

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136797- -00000-0000

Fecha: 2007-12-27 17:23:20 Dep: 2020 NUECREACION
Ira: 11 PATENTE IYII Eje: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 99

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, Nueva Jersey 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10 - 62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.365 Usaquén TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: GRUBB, Gary, Sondermann; CONSTANTINE, Ginger, Dale

Dirección: 825 Briarwood Road, Newtown Square, PA 19073, Estados Unidos de América y 212 Mine Road, Malvern, PA 19355, Estados Unidos de América, respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/025449

Fecha 27-JUN-06

Publicación Internacional No. WO 2007/002862 A2

Fecha 04-ENE-07

⑥ Título (54)

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL CICLO

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/565; A61P 15/18

⑧

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

28-JUN-05

(31) Número de Solicitud

60/695,077

⑨

Comprobante de pago No. 07-93,805

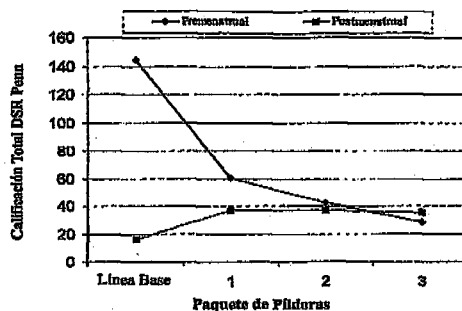
Fecha 19 de noviembre de 2007

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

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 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: EXTRACTOS, REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL, OPINION ESCRITA Y NOTIFICACION DE PRESENTACION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

11 FIGURA CARACTERISTICA

Calificación Total Premenstrual y Postmenstrual DSR de Penn de 17 Elementos:
Subgrupo de Síntomas Relacionados con el Ciclo entre Moderados a Severos del
Estudio de Síntomas Relacionados con el Ciclo



$P \leq 0.002$ de las calificaciones premenstruales y postmenstrual en cambio desde la línea base para todos los paquetes de píldoras.
Desde: penn1a_.htm

12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

00003

00000023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 93,805
 FECHA : NOVIEMBRE 19 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136797- -00000-0000

Fecha: 2007-12-27 17:23:20 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VE. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	57478456	19/11/2007	47,488,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2612071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Traducción de poder otorgado por WYETH con respecto a Solicitud de Patente en Colombia para Composiciones y Métodos para el Tratamiento de Síntomas Menstruales

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MICHELLE L. MCGOWAN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE MICHELLE L. MCGOWAN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 9 DE NOVIEMBRE DE 2007
7. POR Michellene Davis, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A308563
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (Firma ilegible)


JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

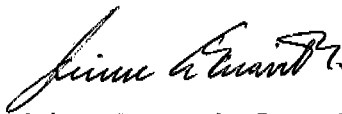
[No se traduce el texto del poder por estar en inglés y en español]

[No se traduce la certificación notarial por estar en inglés y en español]

[Sello que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Estado de Nueva Jersey. No. 2108903. Calificado en el Condado de Morris. Comisión vence el 9 de febrero de 2011"]

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2612071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 99047



JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
RES. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

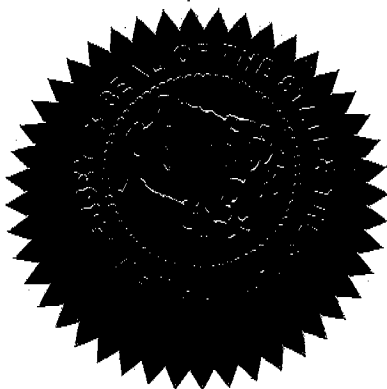
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 9TH DAY OF NOVEMBER 2007
7. BY: Michellene Davis, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A308563
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

All members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2006/025449 and entitled "COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATMENT OF CYCLE-RELATED SYMPTOMS" and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 6th day of November of 2007

Signature of the person issuing the Power

WYETH


William H. Calnan
Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2006/025449 y titulada "COMPOSICIONES Y METODOS PARA EL TRATAMIENTO SW DE SINTOMAS RELACIONADOS CON EL CICLO"

y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 6 días del mes de Noviembre de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 6th day of November
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **William H. Calnan**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 26, 2007.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 6 días del mes de noviembre
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

1 Que **William H. Calnan**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Acta de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 26 de abril de 2007.

Michelle L. McGowan
Notary Public

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

El Notario Público

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 261207 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Traducción de Declaración Juramentada (Affidavit) relacionada con cesión a WYETH de invención titulada: "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS MENSTRUALES"

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
BARBARA A. KIELY
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE BARBARA A. KIELY, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 8 DE AGOSTO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A299609
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

AM102042 L1

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Jaime A. Garavito
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
RES. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociado de Legalizaciones de Wyeth, por medio del presente certifico que la copia anexa ha sido comparada con la Cesión original (para USSN 60/695.077 y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para la invención titulada: "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS MENSTRUALES") de fecha agosto 2, 2005 de Gary Sondermann Grubb y Ginger Dale Constantine a Wyeth y que la mencionada copia es una copia auténtica del original.

Wyeth
(Firmado)
Michelle L. McGowan
Asociado de Legalizaciones

PARA SER USADO EN COLOMBIA

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

Hoy 6 de agosto de 2007, compareció personalmente ante mí Michelle L. McGowan, Asociado de Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.


 JAIMÉ A. GARAVITO B.
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 Céd. 634 de Enero 11 de 1969
 MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 261207 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

(Firmado) Barbara A. Kiely, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Barbara A. Kiely ID. 33893, Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 20 de junio de 2009")

(Sello notarial realizado)

[Aparece en el encabezamiento de las páginas referentes a las cesiones:

"Archivo No. AM102042 L1

(WYNC-1787)

Patentes"]

(Aparece en el pie de página de las páginas referentes a las cesiones:

"Cesión de Invención")

Cesión de Invención

En consideración del pago por la CESIONARIA a la CEDENTE de una contraprestación válida y suficiente cuyo recibo se acusa por medio del presente, los CEDENTES:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Gary Sondermann GRUBB
Residencia: 825 Briarwood Road, Newtown Square, Pennsylvania 19073
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (2) Nombre Completo del Inventor: Ginger Dale CONSTANTINE
Residencia: 212 Mine Road, Malvern, Pennsylvania 19355
Ciudadanía: Estados Unidos de América

por medio del presente vende, cede y transfiere a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

y los sucesores, CESIONARIOS y representantes legales de la CESIONARIA, la totalidad del derecho, título e intereses para los Estados Unidos y sus

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 261207 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

posiciones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos a reivindicar prioridad con respecto a la invención titulada:

Composiciones y Métodos para el Tratamiento de Síntomas Menstruales

e inventada por los CEDENTES y los siguientes inventores adicionales, si los hubiere:

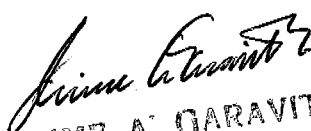
y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. **60/695.077** presentada el **28 de junio de 2005**.

☐ Yo/nosotros los CEDENTES abajo firmantes, por medio del presente autorizamos y solicitamos insertar arriba el número de solicitud y la fecha de presentación cuando se conozcan,

[También verificar si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

☒ y cualquier equivalente legal de la(s) misma(s) en un país extranjero

incluyendo el derecho a invocar prioridad, incluyendo todas y cada una de las mejoras divulgadas en la misma y en todas las patentes obtenidas para dicha invención a través de la anterior solicitud y cualquier solicitud provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación o sustitución de la misma presentada posteriormente y en cuanto a la patente, cualquier re-expedición o nuevo examen de la misma.


JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 261207 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Los CEDENTES por medio del presente acuerdan que no se ha hecho ni se hará o suscribirá ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pueda estar en conflicto con esta cesión.

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA para que haga solicitudes y para que reciban patentes para dicha invención en cualquiera de los mencionados países en su propio nombre, o en el nombre de la CEDENTE o a su elección.

Los CEDENTES acuerdan suscribir u obtener cualquier seguridad adicional necesaria del título a dicha invención y cualquier patente que pueda ser expedida para la misma y a entregar en cualquier momento y a solicitud y expensas de la CESIONARIA cualquier testimonio en cualquier derecho preexistente que impida el patentamiento de la invención, litigio o procedimiento relacionado y a suscribir todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título a dicho invento o cualquier patente que pueda ser otorgada para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, CESIONARIOS u otros representantes legales y a suscribir, en cualquier momento, a solicitud y expensas de la CESIONARIA, cualquier continuación, continuación parcial, divisional, renovación o sustitución de la misma y en cuanto a patentes a re-expedir o re-examinar las mismas, o cualesquier otras solicitudes adicionales de patentes para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales y cualquier patente que se expida se ceden por medio del presente a la CESIONARIA y prestará todos los juramentos legales o declaraciones y hará todos los actos legales requeridos para adquirirlos, sin compensación adicional,


JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
N° 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 261207 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

pero a expensas de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

Los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las patentes de los Estados Unidos para dicho invento, que resulte de cualquiera de las solicitudes a su CESIONARIA.

(Firmado)
Gary Sondermann GRUBB

Agosto 2, 2005
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)

Declaración juramentada:

Condado de Montgomery)

El 02 de agosto de 2005, Gary Sondermann GRUBB, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

[Firmado] Roxanne L. Kelly, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "Roxanne L. Kelly, Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 23 de noviembre de 2006"]

(Firmado)
Ginger Dale CONSTANTINE

Agosto 2, 2005
Fecha

RECONOCIMIENTO


JAIME A. GARAVITO B.

TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
RES 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 261207 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Estado de Pennsylvania)
Condado de Montgomery) Declaración juramentada:

El 2 de agosto, Ginger Dale CONSTANTINE, compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

[Firmado] Roxanne L. Kelly, Notario Público
[Sello en tinta que dice: "Roxanne L. Kelly, Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 23 de noviembre de 2006"]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.


Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 99027


JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

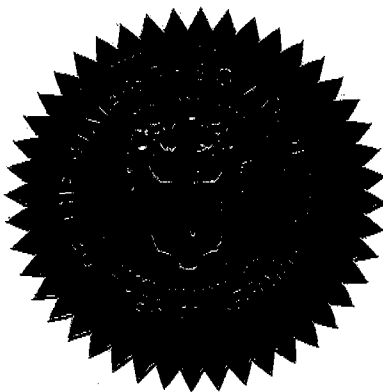
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 8TH DAY OF AUGUST 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A299609
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

*Bradley Abelow*

AM102042 L1

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/695,077, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATMENT OF CYCLE-RELATED SYMPTOMS") dated August 2, 2005 from Gary Sondermann Grubb and Ginger Dale Constantine to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 6th day of August, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth


Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 6th day of August, 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

Barbara A. Kiely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Gary Sondermann GRUBB
Residence: 825 Briarwood Road, Newtown Square, Pennsylvania 19073
Citizenship: United States of America

(2) Full Name of Inventor: Ginger Dale CONSTANTINE
Residence: 212 Mine Road, Malvern, Pennsylvania 19355
Citizenship: United States of America

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
Compositions and Methods for Treatment of Cycle-Related Symptoms

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. **60/695,077** filed on: **June 28, 2005**

☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

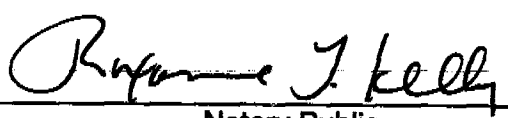

Gary Sondermann GRUBB

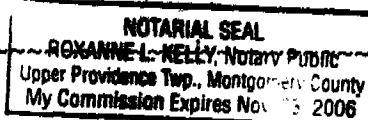
2 AUG 2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

On the 2nd day of August 2005, Gary Sondermann GRUBB personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.


