175 - 189 días o 338 - 364 días), de acuerdo con los datos disponibles de seguridad (preclínica y/o clínica) a largo plazo.

Dichos regímenes de acuerdo con la invención tendrán como resultado tasas de abandono por problemas hemorrágicos en los ámbitos clínicos marcadamente menores en comparación, p. ej., con Seasonale®. En consecuencia, dichos regímenes llevarán también a una elevada adherencia y aceptación por parte de las pacientes que apliquen este método anticonceptivo.

El estrógeno preferido es el etinilestradiol (EE) en una cantidad diaria de 5 a < 30 µg, más preferiblemente de 10 a 25 µg y óptimamente de 20 µg.

También se puede usar como estrógeno el estradiol y sus ésteres. La cantidad diaria de estradiol a administrar es de 0,5 a 3 mg, preferiblemente de 1 a 2 mg.

Adicionalmente, se pueden usar estrógenos sintéticos en dosis equivalentes a 5 a < 30 µg de EE (es decir, equivalentes respecto de la inhibición de las gonadotrofinas y la ovulación, así como respecto de los efectos proliferativos sobre el endometrio y el epitelio vaginal).

Como progestágenos de acuerdo con la invención se pueden usar todos los progestágenos adecuados para su uso en anticoncepción hormonal.

Preferiblemente, se usan drospirenona, dienogest, levonorgestrel, gestodene, desogestrel, 3-cetodesogestrel, noretindrona acetato, norgestimato, norelgestromin, trimegeston, ciproterona acetato o etonogestrel.

De éstos, resultan aún más preferibles para usar en regímenes extendidos de acuerdo con la invención la drospirenona, que tiene efectos pronunciados sobre los síntomas premenstruales, PMDD, dismenorrea y sobre el acné, y el dienogest, que ejerce un excelente control del ciclo y también tiene un efecto pronunciado sobre el acné, la dismenorrea y la endometriosis.

Las dosis de progestágeno a ser administradas diariamente son las cantidades conocidas que son efectivas para la anticoncepción. Para los progestágenos específicamente mencionados, estas cantidades diarias son: drospirenona 1,0 a 4,0 mg, preferiblemente 2,5 a 3,5 mg; dienogest 0,5 a 3,0 mg, preferiblemente 1,0 a 2,5 mg; levonorgestrel 0,050 a

0,15 mg; gestodene 0,04 a 0,1 mg; desogestrel 0,075 a 0,15 mg; 3-cetodesogestrel (etonogestrel) 0,075 a 0,15 mg; noretindrona acetato 0,5 a 1 mg; norgestimato 0,1 a 0,25 mg; noralgestromin 0,075 a 0,15 mg; trimegeston 0,1 a 0,5 mg o ciproterona acetato 1 a 2 mg.

En un método de acuerdo con la invención, el producto a administrar estará formulado de manera convencional, es decir se pueden usar para realizar la invención todas las vías de aplicación estándar, incluyendo los diversos tipos conocidos de preparaciones farmacológicas (sistemas de administración), p. ej., parches transdérmicos, DIUs y anillos vaginales, y otras formulaciones aplicables a la anticoncepción hormonal.

Se prefiere la vía de administración oral.

El producto a ser usado en el método de acuerdo con la invención se suministra en un envase cuya forma sustenta el enfoque de hemorragia controlada y asegura la adherencia. En casos preferibles, en dicha solución de envasado para recordar a la mujer la toma de la píldora se usan medios electrónicos. El envase de dicho producto incluye una información especial para la paciente, donde se la instruye sobre el modo de usar el producto de acuerdo con el método reivindicado.

Las ventajas del método de hemorragia controlada en comparación con productos para los regímenes de ciclo extendido fijo y/o de ciclo estándar (p.ej., 21 +7 o 24 + 4) de acuer-

do con la invención incluyen:

- obtención de una frecuencia de hemorragias mejorada (= reducción del número total de días de hemorragia), incluso durante el primer año de administración, y/o
- reducción de las hemorragias intermenstruales (hemorragias de disrupción y/o pequeñas pérdidas), y/o
- mayor adherencia / menor tasa de abandonos, y/o
- mayor flexibilidad del régimen en cuanto a las necesidades de la usuaria y/o
- reducción de trastornos asociados con el ciclo y/o la menstruación, tales como PMS, PMDD, cefaleas (migraña), dismenorrea y dolor pelviano, hipermenorrea, endometriosis, PCOS y acné, y/o
- reducción de los efectos secundarios (p. ej., náuseas, cefaleas, acné, hipertensión arterial, alteraciones del humor, aumento de peso, hemorragia) y/o
- mejor calidad de vida.

Los siguientes ejemplos explicarán la invención con mayor detalle, sin limitar la invención a estos ejemplos especiales:

Ejemplo 1

Para analizar el perfil de hemorragias obtenido con el enfoque de hemorragia controlada de la presente invención, se puede usar el siguiente protocolo clínico. Con este protocolo se procura demostrar que un régimen OC de ciclo ex-

tendido con bajas dosis de EE tiene propiedades superiores sobre las hemorragias, en comparación con las de un régimen de ciclo extendido fijo. Por razones prácticas (es decir, la duración del estudio), la longitud máxima del ciclo en el protocolo está estandarizada a un valor fijo entre 112-140 días, que se establece antes de iniciar el estudio (p.ej., 120 días).

Se realizó un estudio comparativo de un año, multicéntrico, abierto, randomizado, de grupos paralelos en mujeres jóvenes fértiles de 18-35 años con un OC que contenía 20 µg de etinilestradiol como beta ciclodextrin citrato y 3 mg de drospirenona. Se aplicaron los criterios estándar de inclusión y exclusión para estudios de OC.

En el presente protocolo se compara un régimen con ciclo extendido fijo con un régimen flexible (hemorragia controlada) que prevé un intervalo sin píldoras de 4 días en el caso de 3 días consecutivos de hemorragia de disrupción o pequeñas pérdidas, después de tomar las píldoras durante un mínimo de 24 días. Después de cada intervalo sin píldoras, se inicia un nuevo ciclo extendido con una duración mínima de 24 días y una duración máxima de, p. ej., 120 días. Adicionalmente, se incluye un ciclo OC estándar (24 + 4) como comparador.

El patrón de hemorragias y los parámetros de control del ciclo se evalúan por medio de una agenda electrónica o de

papel. Se evalúa el número de embarazos no buscados ('Pearl Index', análisis de tabla vital).

Además se estudian los parámetros de seguridad de los OCs.

El número de pacientes se determina de acuerdo con criterios biométricos, incluyendo cada brazo del estudio como mínimo a 150 pacientes.

Ejemplo 2

Posible prospecto para el producto ensayado de acuerdo con el Ejemplo 2:

El "Producto" debe tomarse diariamente durante un mínimo de 24 días, y puede ser tomado diariamente hasta un máximo de 120 días antes de iniciar un intervalo sin píldoras. En el caso de hemorragias inaceptables (en cualquier momento) entre el día 28 y la finalización programada de la toma de los comprimidos (día 120), se puede iniciar un intervalo sin píldoras de 4 días. Después del intervalo sin píldoras de 4 días, se inicia un nuevo ciclo y el producto debe tomarse nuevamente durante un mínimo de 24 días y hasta un máximo de 120 días antes del siguiente intervalo sin píldoras de 4 días.

Ejemplo 3

El siguiente protocolo clínico se usa para demostrar las propiedades superiores que tiene un régimen OC de ciclo extendido con dosis bajas de EE y LNG sobre las hemorragias,

en comparación con el correspondiente OC de ciclo normal. Por razones prácticas (es decir, la duración el estudio) la longitud máxima del ciclo se estandariza en el protocolo a un número fijo entre 77 y 128, que se establece antes de iniciar el estudio (p. ej., 84 días).

Se realiza un estudio comparativo de un año, multicéntrico, abierto, randomizado, con grupos paralelos en mujeres jóvenes fértiles de 18 - 40 años con un OC que contiene 20 µg de etinilestradiol y 100 µg de levonorgestrel. Se aplican los criterios estándar de inclusión y exclusión para estudios de OC. En el presente protocolo se compara un régimen flexible (hemorragia controlada) de acuerdo con la invención con un régimen correspondiente de ciclo estándar (21 + 7, p. ej., Alesse®). El régimen de hemorragia controlada prevé un intervalo sin píldoras de 3-4 días en el caso de producirse 1 a 10 días consecutivos de hemorragia de disrupción o pequeñas pérdidas, después de tomar las píldoras activas durante un mínimo de 21 días. Después de cada intervalo sin píldoras, se inicia un nuevo ciclo extendido con una duración mínima de 21 días y una duración máxima de, p.ej., 84 días.

El patrón de hemorragias y los parámetros de control del ciclo se evalúan por medio de una agenda electrónica o de papel. Se evalúa el número de embarazos no buscados ('Pearl Index', análisis de tabla vital).