Notary Public



Ginger Dale CONSTANTINE
Ginger Dale CONSTANTINE

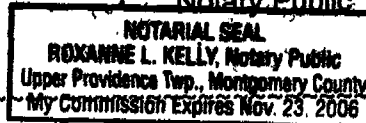
8/2/05
Date

ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
ss:
County of Montgomery }

On the 2nd day of August 2005, Ginger Dale CONSTANTINE personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Roxanne L. Kelly
Notary Public



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
4 January 2007 (04.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/002862 A2(51) International Patent Classification:
A61K 31/565 (2006.01) A61P 15/18 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2006/025449

(22) International Filing Date: 27 June 2006 (27.06.2006)

(25) Filing Language: English

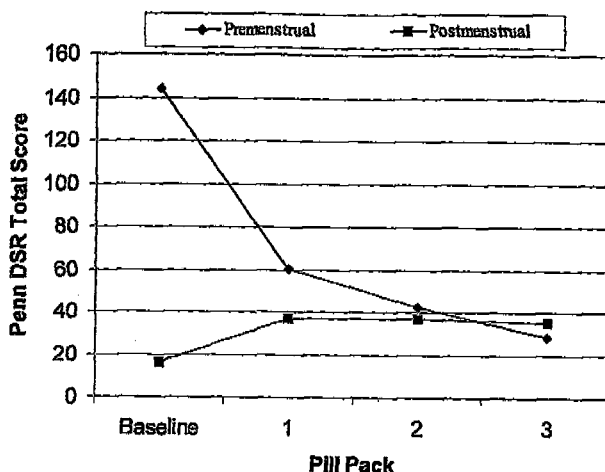
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/695,077 28 June 2005 (28.06.2005) US(71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH**
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GRUBB, Gary,**
Sondermann [US/US]; 825 Briarwood Road, Newtown
Square, PA 19073 (US). **CONSTANTINE, Ginger, Dale**
[US/US]; 212 Mine Road, Malvern, PA 19355 (US).(74) Agents: **LUCCI, Joseph et al.**; Woodcock Washburn LLP,
One Liberty Place - 46th Floor, Philadelphia, PA 19103
(US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, 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 reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATMENT OF CYCLE-RELATED SYMPTOMS

17-Item Penn DSR Premenstrual and Postmenstrual Total Score: Moderate to Severe
Cycle-Related Symptoms Subgroup of the Cycle-Related Symptoms Studyp ≤ 0.002 premenstrual and postmenstrual scores change from baseline for all pill packs.
From: pennpla.htm

(57) Abstract: Methods are provided for treating cycle-related symptoms through administration of at least one progestin and at least one estrogen to a female subject.

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATMENT OF CYCLE-RELATED SYMPTOMS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/695,077, filed June 28, 2005, which is incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] In one aspect, the present invention relates to methods for treating cycle-related symptoms through administration of at least one progestin and at least one estrogen to a female subject.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] The term "cycle-related symptoms" refers to physical and psychological symptoms associated with a woman's menstrual cycle arising in the luteal phase of the menstrual cycle. It has been reported that most women report experiencing cycle-related symptoms. The symptoms generally disappear soon after the onset of menstruation, and the patient has markedly reduced or no symptoms during the rest of the follicular phase. The cyclical occurrence of the symptoms is the key characteristic of cycle-related symptoms.

[0004] Cycle-related symptoms occur in about 95% of women with their menstrual cycles. About one-third of those women experience moderate to severe cycle-related symptoms. Women vary in the number, type, severity, and pattern of these cycle-related symptoms that occur before menstruation. One thing common to all the types of cyclic-related symptoms is the

WO 2007/002862

PCT/US2006/025449

decrease or elimination of the symptoms in the two weeks after menstruation up to the time of ovulation.

[0005] The use of extended oral contraceptive for extended cycles (i.e., greater than consecutive 21 days of active drug) to reduce cycle-related symptoms with tolerable irregular bleeding has shown variable success. Extension of active pill use to produce cycles varying from 42 to 84 days has been studied in small populations, with different oral contraceptive formulations, and with variable success regarding cycle control. Tonkelaar and Oddens, *Contraception*, 59: 357-362, 1999; U.S. Patent Application No. 2003/0139381. Extending cyclical oral contraceptive use from 21 to 42 days reduced bleeding and need for hygiene products. Miller and Hughes, *Obstet. Gynecol.*, 101: 653-661, 2003. A need exists in the art for an improved method for administering an oral contraceptive to women to relieve cycle-related symptoms.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] In one aspect, the present invention provides methods for treating a female subject having cycle-related symptoms. Certain methods according to the invention comprise administering an effective amount of at least one progestin and at least one estrogen to said female subject, wherein said effective amount is administered daily for at least about 100 days. The female subject can have cycle-related symptoms and said effective amount can be effective for treating cycle-related symptoms. The female subject can have cycle-related symptoms, for example, dysmenorrhea or moderate to severe cycle-related symptoms, and said effective amount can be effective for treating cycle-related symptoms of dysmenorrhea or other physical and psychological cycle-related symptoms. Preferred among such methods are those that comprise administering an effective amount of at least one progestin and at least one estrogen to the female subject. Effect dose refers to the combined amount of steroid in a daily dosage unit taking into account the potency of a given steroid. The effect dose of a given steroid can be determined by one skilled in the art. In certain embodiments, at least about 4 μg of the at least one progestin (preferably from about 60 to about 120 μg of levonorgestrel (LNG), or more preferably about 90 μg) and/or at least about 1 μg of the at least one estrogen (or preferably from about 15 to about 25 μg of ethinyl estradiol (EE), or more preferably about 20 μg) is administered.

[0007] Also provided are methods for treating a female subject having cycle-related symptoms that comprise administering at least one progestin and at least one estrogen to a female subject daily for at least about 100 days. Preferred among such methods are those that involve daily administration for at least about 4 months, for at least about 6 months, more

WO 2007/002862

PCT/US2006/025449

preferably at least about 9 months, or even more preferably for at least about 12 months. In certain methods, the female subject has cycle-related symptoms and the at least one progestin and at least one estrogen are administered in an amount effective for the treatment thereof. In still further methods, at least one progestin and at least one estrogen are administered in an amount effective for contraception.

[0008] The invention also provides kits for treating a female subject having cycle-related symptoms, comprising at least about 100 dosage forms that individually comprise at least one progestin and at least one estrogen. In preferred kits, the dosage forms comprises about 90 μ g of levonorgestrel (LNG) or the at least one progestin of equivalent potencies and/or about 20 μ g of ethinyl estradiol (EE) or the at least one estrogen of equivalent potencies. The kits can take the form of, for example, blister packs or other suitable dosage form arrays, and can include at least about 100 such dosage forms, at least about 185 such dosage forms, preferably at least about 275 such dosage forms, or more preferably at least about 365 such dosage forms.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0009] Figure 1 shows the 17-item Penn Daily Symptom Report (DSR) and premenstrual total score for the moderate to severe cycle-related symptoms subgroup of the cycle-related symptoms study (CRSS).

[0010] Figure 2 shows 17-item Penn Daily Symptom Report (DSR) postmenstrual subscale score for the moderate to severe cycle-related symptoms subgroup of the cycle-related symptoms study (CRSS).

[0011] Figure 3 shows Endicott Work Productivity Scale (EWPS) total score for the moderate to severe cycle-related symptoms subgroup of the cycle-related symptoms substudy.

DETAILED DESCRIPTION OF ILLUSTRATIVE EMBODIMENTS

[0012] Certain methods of the invention involve treating female subjects for cycle-related symptoms associated with the menstrual cycle. As used herein, the term "treating" or "treatment" refers to any indicia of success in amelioration of an injury, pathology, or condition, including any objective or subjective parameter such as abatement; inhibition; remission; diminishing of symptoms or making the injury, pathology, or condition more tolerable to the patient; slowing in the rate of degeneration or decline; making the final point of degeneration less debilitating; or improving a subject's physical or mental well-being. The treatment or amelioration of symptoms can be based on objective parameters or subjective parameters, e.g., symptom scores and quality of life evaluations; including the results of a physical examination, neurological examination, and/or psychiatric evaluation. Treating or treatment of any condition

WO 2007/002862

PCT/US2006/025449

disclosed herein includes preventing the onset of symptoms in a subject that may be predisposed to the condition but does not yet experience or exhibit symptoms of the condition (prophylactic treatment), or inhibiting the symptoms of the condition (slowing or arresting its development). Accordingly, the term "treating" includes the administration of compounds or agents to a subject to prevent or delay, to alleviate, or to arrest or inhibit development of the symptoms or conditions associated with the condition. A skilled medical practitioner will know how to use standard methods to determine whether and to what extent a patient has cycle-related symptoms. Such a determination can be made before administration of an effective amount of progestin and estrogen and/or after administration.

[0013] The term "cycle-related symptoms" refers to psychological symptoms (for example, mood change, irritability, anxiety, lack of concentration, or decrease in sexual desire) and physical symptoms (for example, dysmenorrhea, breast tenderness, bloating, fatigue, or food cravings) associated with a woman's menstrual cycle. Cycle-related symptoms occur after ovulation but before menses and usually terminate at the start of the menstrual period or shortly thereafter. Cycle-related symptoms include, but are not limited to, dysmenorrhea and other physical and psychological cycle-related symptoms.

[0014] The term "dysmenorrhea" refers to painful uterine cramping with menses. Women with dysmenorrhea may experience nausea, vomiting, diarrhea, headaches, weakness, and/or fainting. Symptoms may vary in severity from cycle to cycle, but generally continue throughout the reproductive years. Dysmenorrhea can be an incapacitating problem, causing significant disruption in a woman's life each month.

[0015] An effective treatment for cycle-related symptoms can be determined by administering varying amounts of progestin and estrogen, conducting a cycle-related symptom study (CRSS), and measuring a reduction in cycle-related symptoms. A clinical study can evaluate cycle-related symptoms among subgroups of subjects who report symptoms of: 1) dysmenorrhea; or 2) other physical and psychological cycle-related symptoms. Various measurement scales can be used to quantify cycle-related symptoms in women. For example, a measurement of cycle-related symptoms in women can be determined by factors of the Penn Daily Symptom Report (DSR) which includes 17 items. See, for example, Freeman *et al.*, *Psychiatry Research* 65: 97-106, 1996, incorporated herein by reference in its entirety. These factors can be further analyzed and subdivided into four factor subscales: 1) mood (*i.e.*, anxiety, irritability, depression, nervous tension, mood swing, and feeling out of control); 2) behavioral symptoms (*i.e.*, poor coordination, insomnia, confusion, headache, crying, and fatigue); 3) pain (*i.e.*, aches, cramps, and breast tenderness); and 4) physical (*i.e.*, food cravings, swelling). As a

WO 2007/002862

PCT/US2006/025449

for Example, measurement of the effect of cycle-related symptoms on work productivity can be determined by the Endicott Work Productivity Scale. See, for example, Endicott and Nes, *Psychopharmacology Bulletin* 33: 13-16, 1997, incorporated herein by reference in its entirety.

[0016] Preferred methods for treating or diminishing cycle-related symptoms involve administering an effective amount of at least one progestin and at least one estrogen to a female subject. The term "progestin," as used herein, refers to any progestationally active compound, i.e., any compound that binds to and activates any progesterone receptor. Representative progestins include progesterone synthetic derivatives such as, for example, 17-hydroxy progesterone esters, 19-nor-17-hydroxy progesterone esters, 17 α -ethinyltestosterone and derivatives thereof, 17 α -ethinyl-19-nor-testosterone and derivatives thereof, norethindrone, norethindrone acetate, ethynodiol diacetate, dydrogesterone, medroxy-progesterone acetate, norethynodrel, allylestrenol, lynoestrenol, fluigestanol acetate, medrogestone, norgestrienone, dimethiderome, ethisterone, cyproterone acetate, levonorgestrel, dl-norgestrel, d-17 α -acetoxy-13 β -ethyl-17 α -a-ethinyl-gon-4-en-3-one oxime, gestodene, desogestrel, etonorgestrel, norgestimate and norelgestromin. Other compounds with progestational activity used in oral contraceptives include chlormadione, dienogest, and drospirenone. One preferred progestin is levonorgestrel.

[0017] The term "estrogen," as used herein, refers to a group of synthetic or natural estrogens, including steroidal and nonsteroidal estrogens. The natural estrogens can be mammalian-derived or plant-derived. In humans, estrogens are formed in the ovary, possibly the adrenal cortex, the testis, and the fetoplacental unit and have various functions in both sexes. Estrogen is included within a class of ovulation inhibitors to prevent breakthrough (mid-cycle) bleeding during the ovulation cycle. The ring system of an estrogen is estrane, an 18-carbon tetracyclic hydrocarbon nucleus that is the parent structure of the estrogenic steroids. Estrogens typically have an aromatic A ring with a phenolic 3-OH group and an oxygen function on C17. Estrogens are defined as any compound that binds to and activates any estrogen receptor. The synthetic estrogens can be for example, ethinyl estradiol, ethynodiol diacetate, mestranol and quinestranol. Particularly of interest are 17 α -ethinyl estradiol and esters and ethers thereof. One preferred estrogen is 17 α -ethinyl estradiol. The natural estrogens can include, for example, conjugated equine estrogens, esterified estrogens, 17 β -estradiol, estradiol valerate, estrone, piperazine estrone sulphate, estriol, estriol succinate and polyestrol phosphate. Other useable estrogens include the esters of estradiol, estrone and ethinyl estradiol such as the acetate, sulfate, valerate or benzoate, conjugated equine estrogens, agonist estrogens, and selective estrogen receptor modulators.

~~[0018]~~ Preferred methods for treating or diminishing cycle-related symptoms involve administering an effective amount of at least one progestin and at least one estrogen administered in a continuous and uninterrupted regimen, *i.e.*, continuous use, to a female subject and effectively reducing cycle-related symptoms typically associated with menses. For example, in a group of women with dysmenorrhea, the continuous-use regimen of at least one progestin and at least one estrogen was highly effective in significantly reducing dysmenorrhea over the 3-month treatment period. For example, in a group of women with moderate to severe cycle-related symptoms, the continuous-use regimen of at least one progestin and at least one estrogen was effective in achieving a significant reduction in all 17 moderate to severe cycle-related symptoms assessed over the 3-month treatment period.

[0019] The progestins and estrogens of the invention can be administered in any amount effective to treat cycle-related symptoms, and/or to achieve contraception. In preferred embodiments, at least about 4 μg of at least one progestin, for example, levonorgestrel (preferably from about 4 to about 120 μg , more preferably from about 60 to about 110 μg , or more preferably about 90 μg) and at least about 1 μg of at least one estrogen, for example, ethinyl estradiol (preferably from about 1 to about 25 μg , more preferably from about 15 to about 25 μg , or more preferably about 20 μg) is administered. It is preferred that the progestin dosage be not greater than 120 μg per day (when levonorgestrel is used), and that the estrogen dosage be not greater than 20 μg per day (when ethinyl estradiol is used). It is also preferred that the progestin and estrogen be administered at a constant, or at least relatively constant, daily dosage.

[0020] Although administration of ethinyl estradiol at a dosage of approximately 20 μg per day and levonorgestrel at a dosage of approximately 90 μg per day is preferred, one can use at least about 1 μg of ethinyl estradiol, (preferably from about 1 to about 25 μg , more preferably from about 15 to about 25 μg , or more preferably about 20 μg), and at least about 4 μg of levonorgestrel (preferably from about 4 to about 120 μg , more preferably from about 60 to about 110 μg , or more preferably about 90 μg). Other estrogens and progestins vary in potency from ethinyl estradiol and levonorgestrel, respectively. To the extent that other estrogens are used, either alone or in combination with ethinyl estradiol, it is preferred that the amount of estrogen used correspond to an equivalent pharmacologic potency to that of the stated amounts of ethinyl estradiol. Similarly, to the extent that other progestins are used, either alone or in combination with levonorgestrel, it is preferred that the amount of progestin used correspond to an equivalent pharmacologic potency to that of the stated amounts of levonorgestrel. The correlations in potency between the various estrogens and progestins are generally known to those skilled in the

art, ~~see e.g.,~~ European Patent Application No. 0 253 607; U.S. Application No. 2003/0139381, each incorporated herein by reference in their entirety and for all purposes.

[0021] The methods for treating or diminishing cycle-related symptoms preferably involve administering progestin and estrogen daily for at least about 100 days. In certain embodiments, administration is daily for at least about 4 months, daily for at least about 6 months, daily for at least about 9 months, and/or daily for at least about 12 months. Certain methods of the invention involves administering estrogen and progestin, preferably in uniform dosages, for 28 consecutive days. The 28-day treatment cycles are continued for multiple cycles to provide a constant dosage of estrogen and progestin for up to 6 months, up to 12 months, up to 18 months, up to 24 months or longer. In preferred embodiments, women are administered an oral contraceptive on days 1 through 28 of the menstrual cycle containing 90 μ g levonorgestrel and 20 μ g ethinyl estradiol per day. Thus, with a 28-day treatment cycle, there are about 13 treatment cycles per year, thus eliminating all menstrual cycles in the year. The treatment regimen can be continued for an extended administration period, for example, one year or longer, or two years or longer. There is no limit to the amount of time, as long as the woman may potentially have menstrual cycles.

[0022] The formulations of the invention can be administered orally, parenterally, sublingually, subdermally, transdermally, topically, intravaginally, intranasally or buccally in a variety of suitable dosage forms. The method of administration depends on the types of estrogens and progestins used, as well as the amounts per unit dosage. Pharmaceutical formulations or preparations containing the formulations of the invention and a suitable carrier can be solid dosage forms which includes tablets, dragees, capsules, cachets, pellets, pills, powders or granules; topical dosage forms which include solutions, powders, fluid emulsions, fluid suspensions, semi-solids, ointments, pastes, creams, gels or jellies, foams and controlled release depot entities; transdermals, vaginal rings, buccal formulations; and parenteral dosage forms which includes solutions, suspensions, emulsions or dry powder comprising an effective amount of estrogen and progestin as taught in this invention. "Depot" or "drug depot" refers to a reservoir containing a composition that is implanted into, or in some fashion connected to a patient such that the compound is delivered to the patient. The depot may or may not regulate the administration of the compound.

[0023] Pharmaceutically acceptable carriers are determined in part by the particular composition being administered, as well as by the particular method used to administer the composition. Accordingly, there is a wide variety of suitable formulations of pharmaceutical compositions for administering the hormonal contraceptive product. It is known in the art that

active ingredients can be contained in such formulations in addition to pharmaceutically acceptable diluents, fillers, disintegrants, binders, lubricants, surfactants, hydrophobic vehicles, water soluble vehicles, emulsifiers, buffers, humectants, moisturizers, solubilizers, preservatives and the like. The means and methods for administration are known in the art and an artisan can refer to various pharmacologic references for guidance. See, e.g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA 18th ed., 1990; *Modern Pharmaceuticals*, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc., 1979; or *Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York, 1980, each incorporated herein by reference in their entirety and for all purposes. The pharmaceutical compositions are generally formulated as sterile, substantially isotonic and in full compliance with all Good Manufacturing Practice (GMP) regulations of the U.S. Food and Drug Administration.

[0024] Generally speaking, the formulations are prepared according to conventionally known procedures in accordance with the method of administration. Thus, the active ingredients are prepared according to known methods in a pharmaceutically acceptable form for administration. These ingredients, in their required quantities are combined with the appropriate pharmaceutical carriers such as additives, vehicles and/or flavor ameliorating substances. These substances can be referred to as diluents, binders and lubricants. Gums, starches and sugars are also common terms. Typical of these types of substances or excipients are pharmaceutical grades of mannitol, lactose starch, magnesium stearate, sodium saccharin, talcum, cellulose, glucose, sucrose, magnesium carbonate and the like. The active ingredient(s) can comprise from about 0.01% by weight to about 99.99% by weight of the total formulation and the remainder comprises the pharmaceutically acceptable carrier. The percentage of active ingredient(s) can vary according to the delivery system or method of administration and is chosen in accordance with conventional methods known in the art.

[0025] Most estrogens and progestins are orally active and that route of administration (preferably in tablet or capsule form) is therefore preferred. Pharmaceutical dosage forms for oral use can be obtained through combination of the compounds of the present invention with a solid excipient, optionally grinding a resulting mixture, and processing the mixture of granules, after adding suitable additional compounds, if desired, to obtain tablets or cores. Tablet forms can include one or more of lactose, sucrose, mannitol, sorbitol, calcium phosphates, corn starch, potato starch, microcrystalline cellulose, gelatin, colloidal silicon dioxide, talc, magnesium stearate, stearic acid, and other excipients, colorants, fillers, binders, diluents, buffering agents, moistening agents, preservatives, flavoring agents, dyes, disintegrating agents, and pharmaceutically compatible carriers. Methods for transdermal administration, including the

associated manufacturing methods, are well known in the art. In this connection, reference may be had to U.S. Pat. Nos. 4,752,478, 4,685,911, 4,438,139 and 4,291,014, each incorporated herein by reference in their entirety and for all purposes.

[0026] Dosage forms according to the invention can be placed in an appropriate package and labeled for treatment. Such packages (whether in the form of blister packs, tablet dispensers, or the like) are referred to herein as kits, typically include the daily dosages arranged for proper sequential administration. Preferred kits contain multiple dosage forms in a synchronized, fixed sequence, wherein the sequence or arrangement thereof corresponds to the stages of daily administration. For example, dosage forms can be provided in kit form containing about 18 to about 28 tablets for a 28-day regimen, preferably about 21 to about 28 tablets. These tablets are intended for ingestion on successive days. For example, dosage forms can be provided in kit form containing about 28 to about 59 tablets for three or more 28-day regimens, preferably about 51 to about 59 tablets. These tablets are intended for ingestion on successive days. For a more long-term regimen, the dosage forms can be provided in kit form containing at least about 60 tablets, and preferably at least about 81 to 89 tablets, and up to 110 tablets, intended for ingestion on successive days. Preferably administration is daily for at least 100 days. Daily administration for at least 168 days, for at least 336 days, or for a year or longer can also be effected. For administration of multiple dosage forms from a kit, the provided labeling will typically include, for example, instructions concerning the amount, frequency and method of administration of each dosage form. Preferred kits are those that include at least 100 dosage forms that individually include at least one progestin and at least one estrogen. Such kits can, in certain embodiments, include at least about 185 of the dosage forms, at least about 275 of the dosage forms, and/or at least about 365 of the dosage forms.