Además se estudian los parámetros de seguridad de los

OCs.

El número de pacientes se determina de acuerdo con criterios biométricos, incluyendo en cada brazo del estudio como mínimo a 150 pacientes.

Ejemplo comparativo

Las mujeres que usan OC son asesoradas por sus médicos ginecólogos u obstetras sobre la extensión del intervalo con píldoras activas de los OCs estándar con una toma mínima de 21 días y un intervalo abreviado sin píldoras (sin píldoras activas) de 3-4 días para controlar las hemorragias (es decir, cuando aparecen molestas hemorragias de disrupción o pequeñas pérdidas) si así lo desean. Se usan píldoras monofásicas con 35 µg de EE o menos y diversos progestágenos (noretindrona, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato + drospirenona).

Aproximadamente el 95% de las pacientes asesoradas eligen alterar su régimen de ciclo estándar de 21+7 días por diversas razones, que incluyen: síntomas premenstruales (45%), dismenorrea/dolor pelviano (40%), hemorragias de privación copiosas (36%), cefaleas asociadas a la menstruación (35%), comodidad (13%), acné asociado con la menstruación (10%) y otras (15%).

Aproximadamente el 70 % de las pacientes que inician un régimen OC extendido lo continúan más de dos años. De éstas, aproximadamente el 50% adoptan un patrón extendido de 13 se-

manas o más de píldoras activas, de las cuales un 88 % usa un intervalo sin píldoras inferior a 4 días.

Por la otra parte, el 25% abandona el uso OCs por una o más razones, que incluyen: efectos secundarios (23%), deseo de quedar embarazadas (23%), cuadros médicos (12%), histerectomía (12%) y otras (30%). El efecto secundario más frecuente en este grupo es la hemorragia de disrupción o las pequeñas pérdidas (= 60%, o 3,5% del número total de pacientes que originalmente pasaron a régimen extendido).

Solamente el seis por ciento de las pacientes que inician un régimen OC extendido retoman el régimen estándar 21 + 7, principalmente a causa de los efectos secundarios (60%). El efecto secundario más frecuente es la hemorragia de disrupción o las pequeñas pérdidas (35%, o 1,2% del número total de pacientes que toman el ciclo extendido).

En total, solamente el 4,7% de las pacientes que intentaron un régimen de ciclo extendido usando el enfoque de hemorragia controlada interrumpieron por hemorragias molestas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para anticoncepción hormonal femenina, que comprende la administración monofásica continua de una preparación activa de etinilestradiol en una cantidad de 5 a <30 µg diarios, o de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 µg de etinilestradiol diarios, y un progestágeno en una cantidad anticonceptiva para la mujer durante un primer período mínimo tan prolongado como lo desee la mujer, después del cual la mujer inicia un intervalo de 1 a 6 días de dicha administración de dicha preparación activa, y donde dicho intervalo es seguido por al menos un ciclo ulterior de administración cuya duración es al menos igual a la del primer período mínimo.

* 2. Un método de conformidad con la reivindicación 1, en el que el período tan prolongado como lo desee la mujer dura hasta que aparecen hemorragias inaceptables para la mujer.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que la preparación administrada durante dicho ciclo ulterior de administración es monofásico y las cantidades de etinilestradiol o del otro estrógeno sintético o natural y del progestágeno son las mismas que en dicho primer período mínimo.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el estrógeno es etinilestradiol.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2,

en el que el estrógeno es estradiol.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el progestágeno es drospirenona, dienogest, levonorgestrel, gestodene, desogestrel, 3-cetodesogestrel, noretindrona acetato, norgestimato, norelgestromin, trimegeston o ciproterona acetato.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el progestágeno es drospirenona o dienogest.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el progestágeno es levonorgestrel.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la cantidad diaria de etinilestradiol es de 10 a 25 µg.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la cantidad diaria de etinilestradiol es de 20 µg.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la cantidad diaria de drospirenona es de 1,0 a 4,0 mg.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la cantidad diaria de drospirenona es de 2,5 a 3,5 mg.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la cantidad diaria de drospirenona es de 3 mg.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la cantidad diaria de dienogest es de 0,5 a 3,0 mg.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la cantidad diaria de dienogest es de 1,0 a 2,5 mg.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la cantidad diaria de dienogest es de 2 mg.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la cantidad diaria de levonorgestrel es de 100 µg.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la cantidad diaria de etinilestradiol es de 20 µg.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el primer período mínimo es de 7 a 59 días.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el primer período mínimo es de 14 a 35 días.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el primer período mínimo es de 21 a 28 días.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el primer período mínimo es de 21 a 24 días.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que el intervalo sin toma de la preparación activa es de 4 o 3 días.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que durante el intervalo sin toma de la preparación activa se administra un placebo.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que durante el intervalo sin toma de la preparación

activa no se administra un placebo.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de al menos uno de los ciclos ulteriores de administración es de 77 a 91 días.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, CARACTERIZADO PORQUE uno de al menos uno de los ciclos ulteriores de administración es de 77 a 91 días.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE el ciclo ulterior de administración después del intervalo luego del primer período mínimo es de 84 días.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de al menos uno de los ciclos ulteriores de administración es de 112 a 126 días.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE uno de al menos uno de los ciclos ulteriores de administración es de 112 a 126 días.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE el ciclo ulterior de administración a continuación del intervalo luego del primer período mínimo es de 120 días.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de al menos uno de los ciclos ulteriores de administración es de 175 a 189 días.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 32,

en el que uno de al menos uno de los ciclos posteriores de administración es de 175 a 189 días.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en el que el ciclo ulterior de administración a continuación del intervalo luego del primer período mínimo es de 182 días.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que al menos uno de al menos uno de los ciclos posteriores de administración es de 336 - 364 días.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 35, en el que uno de al menos uno de los ciclos posteriores de administración es de 336 - 364 días.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 36, en el que el ciclo ulterior de administración a continuación del intervalo luego del primer período mínimo es de 360 días.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la preparación monofásica se administra bajo la forma de unidades para tomas orales diarias.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la hemorragia inaceptable se observa como hemorragia de disrupción que requiere protección sanitaria.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la hemorragia inaceptable se observa como pequeñas pérdidas que no requieren protección sanitaria.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la hemorragia inaceptable se observa como pequeñas pérdidas y hemorragia de disrupción que requiere protección sanitaria.

42. Un método para suministrar anticoncepción oral a una mujer mediante la administración de un anticonceptivo oral que contiene un estrógeno y un progestágeno, en el que la cantidad diaria de estrógeno es de 15 a 25 µg de etinilestradiol o de un estrógeno equivalente a 15 a 25 µg de etinilestradiol, y la cantidad diaria de progestágeno es de 1 a 4 mg de drospirenona, o de un progestágeno equivalente a 1 a 4 mg de drospirenona, CARACTERIZADO PORQUE se toma el anticonceptivo oral durante un primer período de 14 a 35 días, no se toma el anticonceptivo oral durante un segundo período de 1 a 6 días y, a partir de ese momento, se toma el anticonceptivo oral durante un tercer período elegido por la mujer, pero cuya duración es al menos igual a la del primer período.

43. Un método de acuerdo con la reivindicación 42, en el que la cantidad diaria de estrógeno es de 20 µg de etinilestradiol.

44. Un método de acuerdo con la reivindicación 42, en el que la cantidad diaria de progestágeno es de 3 mg de drospirenona.

45. Un método de acuerdo con la reivindicación 42,

en el que el primer período es de 24 días.

46. Un método de acuerdo con la reivindicación 42, en el que el segundo período es de 4 días.

47. Un método de acuerdo con la reivindicación 42, en el que la mujer elige interrumpir el primer período cuando aparece hemorragia de disrupción.

48. Un método de acuerdo con la reivindicación 42, en el que la cantidad diaria de estrógeno es de 20 μ g de etinilestradiol, la cantidad diaria de progestágeno es de 3 mg de drospirenona, el primer período es de 24 días y el segundo período es de 4 días.

49. Un método de acuerdo con la reivindicación 42, en el que la cantidad diaria de estrógeno es de 20 μ g de etinilestradiol, la cantidad diaria de progestágeno es de 3 mg de drospirenona, el primer período se interrumpe cuando aparece hemorragia de disrupción y el segundo período es de 4 días.

50. El uso de un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49 para el tratamiento de síntomas premenstruales.

51. El uso de un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49 para el tratamiento del PMDD.

52. El uso de un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49 para el tratamiento de la endometriosis.

53. El uso de un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49 para el tratamiento de la dismenorrea.

54. El uso de un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49 para el tratamiento del acné.

55. El uso de un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49 para el tratamiento del PCOS.

56. Un envase farmacéutico, que comprende

- a) una preparación monofásica de etinilestradiol en una cantidad de 5 a <30 µg o de otro estrógeno en una cantidad equivalente a 5 a <30 µg de etinilestradiol, y un progestágeno en una cantidad anticonceptiva.
- b) un número de unidades de dosis individuales en dicha preparación seleccionado para obtener el método de anticoncepción hormonal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, e
- c) instrucciones para la paciente acerca de cómo usar dicha preparación monofásica en el método para la anticoncepción hormonal femenina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49.