[0027] Although we do not wish to be bound by any particular theory or mechanism of action, it is believed that the treatment regimens of the present embodiment of the invention suppress the hypothalamic-pituitary-ovarian axis but do not cause hypoestrogenemia because of the exogenous estrogen component of the embodiment of the invention replaces the suppressed endogenous estrogen. It is believed that the combination of estrogen and progestin at a constant dosage suppresses endogenous hormonal fluctuations, as well as ovarian activity and the cyclic variations in the production of estrogen, progesterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone.

[0028] The methods of the invention can be evaluated for their effect on cycle-related symptoms using, for example, psychometric scales that include a prospective daily symptoms chart or diary, such as the 17-item Penn Daily Symptom Report (DSR) to evaluate physical and

WO 2007/002862

PCT/US2006/025449

psychological symptoms. Total score of the physical and psychological symptoms is computed. The 17-item Penn DSR was used to measure cycle-related symptoms in CRSS subjects who met predefined criteria for a subgroup with dysmenorrhea, a subgroup with moderate to severe cycle-related symptoms, and a subgroup with mild to moderate cycle-related symptoms.

EXAMPLES

EXAMPLE 1

Cycle-Related Symptoms Study Methods

[0029] The cycle-related symptom study (CRSS) was a 3-month study that evaluated the effects of a continuous use regimen of progestin and estrogen on cycle-related symptoms. Cycle-related symptoms were evaluated among subgroups of female subjects with symptoms of: 1) dysmenorrhea or; 2) two groups of cycle-related symptoms which include the moderate to severe cycle-related symptoms subgroup, and the mild to moderate cycle-related symptoms subgroup. Subjects were to have a history of dysmenorrhea or symptoms of moderate to severe cycle-related symptoms and must have met the study definition of cycle-related symptoms during the screening menstrual cycle, with data collected prospectively on a validated cycle-related symptoms questionnaire, *i.e.*, 17-item Penn Daily Symptom Report (DSR), which included a 5-point Likert scale used by subjects to rate the severity of symptoms. Each symptom was rated on a 5-point Likert scale as follows: 0 = none; 1 = minimal; 2 = moderate (not affecting daily activities); 3 = a lot (continuous, or interfering with activities); and 4 = severe (overwhelming and/or preventing daily activities. The 17-item Penn DSR measured cycle-related symptoms associated with a woman's menstrual cycle, which include, but are not limited to, psychological symptoms (for example, mood change, irritability, anxiety, lack of concentration, or decrease in sexual desire) and physical symptoms (for example, dysmenorrhea, breast tenderness, bloating, fatigue, or food cravings).

[0030] Subjects in the CRSS who met the criteria were expected to complete the 17-item Penn DSR daily during the baseline cycle and during pill packs 1, 2, and 3 (28 daily doses per pill pack).

[0031] The Endicott Work Productivity Scale (EWPS) was a questionnaire administered to all subjects who qualified for the two cycle-related symptoms subgroups or dysmenorrhea subgroup of the CRSS and who received pay for work or did volunteer work. The subjects were to complete the EWPS on days 7, 14, 21, and 28 of the baseline screening cycle, and during pill packs 1, 2, and 3 (28 daily doses per pill pack).

WO 2007/002862

PCT/US2006/025449

[0032] The CRS results showed that continuous-use regimen of progestin and estrogen to female subjects reduced cycle-related symptoms. The dosage of progestin (levonorgestrel, LNG: 90 µg) and estrogen (ethinyl estradiol, EE: 20 µg) in a continuous-use regimen to female subjects was effective in rapidly reducing cycle-related symptoms associated with menses. Treatment of women in the dysmenorrhea subgroup (n = 259) showed that the LNG 90 µg/EE 20 µg continuous-use regimen was highly effective in reducing cramps during the second and third month of treatment (no significant effect was expected in the first month) and continuing throughout the treatment period. Treatment of women in the moderate to severe cycle-related symptoms subgroup (n = 78) showed a reduction by more than 50% in a broad range of cycle-related symptoms, including moderate to severe cycle-related symptoms, starting during the first month of treatment and continuing throughout the treatment period. Treatment of women in the mild to moderate cycle-related symptoms subgroup (n = 36) showed that the LNG 90 µg/EE 20 µg continuous-use regimen was effective in reducing most cycle-related symptoms in women with less severe cycle-related symptoms.

Dysmenorrhea Subgroup

[0033] A total of 259 subjects met the protocol-defined criteria for dysmenorrhea and were included in this subgroup analysis. Of these subjects, 233 had complete data for pill pack 1, a total of 224 had complete data for pill pack 2, and 199 had complete data for pill pack 3 (28 daily doses per pill pack).

[0034] The mean scores for cramps during pill pack 2 and pill pack 3 were decreased from baseline, indicating that the LNG 90 µg/EE 20 µg continuous-use regimen was highly effective in reducing cramps in this subgroup. Because subjects began pill pack 1 on the first day of menses, no significant effect of treatment on dysmenorrhea was expected during pill pack 1.

[0035] Based on the mean maximum cramps score reported during the first five days of the baseline cycle for each pill pack, the severity of dysmenorrhea, as reflected in the mean maximum cramps score, decreased with each pill pack. The decrease from baseline was greatest during pill pack 2 and pill pack 3. Because subjects began pill pack 1 on the first day of menses, no significant effect of treatment on the severity of dysmenorrhea was expected during pill pack 1.

Moderate to Severe Cycle-Related Symptoms Subgroup

[0036] A total of 78 subjects met the protocol-defined criteria for moderate to severe cycle-related symptoms. The moderate to severe cycle-related symptoms subgroup comprised subjects that had one or more moderate to severe cycle-related symptoms. Of those

33
00033

subjects 70 had complete data for pill pack 1, a total of 64 had complete data for pill pack 2, and 56 had complete data for pill pack 3. Scores for moderate to severe cycle-related symptoms were reported for six premenstrual days (*i.e.*, days 23 to 28) and six postmenstrual days (*i.e.*, days 6 to 11), and were summarized as the mean score for symptoms separately and then collectively as the mean total score.

[0037] The mean total scores reported for premenstrual symptoms (days 23 to 28) during pill pack 1, pill pack 2, and pill pack 3 were decreased from baseline. The mean score for each of 17 individual premenstrual symptoms also decreased from baseline. Moderate to severe cycle-related symptoms was defined by the protocol as a premenstrual total score ≥ 80 and a postmenstrual total score ≤ 50 on the 17-item Penn DSR at baseline

[0038] While mean total score for postmenstrual symptoms was slightly increased during pill pack 1, the mean premenstrual total score was essentially equivalent to the mean postmenstrual score in pill packs 2 and 3 (Figure 1). In addition, the subscale scores for the moderate to severe cycle-related symptoms subgroup with symptoms related to mood, behavior, pain, or other physical symptoms decreased during pill pack 1, and further decreased during pill packs 2 and 3 (Figure 2).

Mild to Moderate Cycle-Related Symptoms Subgroup

[0039] Subjects included in the mild to moderate cycle-related symptoms subgroup had symptoms less severe than those required for subjects in the moderate to severe cycle-related symptoms subgroup yet still had cycle-related symptoms as defined by the protocol (*i.e.*, premenstrual score of ≥ 50 but ≤ 79 and postmenstrual score < 50 on the 17-item Penn DSR). Thirty-six (36) subjects met the protocol-defined criteria. Of these subjects, 31 had complete data for pill pack 1, a total of 29 had complete data for pill pack 2, and 26 had complete data for pill pack 3.

[0040] Mean total and mean individual scores for cycle-related symptoms were reported for six premenstrual days (*i.e.*, days 23 to 28) and six postmenstrual days (*i.e.*, days 6 to 11). The mean total scores reported for premenstrual (days 23 to 28) symptoms during pill pack 1, pill pack 2, and pill pack 3 were decreased from baseline.

[0041] For individual items, the premenstrual scores were reduced from baseline during all three pill packs for the symptoms defined as fatigue, aches, irritability, mood swings, swelling, craving food, breast tenderness, and cramps. Individual items were significantly reduced from baseline during pill pack 1 only for symptoms defined as poor coordination, out of control, and nervous tension. Anxiety and insomnia were reduced from baseline during pill pack 1 and 2, but not pill pack 3. The symptoms defined as headache and confusion were not

WO 2007/002862

PCT/US2006/025449

significantly reduced in pill pack 1, but were in pill pack 2 and/or 3. Depression and crying were not significantly reduced from baseline for any pill pack. The mean total postmenstrual score increased from baseline to pill pack 1 and had no further increase in pill packs 2 and 3. A significant increase in postmenstrual scores for some individual symptoms was observed in each of the pill packs.

Endicott Work Productivity Scale

[0042] The Endicott Work Productivity Scale (EWPS) total scores were evaluated for subjects in the dysmenorrhea subgroup both at baseline and at evaluation week 1 of each pill pack. The mean total EWPS score at baseline decreased by pill pack 1. Similar decreases were observed from baseline to week 1 of each subsequent pill pack.

[0043] The EWPS total scores were evaluated for subjects in the moderate to severe cycle-related symptoms subgroup both at baseline and at evaluation week 4 of each pill pack (Figure 3). For this subgroup, the mean total score at evaluation week 4 decreased from baseline to pill pack 1 and decreased further in pill packs 2 and 3. The mean total EWPS scores at evaluation week 4 of each pill pack were all decreased from baseline.

[0044] For the dysmenorrhea subgroup, the moderate to severe cycle-related symptoms subgroup, and the mild to moderate cycle-related symptoms subgroup, the EWPS scores were decreased from baseline over the appropriate evaluation week after pill pack 1 and were 53% and 37% of the baseline score, respectively, by pill pack 3, indicating improved work productivity. These results represented rapid improvements in work productivity that was evident as early as pill pack 1 and that continued to improve through pill pack 3.

[0045] The LNG 90 µg/EE 20 µg continuous-use regimen was effective in rapidly reducing cycle-related symptoms typically associated with menses. Results from the dysmenorrhea subgroup (n = 259) showed that the LNG 90 µg/EE 20 µg continuous-use regimen was highly effective in reducing cramps by pill pack 2 (second 28-day pack), a benefit that continued through pill pack 3 (third 28-day pack). Results from the moderate to severe cycle-related symptoms subgroup (n = 78) showed a reduction by more than 50% in a broad range of moderate to severe cycle-related symptoms by the end of pill pack 1 (first 28-day pack), and a reduction of 80% during pill pack 3 (third 28-day pack). Results from the mild to moderate cycle-related symptoms subgroup (n = 36) showed that the LNG 90 µg/EE 20 µg continuous-use regimen was effective in reducing most cycle-related symptoms.

[0046] The reductions in cycle-related symptoms observed with the LNG 90 µg/EE 20 µg continuous-use regimen were consistent with improved work productivity among CRSS

WO 2007/002862

PCT/US2006/025449

subjects who worked and/or volunteered (dysmenorrhea subgroup and moderate to severe cycle-related symptoms subgroup only). Among the subjects evaluated, the EWPS scores were significantly decreased from baseline after the first pill pack (first 28-day pack). These results represented a rapid improvement in work productivity that continued to improve through pill pack 3 (third 28-day pack).

10. ~~The method of any one of claims 6 to 9 wherein said at least one progestin is~~ levonorgestrel administered at a dosage not greater than 90 μg per day, or a progestin dosage of corresponding potency is administered.
11. The method of any one of claims 1 to 10 wherein at least about 1 μg of ethinyl estradiol, or an estrogen dosage of corresponding potency, is administered.
12. The method of claim 11 wherein from about 15 μg to about 25 μg of ethinyl estradiol, or an estrogen dosage of corresponding potency, is administered.
13. The method of any one of claims 7 to 12 wherein said at least one estrogen is ethinyl estradiol administered at a dosage not greater than 20 μg per day, or an estrogen dosage of corresponding potency is administered.
14. The method of claim 1 wherein said at least one estrogen is ethinyl estradiol administered at a dosage of approximately 20 μg per day, and said at least one progestin is levonorgestrel administered at a dosage of approximately 90 μg per day, or an estrogen dosage of corresponding potency and a progestin dosage of corresponding potency is administered.
15. The method of any one of claims 1 to 14 wherein said effective amount is administered orally, transdermally, or via depot to the subject.
16. The method of any one of claims 1 to 15 wherein said effective amount is administered daily for at least about 4 months.
17. The method of any one of claims 1 to 15 wherein said effective amount is administered daily for at least about 6 months.
18. The method of any one of claim 1 to 15 wherein said effective amount is administered daily for at least about 9 months.
19. The method of any one of claim 1 to 15 wherein said effective amount is administered daily for at least about 12 months.
20. The method of any one of claim 1 to 19 wherein said effective amount is administered in a dosage form.

WO 2007/002862

PCT/US2006/025449

21. ~~The method of claim 20 wherein said dosage form is a tablet or capsule.~~
22. The method of claim 20 wherein said dosage form is administered orally, transdermally or via depot to the subject.
23. The method of any one of claims 1 to 22 further comprising determining an extent to which said female subject has cycle-related symptoms.
24. The method of claim 23, further comprising determining an extent to which said female subject has dysmenorrhea.
25. The method of claims 23 or 24, further comprising determining an extent to which said female subject has moderate to severe cycle-related symptoms.
26. The method of claims 23 or 24, further comprising determining an extent to which said female subject has mild to moderate cycle-related symptoms.
27. The method of any one of claims 23 to 26 wherein said determination is made before said administering step.
28. The method of any one of claims 23 to 26 wherein said determination is made after said administering step.
29. A kit for treating a female subject having cycle-related symptoms comprising at least about 100 dosage forms that individually comprise at least one progestin and at least one estrogen.
30. The kit of claim 29 wherein said at least one progestin is selected from the group consisting of progesterone, chlormadinone acetate, norethisterone acetate, cyprotherone acetate, desogestrel, drospirenone, etonorgestrel, norgestimate, norelgestromin, or levonorgestrel.
31. The kit of claims 29 or 30 wherein said at least one estrogen is selected from the group consisting of ethinyl estradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrone, or estrane.
32. The kit of any one of claims 29 to 31 wherein each of said dosage forms comprise at least about 4 μ g of levonorgestrel or a progestin dosage form of corresponding potency.

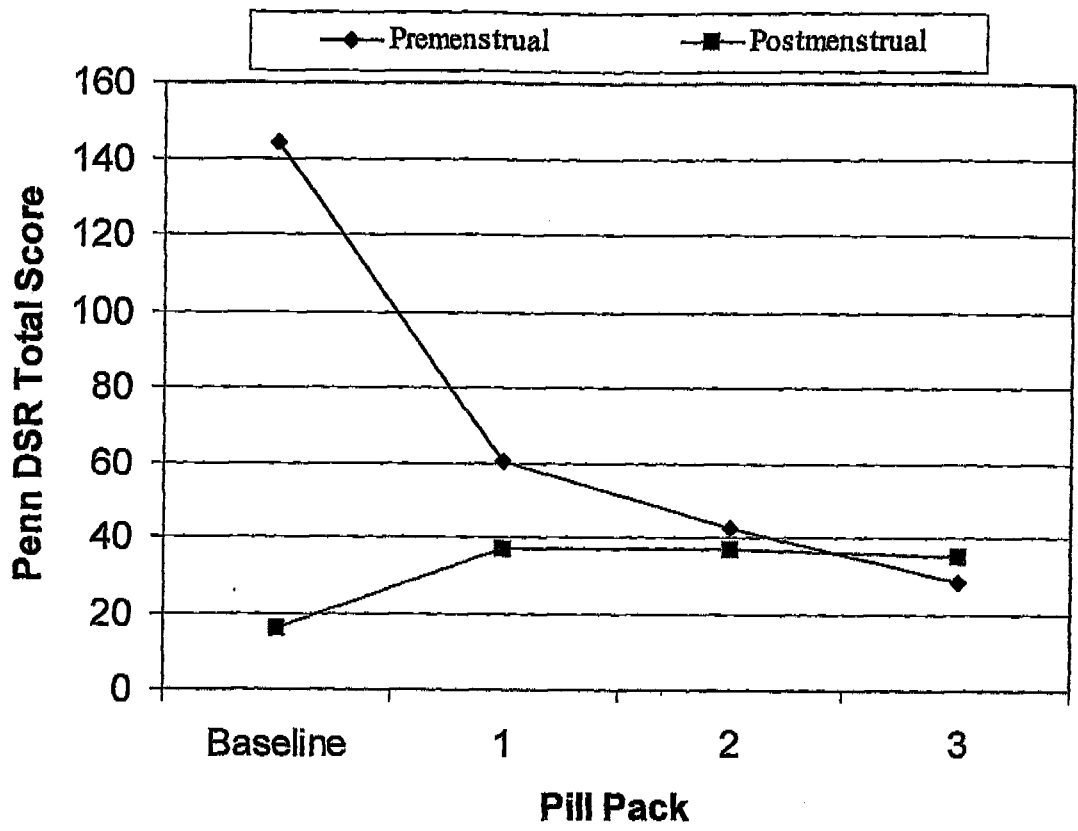
WO 2007/002862

PCT/US2006/025449

33. The kit of claim 32 wherein each of said dosage forms comprise from about 60 μ g to about 110 μ g of levonorgestrel or a progestin dosage form of corresponding potency.
34. The kit of any one of claims 29 to 33 wherein each of said dosage forms comprise levonorgestrel in an amount no greater than 90 μ g or a progestin dosage form of corresponding potency.
35. The kit of any one of claims 29 to 34 wherein each of said dosage forms comprise at least about 1 μ g of ethinyl estradiol or an estrogen dosage form of corresponding potency.
36. The kit of claim 35 wherein each of said dosage forms comprise from about 15 μ g to about 25 μ g of ethinyl estradiol or an estrogen dosage form of corresponding potency.
37. The kit of any one of claims 29 to 36 wherein each of said dosage forms comprise ethinyl estradiol in an amount no greater than 20 μ g or an estrogen dosage form of corresponding potency.
38. The kit of claim 29 wherein each of said dosage forms comprise approximately 20 μ g ethinyl estradiol and approximately 90 μ g levonorgestrel, or an estrogen dosage form and a progestin dosage form of corresponding potency.
39. The kit of any one of claims 29 to 38 that comprises at least about 185 of said dosage forms.
40. The kit of any one of claims 29 to 38 that comprises at least about 275 of said dosage forms.
41. The kit of any one of claims 29 to 38 that comprises at least about 365 of said dosage forms.
42. The kit of any one of claims 29 to 41 wherein said dosage forms are tablets, capsules, or a combination thereof.

1/3

17-Item Penn DSR Premenstrual and Postmenstrual Total Score: Moderate to Severe Cycle-Related Symptoms Subgroup of the Cycle-Related Symptoms Study

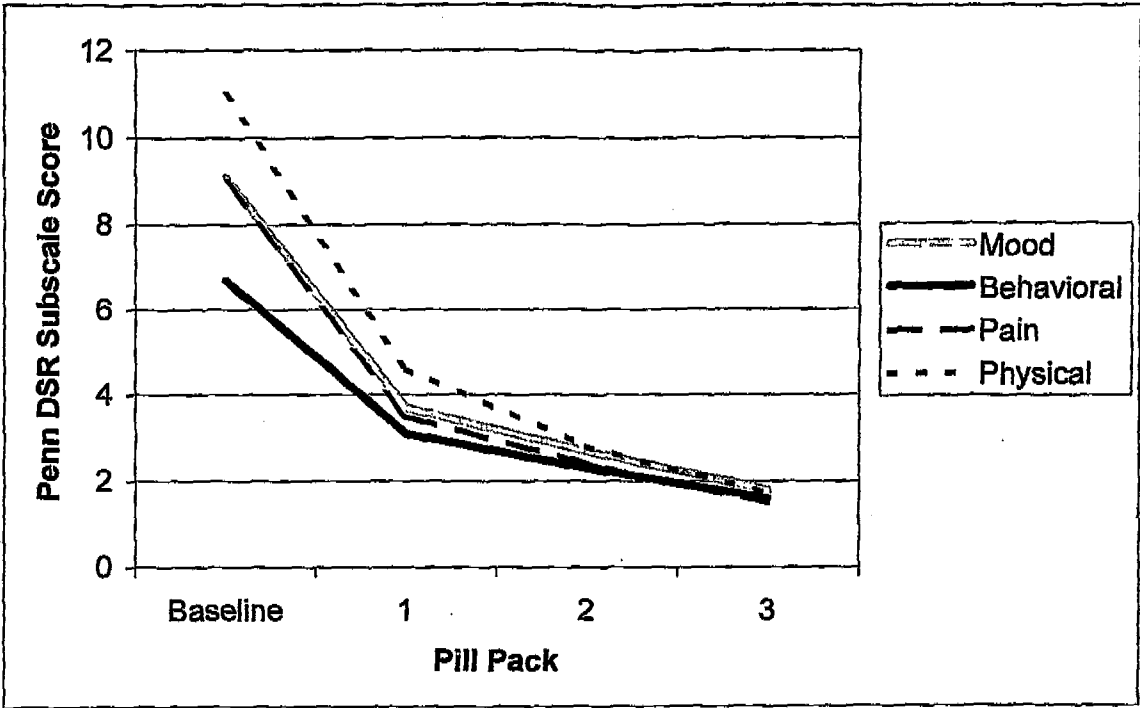


p ≤ 0.002 premenstrual and postmenstrual scores change from baseline for all pill packs.
From: pennpla_.htm

Figure 1

2/3

17-Item Penn DSR Premenstrual Subscale Score: Moderate to Severe Cycle-Related Symptoms Subgroup of the Cycle-Related Symptoms Study



p < 0.001 change from baseline for all 4 subscales at all 3 pill packs

Figure 2

3/3

**Endicott Work Productivity Scale Total Score:
Moderate to Severe Cycle-Related Symptoms Subgroup
of the Cycle-Related Symptoms Study**