57. El envase de acuerdo con la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el estrógeno es etinilestradiol.

58. El envase de acuerdo con la reivindicación 56, en el que el estrógeno es estradiol.

59. El envase de acuerdo con la reivindicación 56,

en el que el progestágeno es drospirenona, dienogest, levonorgestrel, gestodene, desogestrel, 3-cetodesogestrel, noretindrona acetato, norgestimato, norelgastromin, trimegeston o ciproterona acetato.

60. El envase de acuerdo con la reivindicación 59, en el que el progestágeno es drospirenona o dienogest.

61. El envase de acuerdo con la reivindicación 59, en el que el progestágeno es levonorgestrel.

62. El envase de acuerdo con la reivindicación 47, en el que la cantidad diaria de etinilestradiol es de 10 a 25 µg.

63. El envase de acuerdo con la reivindicación 62, en el que la cantidad diaria de etinilestradiol es de 20 µg.

64. El envase de acuerdo con la reivindicación 60, en el que la cantidad diaria de drospirenona está entre 1,0 y 4,0 mg.

65. El envase de acuerdo con la reivindicación 64, en el que la cantidad diaria de drospirenona está entre 2,5 y 3,5 mg.

66. El envase de acuerdo con la reivindicación 65, en el que la cantidad diaria de drospirenona es de 3 mg.

67. El envase de acuerdo con la reivindicación, 60 en el que la cantidad diaria de dienogest está entre 0.5 y 3.0 mg.

68. El envase de acuerdo con la reivindicación 67,

en el que la cantidad diaria de dienogest está entre 1,0 y 2,5 mg

69. El envase de acuerdo con la reivindicación 69, en el que la cantidad diaria de dienogest es de 2 mg.

70. El envase de acuerdo con la reivindicación 61, en el que la cantidad diaria de levonorgestrel es de 100 µg.

71. El envase de acuerdo con la reivindicación 70, en el que la cantidad diaria de etinilestradiol es de 20 µg.

**TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DE DISRUPCIÓN EN RÉGIMENES
AN
TICONCEPTIVOS EXTENDIDOS**

RESUMEN

Uso de un régimen extendido flexible para la anticoncepción hormonal, útil para tratar problemas de hemorragias asociados con el uso extendido fijo de anticonceptivos hormonales y envase farmacéutico que contiene el respectivo anticonceptivo hormonal.

57

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 2005/004777
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD INV. A61K31/565 A61K31/57 A61K31/575 A61K31/585 A61P15/18		
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) A61K		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
X	WO 02/22110 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; KULLMANN, HERMANN) 21 de marzo de 2002 (2002.03.21), mencionado en la solicitud	1-7 9-16 19-31 38-49 56-60 62-69
Y	página 1, párrafo 1; reivindicaciones ejemplos	1-7 9-16 19-49 53 56-60 62-69
☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa	
"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva	
"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista	
"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"A" publicación que es miembro de la misma familia	
"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 1 de junio de 2006	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 13.06.2006	
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office – P.B. 5816 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado Leherts, C	

58

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/004777

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
X	US 2003/119798 A1 (HEIL WOLFGANG ET AL.) 28 de junio de 2003 (2003.06.28) párrafo [0030]; reivindicaciones	1-4, 6, 7, 9-13, 19-23, 25-31, 38, 42-49, 56-60, 62-66
X	WO 98/04269 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 5 de febrero de 1998 (1998.02.05) página 3, párrafo 3; reivindicaciones	1-7, 9-16, 19-25, 38-49, 56-60, 62-69
X	US 6 451 778 B1 (GAST MICHAEL J) 17 de septiembre de 2002 (2002.09.17) resumen; reivindicaciones columna 6, párrafo 1 – párrafo 4	1-7, 9-16, 19-25, 38-49, 56-60, 62-69
X	US R E37 838 E1 (SPONA JUERGEN ET AL.) 10 de septiembre de 2002 (2002.09.10) columna 4, renglón 1 – renglón 20; reivindicaciones	1-7, 9 10, 19-25, 38-41, 56-60, 62-63
X	JENAPHARM: "NEUES PERIODENSYSYSTEM MIT VALETTE" JENAPHARM, marzo 2004 (2004.03), XP 002350231 todo el documento	1-4, 6, 7, 14-16, 19-22, 25-41, 53-58, 57, 58, 60, 67-69

59

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/004777

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº
Y	SILLEM M ET AL.: "Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen". THE EUROPEAN JOURNAL OF CONTRACEPTION & REPRODUCTIVE HEALTH CARE: THE OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CONTRACEPTION. SEP 2003, vol. 8, Nº 3, septiembre d2003 (2003.09), pp. 162-169, XP 008084769, ISSN: 1362-5187 resumen página 163, párrafo 3 página 165, párrafos 1 y 2 página 167, columna 2, párrafo 3 - página 168, columna 2, párrafo 2	1-4, 6, 7, 11-13, 19, 40-42, 44, 53, 56, 57, 59, 64-66
Y	WIEGRATZ ET AL.: "Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives" CONTRACEPTION, GERON X, INC. LAS ALTOS, CA, US, vol. 69, Nº 1, enero 2004 (2004.01), pp. 37-42, XP002353728, ISSN: 0010-7824 todo el documento	1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69
Y	BIRKHAUSER M ET AL.: "EMPFEHLUNGEN ZUR HORMONALEN KONTRASAZEPTION" FRAUENARZT, PUBLIMED, MED. U. MEDIEN, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNEKOLOGIE, DE vol. 44, Nº 12, 2003, pp. 1270-1273, XP009055739 ISSN 0016-0237 todo el documento	1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69
Y	ROSENBERG ET AL.: "Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance" AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GINECOLOGY, MOSBY, ST LOUIS, MO US vol. 180, Nº 2, febrero de 1999 (1999.02) pp. S276-S279, XP005179066 ISSN: 002-9378 todo el documento	1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69
A	EP 0 911 029 A (MEDICAL COLLEGE OF HAMPTON ROADS; DURAMED PHARMCEUTICALS, INC.) 28 de abril de 1999 (1999.04.28) mencionado en la solicitud todo el documento	1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69
A	US 6 500 814 B1 (HESCH ROLF DIETER) 31 de diciembre de 2002 (2002.12.31) mencionado en la solicitud todo el documento	1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/004777

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

- 1. ☒ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a objetos a objetos que no requieran ser investigados por este Organismo, a saber:
Debido a que las reivindicaciones 1-7, 9-16, 19-49 y 53 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se llevó a cabo basada sobre los efectos alegados del compuesto/composición.
- 2. ☐ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permita llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
- 3. ☐ Reivindicaciones N°:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en concordancia con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:
Ver hoja adicional

- 1. ☐ Como todas las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
- 2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.
- 3. ☒ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para las cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones N°:
1-7, 9-16, 19-47, 53, 56-60, 62-69 (todas porciemente), 48, 49
- 4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones N°:

Observaciones sobre protestas ☒ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante
☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta.

MÁS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/210

Este Organismo de Búsqueda Internacional ha encontrado múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, a saber:

Invención 1: reivindicaciones 1-4, 6, 7, 9-13, 19-47, 56, 57, 59, 60, 62-66 (todas parcialmente), 48, 49

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [mu]g por día y drospirenona para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invención 2: reivindicaciones 1-4, 6, 7, 9, 10, 14-16, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 60, 62, 63, 67-69 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [mu]g por día y dienogest para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invención 3: reivindicaciones 1-4, 6, 8-10, 17-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [mu]g por día y levonorgestrel para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invención 4: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [mu]g por día y gestodeno para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invención 5: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [mu]g por día y desogestrel para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invención 6: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63, 67-69 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [mu]g por día y 3-cetogestrel para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invención 7: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [mu]g por día y acetato de noretindrona para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invención 8: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [mu]g por día y norgestimato para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

MAS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/210

Invencción 9: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 60, 62, 63 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [mu]g por día y norelgestromina para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invencción 10: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 60, 62, 63 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [mu]g por día y trimegestona para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invencción 11: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 60, 62, 63, (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [mu]g por día y acetato de ciproterona para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invencción 12: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 7, 11-13, 19-42, 44-47, 56, 58-60, 64-66, (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y drospironona para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invencción 13: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 7, 14-16, 19-42, 45-47, 56, 58-60, 67-69 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y dianogest para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invencción 14: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 8, 17, 18-42, 45-47, 56, 58, 59, 61, 70, 71 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y levonorgestrel para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invencción 15: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y gestodeno para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

MÁS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/210

Invencción 16: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y desogestrel para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invencción 17: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y 3-cetogestrel para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invencción 18: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y acetato de noretindrona para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invencción 19: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y norgestimato para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invencción 20: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y norelgestromina para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invencción 21: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y trimegestona para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

Invencción 22: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (todas parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y acetato de ciproterona para ser utilizada en un método de contracepción hormonal femenina.