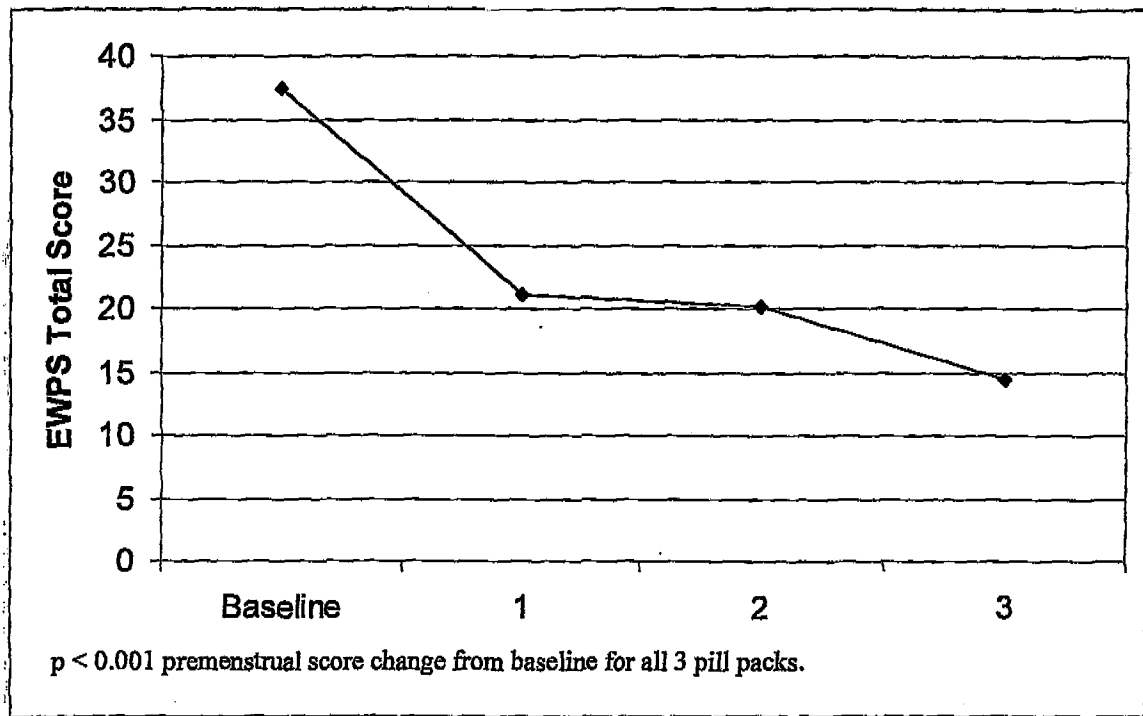


Figure 3

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS
RELACIONADOS CON EL CICLO

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica los beneficios de la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense No. 60/695,077, presentada en Junio 28, 2005, que se incorpora aquí como referencia.

10

CAMPO DE LA INVENCION

En un aspecto, al presente invención se relaciona con métodos para tratar síntomas relacionados con el ciclo mediante la
15 administración de por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno a un sujeto hembra.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 El término "síntomas relacionados con el ciclo" se refiere a síntomas físicos y psicológicos asociados con un ciclo menstrual de la mujer que surge de la fase luteal del ciclo menstrual. Se ha informado que la mayoría de las mujeres reportan experimentar síntomas relacionados con el ciclo. Los
25 síntomas generalmente desaparecen pronto después del establecimiento de la menstruación, y el paciente tiene una reducción marcada de los síntomas o ningún síntoma durante el resto de la fase folicular. La ocurrencia cíclica de los síntomas es la característica clave de los síntomas

relacionados con el ciclo. Los síntomas relacionados con el ciclo ocurren en cerca del 95% de las mujeres con sus ciclos menstruales. Cerca de un tercio de aquellas mujeres experimentan síntomas moderados a severos relacionados con el ciclo. Las mujeres varían en número, tipo, severidad y patrón de estos síntomas relacionados con el ciclo que ocurren antes de la menstruación. Una cosa en común a todos los tipos de síntomas relacionados con el ciclo es que disminuye o se elimina el síntoma en dos semanas después de la menstruación hasta el momento de la ovulación.

El uso de contraceptivos orales durante ciclos extendidos (es decir mayor a los veintiuno días consecutivos de toma de droga activa) para reducir los síntomas relacionados con el ciclo con un sangrado irregular pero tolerable ha mostrado varios sucesos. La extensión del uso de la pastilla activa para producir ciclos que varían desde 42 a 84 días ha sido estudiada en pequeñas poblaciones, con diferentes formulaciones contraceptivas, y con sucesos variables con respecto al control del ciclo. Tonkelaar and Oddens, *Contraception*, **59**: 357-362, 1999; la Solicitud de Patente Estadounidense No. 2003/0139381. Extender el uso contraceptivo oral cíclico de 21 a 42 días reduciendo el sangrado y la necesidad de productos de higiene. Miller and Hughes, *Obstet. Gynecol.*, **101**: 653-661, 2003. Existe una necesidad en la técnica de un método mejorado para administrar un contraceptivo oral a mujeres para aliviar los síntomas relacionados con el ciclo.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención suministra métodos para tratar un sujeto hembra que tiene síntomas relacionados con el ciclo. Ciertos métodos de acuerdo con la invención comprenden administrar una cantidad efectiva de por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno a dicho sujeto hembra, en donde dicha cantidad efectiva, es administrada diariamente durante por lo menos cerca de 100 días. El sujeto hembra puede tener síntomas relacionados con el ciclo y dicha cantidad efectiva puede ser efectiva para tratar los síntomas relacionados con el ciclo. El sujeto hembra puede tener síntomas relacionados con el ciclo, por ejemplo, dismenorrea o síntomas entre moderados a severos relacionados con el ciclo, y dicha cantidad efectiva puede ser efectiva para tratar los síntomas relacionados con el ciclo del dismenorrea u otros síntomas físicos y psicológicos relacionados con el ciclo. Se prefieren entre tales métodos aquellos que comprenden administrar una cantidad efectiva de por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno al sujeto hembra. La dosis efectiva se refiere a la cantidad combinada de esteroides en una unidad de dosificación diaria teniendo en cuenta la potencia de un esteroide dado. La dosis efectiva de un esteroide dado puede ser determinada por una persona versada en la técnica. En ciertas modalidades, por lo menos aproximadamente 4 µg de por lo menos una progestina (preferiblemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 120 µg de levonorgestrel (LNG), o más preferiblemente aproximadamente 90 µg) y/o por lo menos aproximadamente 1 µg

de por lo menos un estrógeno (o preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 μg de etinil estradiol (EE), o más preferiblemente aproximadamente 20 μg) se administra.

5

También se han provistos métodos para tratar un sujeto hembra que tiene síntomas relacionados con el ciclo que comprende administrar por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno a un sujeto hembra diariamente durante por lo menos

10 aproximadamente 100 días. Entre tales métodos preferidos están aquellos que involucran la administración diaria de por lo menos aproximadamente 4 meses, a por lo menos aproximadamente 6 meses, más preferiblemente durante por lo menos aproximadamente 9, o aún más preferiblemente 12 meses.

15 En ciertos métodos, el sujeto hembra que tiene síntomas relacionados con el ciclo y por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno se administran en una cantidad efectiva para el tratamiento del mismo. Todavía en otros métodos adicionales, por lo menos una progestina y por lo menos un

20 estrógeno se administran en una cantidad efectiva para la contracepción.

La invención también suministra kits para tratar un sujeto hembra que tiene síntomas relacionados con el ciclo, que

25 comprenden por lo menos aproximadamente 100 formas de dosificación que individualmente comprenden por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno. En los kits preferidos, las formas de dosificación comprenden aproximadamente 90 μg de levonorgestrel (LNG) o por lo menos

una progestina de potencias equivalentes y/o aproximadamente 20 µg de etinil estradiol (EE) o por lo menos un estrógeno de potencias equivalentes. Los kits pueden tomar la forma de, por ejemplo, empaques de tipo burbuja u otros arreglos de forma de dosificación adecuados, y puede incluir por lo menos aproximadamente 100 de tales formas de dosificación, por lo menos aproximadamente 185 de tales formas de dosificación, preferiblemente por lo menos aproximadamente 275 de tales formas de dosificación, o más preferiblemente por lo menos aproximadamente 365 de tales formas de dosificación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra el Informe de Síntomas Diarios de Perm de 17 elementos (DSR) y la calificación premenstrual total para síntomas relacionados con el ciclo que sean entre moderados a severos como subgrupo del estudio de síntomas relacionados con el ciclo (CRSS).

La figura 2 muestra la calificación de la subescala postmenstrual del Informe de Síntomas Diarios de Perm de 17 elementos (DSR) para el subgrupo de síntomas relacionados con el ciclo entre moderado a severo del estudio de síntomas relacionados con el ciclo (CRSS).

25

La figura 3 muestra la calificación total en la Escala de Productividad del Trabajo Endicott (EWPS) para el subgrupo de síntomas relacionados con el ciclo entre moderado a severo del subestudio de síntomas relacionados con el ciclo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES ILUSTRATIVAS

Ciertos métodos de la invención involucran tratar sujetos en
5 cuanto a los síntomas relacionados con el ciclo asociados con
el ciclo menstrual. Como se utiliza aquí, el término "tratar"
o "tratamiento" se refiere a cualquier indicio de éxito en el
mejoramiento de un daño, patología o afección, que incluye
cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como el
10 abatimiento; inhibición; remisión; disminución de los
síntomas o hacer que el daño, patología o afección sea más
tolerable al paciente; la ralentización en la tasa de
degeneración o declinación; hacer el punto final de la
degeneración menos debilitante; o mejorar un bienestar físico
15 o mental al sujeto. El tratamiento o mejoramiento de los
síntomas puede basarse en parámetros objetivos o parámetros
subjetivos, por ejemplo, marcaciones de síntomas y
evaluaciones de la calidad de vida, incluyendo los resultados
de un examen físico, examen neurológico y/o evaluación
20 siquiátrica. El tratamiento de cualquier afección descrita
aquí incluye impedir el establecimiento de los síntomas en un
sujeto que puede estar predispuesto a la afección pero que
todavía no experimente o exhiba los síntomas de la afección
(tratamiento profiláctico), o inhibir los síntomas de la
25 afección (ralentizar o detener su desarrollo). De acuerdo a
lo anterior, el término "tratar" incluye la administración de
compuestos o agentes a un sujeto para impedir o retardar,
aliviar, o detener, o inhibir el desarrollo de los síntomas o
afecciones asociadas con la afección. Un practicante médico

versado sabrá cómo usar los métodos estándar para determinar si y hasta qué grado un paciente tiene síntomas relacionados con el ciclo. Tal determinación puede hacerse antes de la administración de una cantidad efectiva de progestina y
5 estrógeno y/o después de la administración.

El término "síntomas relacionados con el ciclo" se refiere a síntomas psicológicos, (por ejemplo, cambio en el estado de ánimo, irritabilidad, ansiedad, carencia de concentración o
10 disminución en el deseo sexual) y síntomas físicos (por ejemplo, dismenorrea, distensión del pecho, hinchamiento, fatiga, o problemas de alimentación) asociados con un ciclo menstrual de la mujer. Los síntomas relacionados con el ciclo ocurren después de la ovulación pero antes de la regla y
15 usualmente termina al comienzo del periodo menstrual o poco después. Los síntomas relacionados con el ciclo incluyen, pero no se limitan a, dismenorrea y otros síntomas físicos y psicológicos relacionados con el ciclo.

20 El término "dismenorrea" se refiere a retortijones uterinos dolorosos con la regla. Las mujeres con dismenorrea pueden experimentar náuseas, vómito, diarrea, dolor de cabeza, debilidad, y/o desvanecimientos. Los síntomas pueden variar en severidad de ciclo a ciclo, pero generalmente continúan
25 durante los años reproductivos. La dismenorrea puede ser un problema que incapacite, causando un rompimiento significativo en la vida de una mujer cada mes.

Un tratamiento efectivo para los síntomas relacionados con el ciclo puede ser determinado mediante administrar varias cantidades de progestina y estrógeno, conducir un estudio de los síntomas relacionados con el ciclo (CRSS), y medir una reducción en los síntomas relacionados con el ciclo. Un estudio clínico puede evaluar los síntomas relacionados con el ciclo entre subgrupos de sujetos que reportan síntomas de: 1) dismenorrea; o 2) otros síntomas físicos y fisiológicos relacionados con el ciclo. Varias escalas medibles pueden ser usadas para cuantificar los síntomas relacionados con el ciclo en las mujeres. Por ejemplo, una medición de los síntomas relacionados con el ciclo en las mujeres puede ser determinada por factores del Informe de Síntomas Diarios de Perm (DSR) que incluye 17 elementos. Ver, por ejemplo, Freeman et al, *Psychiatry Research* **65**: 97-106, 1996, incorporado aquí como referencia en su totalidad. Estos factores pueden ser analizados adicionalmente y subdivididos en cuatro escalas de factores: 1) el estado de ánimo (es decir ansiedad, irritabilidad, depresión, tensión nerviosa, cambio en el estado de ánimo, y sentimiento de fuera de control); 2) síntomas de comportamiento (es decir, coordinación pobre, insomnio, confusión, dolor de cabeza, llorar y fatiga); 3) dolor (por ejemplo dolores, calambres y distendimiento del pecho); y 4) físicos (es decir cambios en la forma de alimentarse, hinchamiento). Como un ejemplo adicional, una medida del efecto de los síntomas relacionados con el ciclo en el trabajo de la productividad puede determinarse por la escala de productividad de trabajo Endicott. Ver, por ejemplo, Endicott and Nes,

Psychopharmacology Bulletin 33: 13-16, 1997, incorporado aquí como referencia en su totalidad.

Los métodos preferidos para tratar o disminuir los síntomas
5 relacionados con el ciclo involucran administrar una cantidad efectiva de por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno a un sujeto hembra. El término "progestina," como se utiliza aquí, se refiere a cualquier compuesto progestacionalmente activo, es decir, cualquier compuesto que
10 se ligue a o que active cualquier receptor de progesterona. Las progestinas representativas incluyen derivados de progesterona sintética tales como, por ejemplo, ésteres de 17-hidroxi progesterona, ésteres de 19-nor- 17-hidroxi progesterona, 17 α -etiniltestosterona y derivados de estos,
15 17 α -etinil-19-nor-testosterona y derivados de estos, noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, didrogesterona, acetato de medroxi-progesterona, noretinodrel, alilestrenol, linoestrenol, acetato de fuingestanol, medrogestona, norgestrienona, dimetiderome,
20 etisterona, acetato de cioproterona, levonorgestrel, dl-norgestrel, d-17 α -acetoxi-13 β -etil-17 α -a-etinil-gon-4-en-3-ona oxima, gestodeno, desogestrel, etonorgestrel, norgestimato y norelgestramina. Otros compuestos con actividad progestacional utilizados en contraceptivos orales
25 incluyen clormadiona, dienogest, y drospirenona. Una progestina preferida es el levonorgestrel.

El término "estrógeno," como se utiliza aquí, se refiere a un grupo de estrógenos sintéticos o naturales, incluyendo

estrógenos esteroidales y no esteroidales. Los estrógenos naturales se pueden derivar de mamíferos o de plantas. En humanos, los estrógenos se forman en el ovario, posiblemente en la corteza adrenal, los testículos, y la unidad fetoplacental y tiene diversas funciones en ambos sexos. El estrógeno está incluido dentro de una clase de inhibidores de ovulación para impedir sangrados grandes (a mitad del ciclo) durante el ciclo de ovulación. El sistema de anillo de un estrógeno es estrano, un núcleo de hidrocarburo tetracíclico de 18 carbonos que es la estructura pariente de los esteroides estrogénicos. Los estrógenos típicamente tienen un anillo aromático A con un grupo 3-OH fenólico y una función oxígeno en C17. Los estrógenos están definidos como cualquier compuesto que se liga a o activa cualquier receptor de estrógeno. Los estrógenos sintéticos pueden ser por ejemplo, etinil estradiol, diacetato de etinodiol, mestranol y quinestranol. Particularmente de interés son los 17α -etinil estradiol y ésteres y éteres de este. Un estrógeno preferido es el 17α -etinil estradiol. Los estrógenos naturales pueden incluir por ejemplo, estrógenos equinos conjugados, estrógenos esterificados, 17β -estradiol, valerato de estradiol, estrona, sulfato de piperazina estrona, estriol, succinato de estriol y fosfato de poliestrol. Otros estrógenos utilizables incluyen los ésteres de estradiol, estrona y etinil estradiol tal como el acetato, sulfato, valerato o benzoato, estrógenos equinos conjugados, estrógenos agonistas, y moduladores del receptor de estrógenos selectivos.

Los métodos preferidos para tratar o disminuir los síntomas relacionados con el ciclo involucran administrar una cantidad efectiva de por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno administrado en un régimen continuo y no interrumpido, es decir, de uso continuo a un sujeto hembra y reducir efectivamente los síntomas relacionados con el ciclo típicamente asociado con la regla. Por ejemplo, en un grupo de mujeres con dismenorrea, el régimen de uso continuo de por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno fue altamente efectivo en reducir significativamente la dismenorrea durante un periodo de tratamiento de tres meses. Por ejemplo, en un grupo de mujeres con síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos el régimen de uso continuo de por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno fue efectivo en lograr una reducción significativa en todos los 17 síntomas moderados a severos relacionados con el ciclo determinados durante un periodo de tratamiento de tres meses.

Las progestinas y los estrógenos de la invención pueden ser administrados en cualquier cantidad efectiva para tratar síntomas relacionados con el ciclo, y/o lograr la contracepción. En modalidades preferidas, por lo menos aproximadamente 4 µg de por lo menos una progestina, por ejemplo, levonorgestrel (preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 120 µg, más preferiblemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 110 µg, o más preferiblemente aproximadamente 90 µg) y por lo menos aproximadamente 1 µg de por lo menos un estrógeno, por

00054

ejemplo, etinil estradiol (preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 μg , más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 μg , o más preferiblemente aproximadamente 20 μg) se administra. Es
5 preferido que la dosificación de progestina no sea mayor a 120 μg por día (cuando se utiliza levonorgestrel), y que la dosificación de estrógeno no sea mayor a 20 μg por día (cuando se utiliza etinil estradiol). También es preferido que la progestina y el estrógeno sean administrado en una
10 dosificación diaria constante o por lo menos relativamente constante.

Aunque la administración de etinil estradiol en una dosificación de aproximadamente 20 μg por día y
15 levonorgestrel en una dosificación de aproximadamente 90 μg por día se prefiere, uno puede utilizar por lo menos aproximadamente 1 μg de etinil estradiol, (preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 μg , más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 25
20 μg , o más preferiblemente de aproximadamente 20 μg), y por lo menos aproximadamente 4 μg de levonorgestrel (preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 120 μg , más preferiblemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 110 μg , o más preferiblemente aproximadamente 90 μg). Otros
25 estrógenos y progestinas varían en potencia con respecto al etinil estradiol y levonorgestrel, respectivamente. Al grado que otros estrógenos son usados sea solos o en combinación con etinil estradiol, es preferido que la cantidad de estrógeno utilizada corresponda a una potencia

00055

farmacológicamente equivalente a aquella de las cantidades establecidas de etinil estradiol. Similarmente, al grado que se utilice otras progestinas, sea solas o en combinación con levonorgestrel, es preferible que las cantidades de progestina utilizadas correspondan a una potencia farmacológicamente equivalente a aquella de las cantidades establecidas de levonorgestrel. Las correlaciones en potencia entre los varios estrógenos y progestinas generalmente son conocidas por aquellos versados en la técnica, ver por ejemplo, la Solicitud de Patente Europea No. 0253 607; la Solicitud Estadounidense No. 2003/0139381, cada una incorporada aquí como referencia en su totalidad y para todos los propósitos.

Los métodos para tratar o disminuir los síntomas relacionados con el ciclo preferiblemente involucran administrar progestina y estrógeno diariamente durante por lo menos aproximadamente 100 días. En ciertas modalidades, la administración es diaria durante por lo menos aproximadamente 4 meses, diaria durante por lo menos aproximadamente 6 meses, diaria durante por lo menos aproximadamente 9 meses, y/o diaria durante por lo menos aproximadamente 12 meses. Ciertos métodos de la invención involucran administrar estrógeno y progestina preferiblemente en dosificaciones uniformes, durante 28 días consecutivos. Los ciclos de tratamiento de 28 días se continúan durante múltiples ciclos para suministrar una dosificación constante de estrógeno y progestina hasta durante 6 meses, hasta durante 12 meses, hasta durante 18 meses, hasta durante 24 meses o más. En modalidades

preferidas, se les administra a las mujeres un contraceptivo oral en los días 1 a 28 del ciclo menstrual que contiene 90 µg de levonorgestrel y 20 µg de etinil estradiol por día. Así, con un ciclo de tratamiento de 28 días hay
5 aproximadamente 13 ciclos de tratamiento por año, eliminando así todos los ciclos menstruales en el año. El régimen de tratamiento puede continuarse durante un periodo de administración extendido, por ejemplo, un año o más, o dos años o más. No hay límite en la cantidad de tiempo siempre
10 que la mujer pueda potencialmente tener ciclos menstruales.

Las formulaciones de la invención pueden ser administradas oralmente, parenteralmente, sublingualmente, subdérmicamente, transdérmicamente, tópicamente, intravaginalmente,
15 intranasalmente o bucalmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas. El método de administración depende de los tipos de estrógenos y progestina s utilizados, lo mismo que las cantidades por dosificación unitaria. Las formulaciones o preparaciones farmacéuticas que contienen las
20 formulaciones de la invención y un portador adecuado pueden ser formas de dosificación sólidas que incluyen comprimidos, grajeas, cápsulas, bolsas, glóbulos, píldoras, polvos o gránulos; las formas de dosificación tópica que incluye soluciones, polvos, emulsiones fluidas suspensiones fluidas,
25 semisólidos, ungüentos, cremas, geles, o gelatinas, espumas y entidades de depósito de liberación controlada; transdérmicos, anillos vaginales, formulaciones bucales; y las formas de dosificación parenteral que incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones o polvo seco que

00057

comprende una cantidad efectiva de estrógeno y progestina como se enseña en esta invención. "Depósito" o "depósito de drogas" se refiere a un reservorio que contiene una composición que es implantada en, o de alguna manera
5 conectada al paciente de modo que el compuesto es suministrado al paciente. El depósito puede o no regular la administración del compuesto.