MÁS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/210

Inventiones 23-33: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 50; para la invención 23 también 7, 11-13 y 44; para la invención 24 también 7 y 14-16; para la invención 25 también 8, 17 y 18 (todas las reivindicaciones parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [µg] por día de etinil estradiol y una progestina seleccionada de una de la invención 1 para la invención 23, de una de la invención 2 para la invención 24 y así siguiendo hasta la de una de la invención 11 para la invención 33, para ser utilizada en un método de tratamiento de síntomas premenstruales

Inventiones 34-44: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 50; para la invención 23 también 7, 11-13 y 44; para la invención 24 también 7 y 14-16; para la invención 25 también 8, 17 y 18 (todas las reivindicaciones parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [µg] por día de etinil estradiol y una progestina seleccionada de una de la invención 1 para la invención 34, de una de la invención 2 para la invención 35 y así siguiendo hasta la de una de la invención 11 para la invención 44, para ser utilizada en un método de tratamiento de síntomas premenstruales

Inventiones 45-55: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 51; para la invención 45 también 7, 11-13 y 44; para la invención 46 también 7 y 14-16; para la invención 47 también 8, 17 y 18 (todas las reivindicaciones parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [µg] por día de etinil estradiol y una progestina seleccionada de una de la invención 1 para la invención 45, de una de la invención 2 para la invención 46 y así siguiendo hasta la de una de la invención 11 para la invención 55, para ser utilizada en un método de tratamiento de PMDD

Inventiones 56-66: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 51; para la invención 23 también 7, 11-13 y 44; para la invención 24 también 7 y 14-16; para la invención 25 también 8, 17 y 18 (todas las reivindicaciones parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [µg] por día de etinil estradiol y una progestina seleccionada de una de la invención 1 para la invención 56, de una de la invención 2 para la invención 57 y así siguiendo hasta la de una de la invención 11 para la invención 66, para ser utilizada en un método de tratamiento de PMDD

Inventiones 67-77: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 52; para la invención 67 también 7, 11-13 y 44; para la invención 68 también 7 y 14-16; para la invención 69 también 8, 17 y 18 (todas las reivindicaciones parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [µg] por día de etinil estradiol y una progestina seleccionada de una de la invención 1 para la invención 67, de una de la invención 2 para la invención 68 y así siguiendo hasta la de una de la invención 11 para la invención 77, para ser utilizada en un método de tratamiento de endometrosis

MÁS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/210

Inventiones 78-88: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 52; para la invención 78 también 7, 11-13 y 44; para la invención 79 también 7 y 14-16; para la invención 80 también 8, 17 y 18 (todas las reivindicaciones parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y una progestina seleccionada de una de la invención 1 para la invención 78, de una de la invención 2 para la invención 79 y así siguiendo hasta la de una de la invención 11 para la invención 88, para ser utilizada en un método de tratamiento de endometrosis

Inventiones 89-99: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 53; para la invención 89 también 7, 11-13 y 44; para la invención 90 también 7 y 14-16; para la invención 99 también 8, 17 y 18 (todas las reivindicaciones parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y una progestina seleccionada de una de la invención 1 para la invención 89, de una de la invención 2 para la invención 90 y así siguiendo hasta la de una de la invención 11 para la invención 99, para ser utilizada en un método de tratamiento de dismenorrea

Inventiones 100-110: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 53; para la invención 100 también 7, 11-13 y 44; para la invención 101 también 7 y 14-16; para la invención 102 también 8, 17 y 18 (todas las reivindicaciones parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y una progestina seleccionada de una de la invención 1 para la invención 100, de una de la invención 2 para la invención 101 y así siguiendo hasta la de una de la invención 11 para la invención 110, para ser utilizada en un método de tratamiento de dismenorrea

Inventiones 111-121: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 54; para la invención 111 también 7, 11-13 y 44; para la invención 12 también 7 y 14-16; para la invención 121 también 8, 17 y 18 (todas las reivindicaciones parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y una progestina seleccionada de una de la invención 1 para la invención 111, de una de la invención 2 para la invención 112 y así siguiendo hasta la de una de la invención 121 para la invención 121, para ser utilizada en un método de tratamiento de acné

Inventiones 122-132: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 54; para la invención 122 también 7, 11-13 y 44; para la invención 123 también 7 y 14-16; para la invención 124 también 8, 17 y 18 (todas las reivindicaciones parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [mu]g por día de etinil estradiol y una progestina seleccionada de una de la invención 1 para la invención 122, de una de la invención 2 para la invención 123 y así siguiendo hasta la de una de la invención 11 para la invención 133, para ser utilizada en un método de tratamiento de acné

MÁS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/210

Inventiones 133-143: reivindicaciones 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 55; para la invención 133 también 7, 11-13 y 44; para la invención 134 también 7 y 14-16; para la invención 135 también 8, 17 y 18 (todas las reivindicaciones parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de etinil estradiol en una cantidad de 5 a <30 [µg] por día de etinil estradiol y una progestina seleccionada de una de la invención 1 para la invención 133, de una de la invención 2 para la invención 134 y así siguiendo hasta la de una de la invención 143 para la invención 55, para ser utilizada en un método de tratamiento de PCOS

Inventiones 144-154: reivindicaciones 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 55; para la invención 144 también 7, 11-13 y 44; para la invención 145 también 7 y 14-16; para la invención 146 también 8, 17 y 18 (todas las reivindicaciones parcialmente)

Una composición farmacéutica para la administración monofásica continua de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 [µg] por día de etinil estradiol y una progestina seleccionada de una de la invención 1 para la invención 144, de una de la invención 2 para la invención 145 y así siguiendo hasta la de una de la invención 11 para la invención 154, para ser utilizada en un método de tratamiento de acné

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/004777

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/565 A61K31/57 A61K31/575 A61K31/585 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)

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, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/22110 A (SCHERING- AKTIENGESELLSCHAFT; KULMANN, HERMANN) 21 March 2002 (2002-03-21) cited in the application	1-7, 9-16, 19-31, 38-49, 56-60, 62-69
Y	page 1, paragraph 1; claims examples ----- -/-	1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 June 2006

Date of mailing of the international search report

13/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/004777

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/119798 A1 (HEIL WOLFGANG ET AL) 26 June 2003 (2003-06-26) paragraph [0030]; claims	1-4, 6, 7, 9-13, 19-23, 25-31, 38, 42-49, 56-60, 62-66
X	WO 98/04269 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 5 February 1998 (1998-02-05) page 8, paragraph 3; claims	1-7, 9-16, 19-25, 38-49, 56-60, 62-69
X	US 6 451 778 B1 (GAST MICHAEL J) 17 September 2002 (2002-09-17) abstract; claims column 6, paragraph 1 - paragraph 4	1-7, 9-16, 19-25, 38-49, 56-60, 62-69
X	US R E37 838 E1 (SPONA JUERGEN ET AL) 10 September 2002 (2002-09-10) column 4, line 1 - line 20; claims	1-7, 9, 10, 19-25, 38-41, 56-60, 62, 63
X	JENAPHARM: "NEUES PERIODENSYSTEM MIT VALETTE" JENAPHARM, March 2004 (2004-03), XP002350231 the whole document	1-4, 6, 7, 14-16, 19-22, 25-41, 53, 56, 57, 59, 60, 67-69
	-/-	

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/004777

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SILLEM M ET AL: "Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen." THE EUROPEAN JOURNAL OF CONTRACEPTION & REPRODUCTIVE HEALTH CARE : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CONTRACEPTION. SEP 2003, vol. 8, no. 3, September 2003 (2003-09), pages 162-169, XP008064769 ISSN: 1362-5187 abstract page 163, paragraph 3 page 165, paragraphs 1,2 page 167, column 2, paragraph 3 - page 168, column 2, paragraph 2	1-4,6,7, 11-13, 19, 40-42, 44,53, 56,57, 59,64-66
Y	WIEGRATZ I ET AL: "Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives" CONTRACEPTION, GERON-X, INC., LOS ALTOS, CA, US, vol. 69, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 37-42, XP002353728 ISSN: 0010-7824 the whole document	1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69
Y	BIRKHAUSER M ET AL: "EMPFEHLUNGEN ZUR HORMONALEN KONTRAZEPTION" FRAUENARZT, PUBLIMED, MED. U. MEDIEN DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYN(KOLOGIE, DE, vol. 44, no. 12, 2003, pages 1270-1273, XP009055739 ISSN: 0016-0237 the whole document	1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69
Y	ROSENBERG ET AL: "Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance" AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY, MOSBY, ST LOUIS, MO, US, vol. 180, no. 2, February 1999 (1999-02), pages S276-S279, XP005179066 ISSN: 0002-9378 the whole document	1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69
A	EP 0 911 029 A (MEDICAL COLLEGE OF HAMPTON ROADS; DURAMED PHARMACEUTICALS, INC) 28 April 1999 (1999-04-28) cited in the application the whole document	1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/004777

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 500 814 B1 (HESCH ROLF-DIETER) 31 December 2002 (2002-12-31) cited in the application the whole document	1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/004777

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 1-7, 9-16, 19-49 and 53 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
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:

see additional sheet

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.:
1-7, 9-16, 19-47, 53, 56-60, 62-69 (all partially), 48, 49
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention 1: claims 1-4, 6, 7, 9-13, 19-47, 56, 57, 59, 60, 62-66 (all partially), 48, 49

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and drospirenone for use in a method of female hormonal contraception

Invention 2: claims 1-4, 6, 7, 9, 10, 14-16, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 60, 62, 63, 67-69 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and dienogest for use in a method of female hormonal contraception

Invention 3: claims 1-4, 6, 8-10, 17-43, 45-47, 56, 57, 59, 61, 62, 63, 70, 71 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and levonorgestrel for use in a method of female hormonal contraception

Invention 4: claims 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and gestodene for use in a method of female hormonal contraception

Invention 5: claims 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and desogestrel for use in a method of female hormonal contraception

Invention 6: claims 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and 3-ketogestrel for use in a method of female hormonal contraception

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

—
Invention 7: claims 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63
(all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and norethindrone acetate for use in a method of female hormonal contraception

—

Invention 8: claims 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63
(all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and norgestimate for use in a method of female hormonal contraception

—

Invention 9: claims 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63
(all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and norelgestromine for use in a method of female hormonal contraception

—

Invention 10: claims 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and trimegeston for use in a method of female hormonal contraception

—

Invention 11: claims 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 56, 57, 59, 62, 63 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and cyproterone acetate for use in a method of female hormonal contraception

—

Invention 12: claims 1-3, 5, 6, 7, 11-13, 19-42, 44-47, 56, 58-60, 64-66 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and drospirenone for use in a method of female hormonal contraception

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Invention 13: claims 1-3, 5, 6, 7, 14-16, 19-42, 45-47, 56, 58-60, 67-69 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and dienogest for use in a method of female hormonal contraception

Invention 14: claims 1-3, 5, 6, 8, 17, 18-42, 45-47, 56, 58, 59, 61, 70, 71 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and levonorgestrel for use in a method of female hormonal contraception

Invention 15: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and gestodene for use in a method of female hormonal contraception

Invention 16: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and desogestrel for use in a method of female hormonal contraception

Invention 17: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and 3-ketogestrel for use in a method of female hormonal contraception

Invention 18: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (all partially)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and norethindrone acetate for use in a method of female hormonal contraception

Invention 19: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and norgestimate for use in a method of female hormonal contraception

Invention 20: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and norelgestromin for use in a method of female hormonal contraception

Invention 21: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and trimegeston for use in a method of female hormonal contraception

Invention 22: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 56, 58, 59 (all partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and cyproterone acetate for use in a method of female hormonal contraception

Inventions 23-33: claims 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 50; for invention 23 also 7, 11-13 and 44; for invention 24 also 7 and 14-16; for invention 25 also 8, 17 and 18 (all claims partially)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and a progestin selected from the one of invention 1 for invention 23, the one of invention 2 for invention 24, and so on to the one of invention 11 for invention 33, for use in a method for the treatment of premenstrual symptoms

Inventions 34-44: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 50; for invention 23 also 7, 11-13 and 44; for invention 24 also 7 and 14-16; for invention 25 also 8,17 and 18 (all claims partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and a progestin selected from the one of invention 1 for invention 34, the one of invention 2 for invention 35, and so on to the one of invention 11 for invention 44, for use in a method for the treatment of premenstrual symptoms

Inventions 45-55: claims 1-4, 6, 9, 10, 19-43, 45-47, 51; for invention 45 also 7, 11-13 and 44; for invention 46 also 7 and 14-16; for invention 47 also 8,17 and 18 (all claims partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and a progestin selected from the one of invention 1 for invention 45, the one of invention 2 for invention 46, and so on to the one of invention 11 for invention 55, for use in a method for the treatment of PMDD

Inventions 56-66: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 51; for invention 56 also 7, 11-13 and 44; for invention 57 also 7 and 14-16; for invention 58 also 8,17 and 18 (all claims partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and a progestin selected from the one of invention 1 for invention 56, the one of invention 2 for invention 57, and so on to the one of invention 11 for invention 66, for use in a method for the treatment of PMDD

Inventions 67-77: claims 1-4, 6,9, 10, 19-43, 45-47, 52; for invention 67 also 7, 11-13 and 44; for invention 68 also 7 and 14-16; for invention 69 also 8,17 and 18 (all claims partially)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g daily and a progestin selected from the one of invention 1 for invention 67, the one of invention 2 for invention 68, and so on to the one of invention 11 for invention 77, for use in a method for the treatment of endometriosis

Inventions 78-88: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 52; for invention 78 also 7, 11-13 and 44; for invention 79 also 7 and 14-16; for invention 80 also 8,17 and 18 (all claims partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and a progestin selected from the one of invention 1 for invention 78, the one of invention 2 for invention 79, and so on to the one of invention 11 for invention 88, for use in a method for the treatment of endometriosis

Inventions 89-99: claims 1-4, 6,9, 10, 19-43, 45-47, 53; for invention 89 also 7, 11-13 and 44; for invention 90 also 7 and 14-16; for invention 91 also 8,17 and 18 (all claims partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and a progestin selected from the one of invention 1 for invention 89, the one of invention 2 for invention 90, and so on to the one of invention 11 for invention 99, for use in a method for the treatment of dysmenorrhea

Inventions 100-110: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 53; for invention 100 also 7, 11-13 and 44; for invention 101 also 7 and 14-16; for invention 102 also 8,17 and 18 (all claims partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and a progestin selected from the one of invention 1 for invention 100, the one of invention 2 for invention 101, and so on to the one of invention 11 for invention 110, for use in a method for the treatment of dysmenorrhea

Inventions 111-121: claims 1-4, 6,9, 10, 19-43, 45-47, 54; for

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

invention 111 also 7, 11-13 and 44; for invention 112 also 7 and 14-16; for invention 113 also 8,17 and 18 (all claims partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and a progestin selected from the one of invention 1 for invention 111, the one of invention 2 for invention 112, and so on to the one of invention 121 for invention 55, for use in a method for the treatment of acne

Inventions 122-132: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 54; for invention 122 also 7, 11-13 and 44; for invention 123 also 7 and 14-16; for invention 124 also 8,17 and 18 (all claims partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and a progestin selected from the one of invention 1 for invention 122, the one of invention 2 for invention 123, and so on to the one of invention 11 for invention 133, for use in a method for the treatment of acne

Inventions 133-143: claims 1-4, 6,9, 10, 19-43, 45-47, 55; for invention 133 also 7, 11-13 and 44; for invention 134 also 7 and 14-16; for invention 135 also 8,17 and 18 (all claims partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol in an amount of 5 to <30 [mu]g daily and a progestin selected from the one of invention 1 for invention 133, the one of invention 2 for invention 134, and so on to the one of invention 143 for invention 55, for use in a method for the treatment of PCOS

Inventions 144-154: claims 1-3, 5, 6, 19-42, 45-47, 55; for invention 144 also 7, 11-13 and 44; for invention 145 also 7 and 14-16; for invention 154 also 8,17 and 18 (all claims partially)

A pharmaceutical composition for monophasic continuous administration of another synthetic or natural estrogen in an amount equivalent to 5 to <30 [mu]g ethinyl estradiol daily and a progestin selected from the one of invention 1 for invention 144, the one of invention 2 for invention 145, and so on to the one of invention 11 for invention 154, for use in a method for the treatment of PCOS

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

30

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A <i>ver formulario PCT/ISA/220</i>

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 43bis.1)

Fecha de envío (día/mes/año) <i>ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)</i>

Referencia del Solicitante o Agente <i>ver formulario PCT/ISA/220</i>	PROCEDER <i>Ver abajo, punto 2</i>
Referencia Internacional PCT/US 2003/004777	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 29.04.2005
	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 30.04.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK INV. A61k31/585, A61k31/57, A61k31/575, A61k31/585P15/18	
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	

1. Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos: ☒ Campo Nº I Fundamento del Informe ☐ Campo Nº II Prioridad ☒ Campo Nº III No confección de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial ☒ Campo Nº IV Falta de uniformidad de la invención ☒ Campo Nº V Declaración fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinados a apoyar esta resolución. ☐ Campo Nº VI Documentos específicos expuestos ☐ Campo Nº VII Falencias específicas de la solicitud internacional ☐ Campo Nº VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional 2. PROCEDER Quando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este Informe es válido como Informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 68.1bis(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los Informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos. Quando este Informe es válido como Informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que vence más tarde. Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220. 3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y Dirección Postal del ISA Oficina de Patentes Europea - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Holanda Tel.: +31 70 340-2040; Tx: 31 851 epo nl Fax: +31 70 340-3016	Funcionario Apoderado Leherle, C Tel: +31 70 340-3748
---	--

Formulario PCT/ISA/237 (cartula) (enero 2004)

Campo Nº 1	Fundamento del Informe
1.	Con respecto al idioma, el informe fue confeccionado, basado sobre la solicitud internacional, en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa. ☒ La solicitud internacional en el idioma en que fue presentada ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).
2.	Con respecto a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el informe fue confeccionado sobre la siguiente base: a. Tipo de material ☐ listado de secuencias ☐ tablas del listado de secuencias b. Forma del material ☐ en forma escrita ☐ en forma legible por computadora c. Momento de la presentación ☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada ☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora ☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda
3.	☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.
4.	Observaciones adicionales

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/004777

Campo Nº III **No confección de un Informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial**

La cuestión acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es aplicable industrialmente no fue examinada con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ reivindicaciones Nº 1-7, 9-18, 19-49, 53, 56-60, 62-69 (todas parcialmente), 1-4, 6, 7, 9-18, 19-49, 53 (con respecto a la aplicabilidad industrial), 17, 18, 50, 51, 54, 55, 58, 59, 61, 67-71

porque

- ☒ las mencionadas solicitud internacional o reivindicaciones Nº 1-7, 9-18, 19-49, 53 (con respecto a la aplicabilidad industrial) se refieren al siguiente objeto, el que no requiere un examen preliminar internacional (especificar):

ver hoja adjunta

- ☒ la descripción, reivindicaciones o ilustraciones (*indicar elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nº 1-7, 9-18, 19-49, 53, 56-60, 62-69 (todas parcialmente) son tan poco claras que no se puede confeccionar un informe coherente (especificar):

ver hoja adjunta

- ☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones Nº está apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede confeccionar un informe coherente.
- ☒ no se confeccionó ningún Informe de búsqueda para toda la solicitud o para las mencionadas reivindicaciones Nº 17, 18, 50, 51, 54, 55, 58, 59, 61, 70-71
- ☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin el listado de secuencias; el solicitante, en el plazo prescrito:
 - ☐ no suministró sobre papel un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
 - ☐ no suministró en forma electrónica un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
 - ☐ no pagó la tasa requerida por la presentación tardía de un listado de secuencias en respuesta a una invitación según las reglas 13ter.1(a) o (b).
- ☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin las tablas relacionadas con el listado de secuencias; el solicitante no suministró en el plazo prescrito tales tablas en forma electrónica para cumplir con los requisitos técnicos provistos para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, al estar edito en forma legible por computadora, no cumplen con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ para otros detalles, ver hoja adjunta

Campo Nº IV Falta de uniformidad de la invención

1. ☒ En respuesta a la invitación formulario (PCT/ISA/206), el solicitante
- ☐ ha pagado las tasas adicionales
- ☒ ha pagado las tasas adicionales bajo protesta y, cuando corresponde, las tasas de protesto
- ☐ ha pagado las tasas adicionales bajo protesta pero no las tasas de protesto
- ☐ no ha pagado las tasas adicionales
2. ☐ Este Organismo encontró que no se cumplen los requisitos de uniformidad de la invención y opta por no invitar al solicitante a pagar tasas adicionales
3. Este Organismo considera que los requisitos de uniformidad acordes con las reglas 13.1, 13.2 y 13.3
- ☐ se cumplen
- ☒ no se cumplen por las siguientes razones:
- ver hoja adjunta
4. En consecuencia, este informe ha sido confeccionado con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:
- ☐ todas las partes
- ☐ las partes relacionadas con las reivindicaciones Nº:1-7, 9-16, 19-47, 53, 56-60, 62-69 (todas parciales), 48, 49

Campo Nº V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución

1. Resolución
- | | | | |
|--------------------------|----|-------------------|---|
| Novedad | Si | Reivindicaciones: | 32-37 |
| | No | Reivindicaciones: | 1-7, 9-16, 19-31, 36-49, 53, 56-60, 62-69 |
| Actividad inventiva | Si | Reivindicaciones: | |
| | No | Reivindicaciones: | 1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69 |
| Aplicabilidad industrial | Si | Reivindicaciones: | ver hoja adjunta |
| | No | Reivindicaciones: | |
2. Documentos y aclaraciones:
- ver hoja adjunta

Con respecto al ítem III

No confección de un Informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad Industrial

- 1) Las reivindicaciones 1-3, 6, 7, 19-42, 44-47, 53, 56, 59, 60 y 64-69 y 12-28 Incorporan un concepto de compuestos definidos sólo por su función ("otros estrógenos sintéticos o naturales") en los que la relación entre las concepciones estructurales de los miembros del concepto y tal función no ha sido definida. En ausencia de tal relación revelada en la solicitud tal como fue presentada o reconocida en base sobre información ya disponible para un experto en la materia, el artesano experto no puede saber como elaborar ni usar compuestos que carecen de una definición estructural.
El hecho de que alguien pudo haber ensayado un compuesto de interés utilizando los ensayos reivindicados no supera este defecto debido a que no conocía previamente si un compuesto (otro que aquel que puede ser particularmente revelado en la solicitud) cae o no dentro del ámbito de los que es reclamado. Esto requiere excesivas experimentaciones (es extremadamente gravoso) para filtrar una serie indefinida de compuestos destinados a la actividad reivindicada.
Las reivindicaciones cubren todos los estrógenos sintéticos o naturales, en tanto que la solicitud sólo provee apoyo en el sentido del artículo PCT 6 y/o sólo revelaciones en el sentido del artículo PCT 5 para estradiol.
En el presente caso, las reivindicaciones carecen de apoyo, careciendo entonces la solicitud de revelaciones, de manera que es imposible realizar una búsqueda coherente sobre todo el ámbito reivindicado.
- 2) Las presentes reivindicaciones 1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60 y 62-69 se refieren a una cantidad extremadamente grande de posibles formas de administración. De hecho, las reivindicaciones contienen tantas opciones, variables, posibles permutaciones y condiciones tales como:
 - "para un primer período mínimo prolongado arbitrariamente por la mujer, luego del cual la mujer inicia una suspensión de tal administración de dicha preparación activa de 1 a 6 días, y donde tal suspensión es seguida de al menos otro ciclo de administración con una duración de al menos el primer período mínimo"
 - "el período prolongado arbitrariamente por la mujer mientras ocurre el sangrado inaceptable por la mujer, etc.que una carencia de claridad (y/o concisión) en el sentido del artículo PCT 6 alcanza tal magnitud que hace imposible una búsqueda coherente de las reivindicaciones.
- 3) En consecuencia, la búsqueda se llevó a cabo para aquellas partes de la solicitud que aparecen claras (y/o concisas), o sea, las partes relacionadas con composiciones farmacéuticas para la administración monofásica continua de etinil estradiol o estradiol con drospirenona o dienogest destinadas a ser usadas en un método de contracepción hormonal femenina, en las que los períodos de administración están definidos clara y no ambigüamente en las reivindicaciones.
- 4) Las reivindicaciones 1-7, 9-16, 19-49 y 53 se refieren a objetos considerados por este Organismo cubiertos por las disposiciones de la regla PCT 67.1(iv). En consecuencia, no se confecciona un Informe con respecto a la aplicabilidad Industrial del objeto materia de estas reivindicaciones (artículo PCT 34(4)(a)(i)).

Con respecto al ítem IV

Carencia de uniformidad de la invención

Se considera que la solicitud carece de uniformidad de invención (reglas PCT 13.2, 13.2, 13.3) por las razones indicadas en el anexo del formulario PCT/ISA/206.
Dado que el solicitante sólo posee un Informe de Búsqueda Internacional basado sobre los objetos de las reivindicaciones 1-7, 9-16, 19-47, 53, 56-60, 62-69 (todas parcialmente), 48 y 49, la solicitud fue procesada sobre la base de las invenciones con respecto a las cuales fue llevada a cabo una búsqueda, o sea, las invenciones 1, 2, 12, 13, 89, 90, 100 y 101 como están listadas en el anexo del formulario PCT/ISA/206.

Con respecto al ítem V

Declaración fundamentada con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; menciones y explicaciones que apoyan tal declaración

Se hace notar el hecho de que la presente declaración expresada como novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial se refiere sólo al objeto para el cual se llevó a cabo un Informe de Búsqueda Internacional.

1) DOCUMENTOS UTILIZADOS EN EL EXAMEN

En esta notificación se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 02/22110 A (SCHERING AKTIEMGESELLSCHAFT; KULLMANN, HERMANN) 21 de marzo de 2002 (2002.03.21), mencionado en la solicitud
- D2: US 2003/119798 A1 (HEIL WOLFGANG ET AL.) 26 de junio de 2003 (2003.06.26)
- D3: WO 98/04269 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 5 de febrero de 1998 (1998.02.05)
- D4: US -B1-6 451 778 (GAST MICHAEL J) 17 de septiembre de 2002 (2002.09.17)
- D5: US R E37 838 E1 (SPONA JUERGEN ET AL.) 10 de septiembre de 2002 (2002.09.10)
- D6: JENAPHARM: "NEUES PERIODENSYSYSTEM MIT VALETTE" JENAPHARM, marzo 2004 (2004.03), XP 002350231
- D7: SILLEM M ET AL.: "Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen". THE EUROPEAN JOURNAL OF CONTRACEPTION & REPRODUCTIVE HEALTH CARE: THE OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CONTRACEPTION. SEP 2003, vol. 8, N° 3, septiembre d2003 (2003.09), pp. 162-169, XP 008064769, ISSN: 1362-5167
- D8: WIEGRATZ ET AL.: "Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives" CONTRACEPTION, GERON X, INC. LAS ALTOS, CA, US, vol. 69, N° 1, enero 2004 (2004.01), pp. 37-42, XP002353728, ISSN: 0010-7824
- D9: BIRKHÄUSER M ET AL.: "EMPFEHLUNGEN ZUR HORMONALEN KONTRSAZEPTION" FRAUENARZT, PUBLIMED, MED. U. MEDIEN, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNEKOLOGIE, DE, vol 44, N° 12, 2003, pp. 1270-1273, XP009055739, ISSN 0016-0237
- D10: ROSENBERG ET AL.: "Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance" AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GINECOLOGY, MOSBY, ST LOUIS, MO US, vol. 180, N° 2, febrero de 1999 (1999.02), pp. S276-S279, XP005179068, ISSN: 002-9378

Salvo indicación en contrario, en el Informe de búsqueda se hace referencia a los pasajes considerados relevantes.

2) NOVEDAD

La presente solicitud no cumple con los requisitos del artículo PCT 33(2), porque el objeto de las reivindicaciones 1-7, 9-16, 19-31, 38-49, 53, 56-60 y 62-69 no es novedoso.

El documento D1 da a conocer combinaciones de etinil estradiol (10-50 mug) o estradiol (0,25-4 mg) con drospirenona (1,5-4 mg) o dienogest (1-3 mg) para ser utilizado en contracepción hormonal y donde el primer período es de al menos 22 días, la pausa de administración de 4 a 10 días y el siguiente período de 40 a 150 días.

En consecuencia, D1 lesiona la novedad en las reivindicaciones 1-7, 9-16, 19-31, 38-49, 56-60 y 62-69

Los documentos D2-D5 también dan a conocer varias combinaciones de etinil estradiol o estradiol con drospirenona o dienogest para ser utilizadas en contracepción hormonal y con varias duraciones de períodos y pausas.

En consecuencia, D2-D5 lesionan la novedad en las reivindicaciones 1-7, 9-16, 19-30, 38-49, 56-60 y 62-69

El documento D6 describe el período largo (9, 12 o más semanas) de administración de una combinación contraceptiva de 30 µg de etinil estradiol y 2 mg de dienogest, teniendo un efecto beneficioso en dismenorreas.

En consecuencia, D6 lesiona la novedad en las reivindicaciones 1-4, 6, 7, 14-16, 19-22, 25-42, 53, 56, 57, 59, 60 y 67-69.

El documento D7 describe el uso de contraceptivos orales que contienen etinil estradiol (30 µg) y drospirenona (3 mg) en un régimen extendido y su perfeccionamiento en la dismenorrea.

En consecuencia, D7 lesiona la novedad en las reivindicaciones 1-4, 6, 7, 11-13, 28-31, 53, 56, 57, 59, 60 y 64-66.

3) ACTIVIDAD INVENTIVA

La presente solicitud no cumple los criterios del artículo PCT 33(1), porque el objeto de las reivindicaciones 1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60 y 62-66 (en tanto sean novedosos) no involucran una actividad inventiva en el sentido del artículo PCT 33(3) debido a que los objetos de las reivindicaciones parecen ser alternativas obvias en el estado de la técnica.

Los problemas a ser resueltos por la presente solicitud son la provisión de composiciones farmacéuticas para su utilización en un método de contracepción hormonal femenina y en el tratamiento de dismenorrea.

Las soluciones propuestas son la administración de combinaciones que comprenden etinil estradiol o estradiol con drospirenona o dienogest en una cantidad contraceptiva a la mujer, en varios regímenes de dosificación, para controlar problemas de sangrado.

El documento D1, considerado como representante más relevante del estado de la técnica con respecto al objeto de las reivindicaciones, en tanto se trate de contracepción, da a conocer combinaciones de etinil estradiol o estradiol con drospirenona o dienogest para ser utilizadas en contracepción hormonal.

Los documentos D6 y D7, que representan el estado de la técnica más relevante con respecto al objeto de las reivindicaciones, en tanto se trate de dismenorrea, da a conocer combinaciones de etinil estradiol con drospirenona o dienogest para ser utilizadas en contracepción hormonal para mejorar la dismenorrea.

Los objetos de las reivindicaciones, en tanto sean novedosos, sólo difieren en que algunos de las otras duraciones de ciclos son diferentes, pudiendo durar hasta un año. Pero la idea de tener ciclos de un año o hasta mayores ya fue expresada (ver D6, D9 y D10).

En consecuencia, las realizaciones reveladas de D1 (o D6 y D7) y D8-D10 pueden ser combinadas por los expertos sin ejercitar alguna actividad inventiva a los fines de resolver el problema propuesto. Las soluciones propuestas en las reivindicaciones independientes no pueden entonces ser consideradas inventivas (artículo PCT 33(3)).

4) APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Las presentes reivindicaciones 1-7, 9-16, 19-49 y 53 involucran composiciones o sustancias en un método de tratamiento del cuerpo humano/animal. Para establecer si tales reivindicaciones son industrialmente aplicables no existe un criterio unificado en los estados signatarios del PCT. La patentabilidad puede depender también de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicables los objetos de reivindicaciones afectados al uso de un compuesto en tratamientos medicinales, pero permite, no obstante, reivindicaciones de un compuesto conocido para un primer uso en tratamientos medicinales y el empleo de tal compuesto en la elaboración de un medicamento destinado a un nuevo tratamiento medicinal.

PATENT COOPERATION TREATY

87

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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/EP2005/004777

International filing date (day/month/year)
29.04.2005

Priority date (day/month/year)
30.04.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/585 A61K31/57 A61K31/575 A61K31/585 A61P15/18

Applicant
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

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") except that 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 66.1b/s(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 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.

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 - P.B. 5818 Patentlaag 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Laherte, C

Telephone No. +31 70 340-2748



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/004777

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
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) 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:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic 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/EP2005/004777

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. 1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69 (all partially), 1-4, 6, 7, 9-18, 19-49, 53 (with regard to industrial applicability), 17, 18, 50, 51, 54, 55, 58, 59, 61, 67-71

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-7, 9-16, 19-49, 53 (with regard to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
see separate sheet
- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-69 (all partially) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 17, 18, 50, 51, 54, 55, 58, 59, 61, 70-71
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/004777

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☒ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-7, 9-16, 19-47, 53, 56-60, 62-69 (all partially), 48, 49

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	32-37
	No: Claims	1-7, 9-16, 19-31, 38-49, 53, 56-60, 62-69
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60, 62-66
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	see separate sheet
	No: Claims	

2. Citations and explanations
- see separate sheet

Re Item III

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

1) Claims 1-3, 6, 7, 19-42, 44-47, 53, 56, 59, 60 and 64-69 and 12-28 encompass a genus of compounds defined only by their function ("another synthetic or natural estrogen"), wherein the relationship between the structural features of the members of the genus and said function have not been defined. In the absence of such a relationship either disclosed in the as-filed application or which would have been recognized based upon information readily available to one skilled in the art, the skilled artisan would not know how to make and use compounds that lack structural definition.

The fact that one could have assayed a compound of interest using the claimed assays does not overcome this defect since one would have no knowledge beforehand as to whether or not any given compound (other than those that might be particularly disclosed in an application) would fall within the scope of what is claimed. It would require undue experimentation (be an undue burden) to randomly screen undefined compounds for the claimed activity.

The claims cover all synthetic or natural estrogens, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for estradiol only.

In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

2) Present claims 1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60 and 62-69 relate to an extremely large number of possible administration forms. In fact, the claims contain so many options, variables, possible permutations and provisos, such as:

- "for a first minimum period for as long as desired by the female after which the female initiates a break in said administration of said active preparation of 1 to 6 days, and wherein said break is followed by at least one further administration cycle of at least the duration of the first minimum period",
- "the period of as long as desired by the female is until bleeding occurs which is unacceptable to the female", etc...

that a lack of clarity (and/or conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible.

3) Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and/or concise), namely the parts relating to pharmaceutical compositions for monophasic continuous administration of ethinyl estradiol or estradiol with drospirenone or diegonest for use in a method of female hormonal contraception wherein the periods of administration are clearly and unambiguously defined in the claims.

4) Claims 1-7, 9-16, 19-49 and 53 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 IV

Lack of unity of invention

The application is considered to lack unity of invention (Rules 13.1, 13.2 and 13.3 PCT) for the reasons put forward in the annex to form PCT/ISA/206.

As the applicant only had an International Search Report drawn up on the subject-matter of claims 1-7, 9-16, 19-47, 53, 56-60, 62-69 (all partially), 48 and 49, the application will be prosecuted on the basis of the inventions in respect of which a search has been carried out, i.e. inventions 1, 2, 12, 13, 89, 90, 100 and 101 as listed in the annex to form PCT/ISA/206.

Re Item V

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

Attention is drawn to the fact that the present statement expressed as to novelty, inventive step and industrial applicability refers only to matter for which an International Search Report has been drawn up.

1) DOCUMENTS USED IN EXAMINATION

The following documents are referred to in this communication:

**WRITTEN PINION F THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/004777

- D1: WO 02/22110 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; KULMANN, HERMANN) 21 March 2002 (2002-03-21) cited in the application
- D2: US 2003/119798 A1 (HEIL WOLFGANG ET AL) 26 June 2003 (2003-06-26)
- D3: WO 98/04269 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 5 February 1998 (1998-02-05)
- D4: US-B1-6 451 778 (GAST MICHAEL J) 17 September 2002 (2002-09-17)
- D5: US R E37 838 E1 (SPONA JUERGEN ET AL) 10 September 2002 (2002-09-10)
- D6: JENAPHARM: "NEUES PERIODENSYSYSTEM MIT VALETTE" JENAPHARM, March 2004 (2004-03), XP002350231
- D7: SILLEM M ET AL: "Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen." THE EUROPEAN JOURNAL OF CONTRACEPTION & REPRODUCTIVE HEALTH CARE : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CONTRACEPTION. SEP 2003, vol. 8, no. 3, September 2003 (2003-09), pages 162-169, XP008064769 ISSN: 1362-5187
- D8: WIEGRATZ I ET AL: "Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives" CONTRACEPTION, GERON-X, INC., LOS ALTOS, CA, US, vol. 69, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 37-42, XP002353728 ISSN: 0010-7824
- D9: BIRKHAUSER M ET AL: "EMPFEHLUNGEN ZUR HORMONALEN KONTRAZEPTION" FRAUENARZT, PUBLIMED, MED. U. MEDIEN DEUTSCHE GESELLSCHAFT FJR GYN(KOLOGIE, DE, vol. 44, no. 12, 2003, pages 1270-1273, XP009055739 ISSN: 0016-0237
- D10: ROSENBERG ET AL: "Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance" AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY, MOSBY, ST LOUIS, MO, US, vol. 180, no. 2, February 1999 (1999-02), pages S276-S279, XP005179066 ISSN: 0002-9378

Unless indicated otherwise reference is made to the passages considered relevant in the search report.

2) NOVELTY

The present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT, because the

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

International application No.

PCT/EP2005/004777

subject-matter of claims 1-7, 9-16, 19-31, 38-49, 53, 56-60 and 62-69 is not new.

Document D1 discloses combinations of ethinyl estradiol (10-50 mug) or estradiol (0,25-4 mg) with drospirenone (1,5-4 mg) or diegonest (1-3 mg) to be used for hormonal contraception and where the first period is of at least 22 days, the taking pause of 4 to 10 days and the following period of 40 to 150 days.

Therefore D1 is prejudicial to the novelty of claims 1-7, 9-16, 19-31, 38-49, 56-60 and 62-69.

Documents D2-D5 also disclose several combinations of ethinyl estradiol or estradiol with drospirenone or diegonest to be used for hormonal contraception and with several varying lengths of periods and pauses.

Therefore D2-D5 are prejudicial to the novelty of claims 1-7, 9-16, 19-30, 38-49, 56-60 and 62-69.

Document D6 describes the long-cycle (9, 12 or more weeks) administration of a contraceptive combination of 30 mug of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest, which has a beneficial effect on dysmenorrhea.

Therefore D6 is prejudicial to the novelty of claims 1-4, 6, 7, 14-16, 19-22, 25-42, 53, 56, 57, 59, 60 and 67-69.

Document D7 describes the use of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol (30 mug) and drospirenone (3 mg) in an extended regimen and its improvement in dysmenorrhea.

Therefore D7 is prejudicial to the novelty of claims 1-4, 6, 7, 11-13, 26-31, 53, 56, 57, 59, 60 and 64-66.

3) INVENTIVE STEP

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-7, 9-16, 19-49, 53, 56-60 and 62-66 (as far as novel) does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT, as the subject matter of the claims appears to be obvious alternatives over the prior art.

The problems to be solved by the present application is the provision of pharmaceutical compositions for use in a method of female hormonal contraception and for the treatment of dysmenorrhea.

The proposed solutions are the administration of combinations comprising ethinyl estradiol or estradiol with drospirenone or dienogest in a contraceptive amount to the female, in various dosage regimens so as to manage bleeding problems.

Documents D1, which is considered to represent the most relevant state of the art to the subject matter of the claims, insofar as contraception is concerned, discloses combinations of ethinyl estradiol or estradiol with drospirenone or dienogest to be used for hormonal contraception.

Documents D6 and D7, which represent the most relevant state of the art to the subject matter of the claims, insofar as dysmenorrhea is concerned, disclose combinations of ethinyl estradiol with drospirenone or dienogest to be used in hormonal contraception for the improvement of dysmenorrhea.

The subject-matter of the claims, insofar as novel, only differs in that some of the further cycle lengths are different and may last for as long as one year. But the idea to have cycles of one year and even longer has already been emitted (see D8, D9 and D10)

Therefore the features disclosed in D1 (or D6 and D7) and D8-D10 would be combined by the skilled person, without exercise of any inventive skills in order to solve the problem posed. The proposed solutions in the independent claims thus cannot be considered inventive (Article 33(3) PCT).

4) INDUSTRIAL APPLICABILITY

Present claims 1-7, 9-16, 19-49 and 53 involve compositions or substances in a method of treatment of the human/animal body. For the assessment of such claims 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

96:

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

International application No.

PCT/EP2005/004777

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.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica 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 ☐
- ◆ 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 ☐

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 28-nov-6

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

06/231 90



OLARTERAISBECK

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-120228- 00000-0000
Feb 2005-11-28 17:19:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYS
EVE 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 96

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

30/11/06

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4 INVENTOR (ES) (72)

Nombre: ANDREAS SACHSE

Dirección: Hainbuchenstrasse 22, 13465 Berlin, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/004777 Fecha Abril 29, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/105103 Fecha Noviembre 10, 2005

6 Título (54): TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DE DISRUPCION EN REGIMENES ANTICONCEPTIVOS EXTENDIDOS.

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/565, 31/57, 31/575, 31/585, A61P 15/18

8 Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Abril 30, 2004	60/566.443
US	Mayo 28, 2004	60/575.024
US	Junio 7, 2004	60/577.199
US	Diciembre 27, 2004	60/638.380
US	Marzo 10, 2005	60/660.068

9 Comprobante de pago No. 06 - 91.060 Fecha Noviembre 28, 2006

99

REIVINDICACIONES

1. Un método para anticoncepción hormonal femenina, que comprende la administración monofásica continua de una preparación activa de etinilestradiol en una cantidad de 5 a <30 µg diarios, o de otro estrógeno sintético o natural en una cantidad equivalente a 5 a <30 µg de etinilestradiol diarios, y un progestágeno en una cantidad anticonceptiva para la mujer durante un primer período mínimo tan prolongado como lo desee la mujer, después del cual la mujer inicia un intervalo de 1 a 6 días de dicha administración de dicha preparación activa, y donde dicho intervalo es seguido por al menos un ciclo ulterior de administración cuya duración es al menos igual a la del primer período mínimo.

2. Un método de conformidad con la reivindicación 1, en el que el período tan prolongado como lo desee la mujer dura hasta que aparecen hemorragias inaceptables para la mujer.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que la preparación administrada durante dicho ciclo ulterior de administración es monofásico y las cantidades de etinilestradiol o del otro estrógeno sintético o natural y del progestágeno son las mismas que en dicho primer período mínimo.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el estrógeno es etinilestradiol.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2,

100

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT

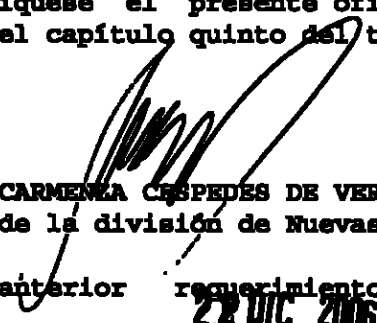
REFERENCIA	Radicación No.	6 120228
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/004777
	Fecha inicio fase nacional	30/11/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	14707

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

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENIA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 DIC. 2006
salvarado