Los portadores farmacéuticamente aceptables son determinados
10 en parte por la composición particular que va a ser administrada, lo mismo que por los métodos particulares utilizados para administrar la composición. De acuerdo a lo anterior existe una variedad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas para administrar el producto
15 contraceptivo hormonal. Es conocido en la técnica que los ingredientes activos pueden estar contenidos en tales formulaciones en adición a diluyentes, rellenos, desintegrantes, aglomerantes, lubricantes, tensoactivos, vehículos hidrófobos, vehículos solubles en agua,
20 emulsificadores, amortiguadores, humectantes, humedecedores, solubilizadores, preservantes farmacéuticamente aceptables y similares. Los medios y métodos para la administración son conocidos en la técnica y un artesano puede referirse a diversas referencias farmacológicas para su guía. Ver, por
25 ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA 18th ed., 1990; *Modern Pharmaceutics*, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc., 1979; o *Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 6th Edición, MacMillan Publishing Co., New York, 1980, cada una incorporada aquí

como referencia en su totalidad y para todos los propósitos. Las composiciones farmacéuticas son formuladas en general como estériles, sustancialmente isotónicas y que cumplan completamente con todas las regulaciones de Buena Práctica de
5 Manufactura (GMP) dadas por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos.

Hablando en general, las formulaciones son preparadas de acuerdo con procedimientos convencionalmente conocidos de
10 acuerdo con los métodos de administración. Así, los ingredientes activos son preparados de acuerdo con métodos conocidos en una forma farmacéuticamente aceptable para su administración. Estos ingredientes, en sus cantidades requeridas son combinados con los portadores
15 farmacéuticamente apropiados tales como aditivos, vehículos y/o saborizantes que mejoran las sustancias. Estas sustancias pueden referirse como diluyentes, aglomerantes, y lubricantes. Las gomas, almidones y azúcares son términos también comunes. Típicos de estos tipos de sustancias y
20 excipientes son el manitol, almidón de lactosa, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio grado farmacéutico y similares. Los ingredientes activos pueden comprender entre aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 99.99% en
25 peso de la formulación total y el resto comprende el portador farmacéuticamente aceptable. El porcentaje de ingrediente o ingredientes activos puede variar de acuerdo con el sistema o método de suministro o de administración y se escoge de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica.

La mayoría de los estrógenos y progestinas son activos oralmente y esa vía de administración (preferiblemente en forma de comprimido o cápsula) es por lo tanto la preferida.

5 Las formas de dosificación farmacéutica para uso oral pueden ser obtenidas mediante la combinación de los compuestos de la presente invención con un excipiente sólido, opcionalmente molido en una mezcla resultante, y procesar las mezclas de gránulos y después agregar compuestos adicionales adecuados,

10 si se desea para obtener comprimidos o núcleos. Las formas de comprimido puede incluir una o más entre lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, fosfato de calcio, almidón de maíz, almidón de papa, celulosa microcristalina, gelatina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, ácido

15 esteárico, y otros excipientes, colorantes, rellenos, aglomerantes, diluyentes, agentes de amortiguación, agentes humectantes, preservantes, agentes saborizantes, tinturas, agentes desintegrantes, y portadores farmacéuticamente compatibles. Los métodos para la administración transdérmica

20 incluyen los métodos de fabricación asociados, son bien conocidos en la técnica. A este respecto se hace referencia a las Patentes Estadounidenses Nos. 4,752,478, 4,685,911, 4,438,139 y 4,291,014, cada una incorporada aquí como referencia en su totalidad y para todos los propósitos.

25

Las formas de dosificación de acuerdo con la invención pueden ser colocadas en un empaque apropiado y marcadas para el tratamiento. Tales empaques (sea en la forma de empaques de burbuja, dispensadores de comprimidos o similares) se llaman

aquí kits, e incluyen típicamente las dosificaciones diarias dispuestas para una administración secuencial apropiada. Los kits preferidos contienen formas de dosificación múltiples en una secuencia sincronizada y fija, en donde la secuencia o

5 disposición de la misma corresponde a las etapas de la administración diaria. Por ejemplo, las formas de dosificación pueden estar provistas en una forma de kit que contiene entre aproximadamente 18 a aproximadamente 28 comprimidos para un régimen de 28 días, preferiblemente

10 aproximadamente 21 a aproximadamente 28 comprimidos. estos comprimidos tienen el propósito de ser ingeridos en días sucesivos. Por ejemplo, las formas de dosificación pueden estar provistas en una forma de kit que contiene aproximadamente 28 a aproximadamente 59 comprimidos para tres

15 o más regímenes de 28 días, preferiblemente aproximadamente 51 a aproximadamente 59 comprimidos. Estos comprimidos tienen el propósito de ser ingeridos en días sucesivos. Para un régimen a más largo término, las formas de dosificación pueden ser provistas en forma de kit que contienen por lo

20 menos aproximadamente 60 comprimidos, y preferiblemente por lo menos aproximadamente 81 a 89 comprimidos, y hasta 110 comprimidos, propuestas para su ingestión en días sucesivos. Preferiblemente la administración es diaria durante por lo menos 100 días. La administración diaria de por lo menos 168

25 días, por lo menos 336 días, o durante un año o más pueden también ser efectuadas para la administración de formas de dosificación múltiples a partir de un kit, la calificación provista típicamente incluirá, por ejemplo, instrucciones concernientes a la cantidad, frecuencia y método de

administración de cada forma de dosificación. Los kits preferidos son aquellos que incluyen por lo menos 100 formas de dosificación que incluyen individualmente por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno. Tales kits pueden, en
5 ciertas modalidades, incluir por lo menos aproximadamente 185 de las formas de dosificación, por lo menos aproximadamente 275 de las formas de dosificación, y/o por lo menos aproximadamente 365 de las formas de dosificación.

10 Aunque no pretendemos estar ligados o amarrados por cierta teoría o mecanismo particular de acción, se cree que los regímenes de tratamiento de la presente modalidad de la invención suprimen el eje hipotalámico-pituitaria-ovarios pero no causan la hipoestrogenemia debido a que el componente
15 de estrógeno exogenoso de la modalidad de la invención reemplaza el estrógeno endogenoso suprimido. Se cree que la combinación de estrógeno y progestina en una dosificación constante suprime las fluctuaciones hormonales endogenosas, lo mismo que la actividad de los ovarios y las variaciones
20 cíclicas en la producción de estrógeno, progesterona, hormona luteinizante, y hormona estimulante del folículo.

Los métodos de la invención pueden ser evaluado en cuanto a sus efectos en los síntomas relacionados con el ciclo
25 utilizando, por ejemplo, escalas sicométricas que incluyen cartas de síntomas diarios prospectivos o diarios, tal como el Informe de Síntoma Diario de Penn de 17 elementos (DSR) para evaluar los síntomas físicos y psicológicos. Las calificaciones totales de los síntomas físicos y psicológicos

se calculan. El DSR de Penn de 17 elementos se utiliza para medir los síntomas relacionados con el ciclo en sujetos CRSS quienes cumplieron criterios predefinidos para un subgrupo con dismenorrea, un subgrupo con síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos, y un subgrupo con síntomas relacionados con el ciclo entre suaves a moderado.

EJEMPLOS

10 EJEMPLO 1

Métodos de Estudio de los Síntomas Relacionados con el Ciclo

El estudio de los síntomas relacionados con el ciclo (CRSS) fue un estudio de tres meses que evaluó los efectos de un régimen de uso continuo de progestina y estrógeno en síntomas relacionados con el ciclo. Los síntomas relacionados con el ciclo fueron evaluados entre subgrupos de sujetos hembra con síntomas de: 1) dismenorrea o; 2) dos grupos de síntomas relacionados con el ciclo que incluyen un subgrupo de síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos, y un subgrupo de síntomas relacionados con el ciclo entre suave a moderado. Los sujetos tuvieron una historia de la dismenorrea o de los síntomas de los síntomas relacionados con el ciclo entre moderado a severo y cumplieron con la definición del estudio de síntomas relacionados con el ciclo durante el ciclo menstrual escogido, con datos prospectivos recolectados en un cuestionario de síntomas relacionados con el ciclo validado, por ejemplo, el Informe de Síntomas Diarios de Penn de 17 elementos (DSR), que incluye una escala

de 5 puntos de Likert utilizada por sujetos para proratear la severidad de los síntomas. Cada síntoma fue calificado en una escala de 5 puntos de Likert como sigue: 0 = ninguno; 1 = mínimo; 2 = moderado (no afecta las actividades diarias); 3 = una cantidad (continua o que interfiere con las actividades); y 4 = severa (muy grave y/o impide las actividades diarias). Los síntomas relacionados con el ciclo medidos por el DSR de Penn de 17 elementos asociados con un ciclo menstrual de la mujer, que incluye, pero no se limita a síntomas psicológicos (por ejemplo, cambios en el estado de ánimo, irritabilidad, ansiedad, carencia de concentración, o disminución en el deseo sexual) y síntomas físicos (por ejemplo, dismenorrea, distendimiento del pecho, hinchamiento, fatiga, o problemas de alimentación).

15

Los sujetos en el CRSS que cumplían con los criterios se esperó que completaran el diario DSR de Penn de 17 elementos durante el ciclo de línea base y durante los paquetes de píldora 1, 2, y 3 (dosis de 28 días por paquete de píldoras).

20

La Escala de Productividad de Trabajo Endicott (EWPS) era un cuestionario administrado a todos los sujetos quienes calificaban para los dos subgrupos de síntomas relacionados con el ciclo o para el subgrupo con dismenorrea del CRSS y quienes recibieron pago por su trabajo o hicieron trabajo voluntario. Los sujetos completaron el EWPS en los días 7, 14, 21, y 28 del ciclo escogido de línea base, y durante el paquete de píldoras 1, 2, y 3 (dosis de 28 días por paquete de píldoras).

Los resultados del CRSS mostraron que el régimen de uso continuo de progestina y estrógeno en sujetos hembra redujo los síntomas relacionados con el ciclo. La dosis de progestina (levonorgestrel, LNG: 90 µg) y estrógeno (etinil estradiol, EE: 20 µg) en un régimen de uso continuo en sujetos hembra fue efectivo en reducir rápidamente los síntomas relacionados con el ciclo asociados con la regla. El tratamiento de mujeres en el subgrupo de dismenorrea (n = 259) muestra que el LNG 90 µg/EE 20 µg de régimen de uso continuo fue altamente efectivo para reducir los retortijones durante el segundo y tercer mes de tratamiento (no hubo efectos significativos esperados en el primer mes) y se continuó así durante todo el periodo de tratamiento. El tratamiento de mujeres en el subgrupo de síntomas relacionados con el ciclo entre moderado a severo (n=78) muestra una reducción de más del 50% en un rango amplio de síntomas relacionados con el ciclo, que incluye síntomas relacionados con el ciclo entre moderado a severo, iniciando durante el primer mes de tratamiento y continuando durante todo el periodo de tratamiento. El tratamiento de mujeres en el subgrupo de síntomas relacionados con el ciclo entre suave a moderado (n = 36) muestra que el LNG 90 µg/EE 20 µg como régimen de uso continuo fue efectivo en reducir la mayoría de los síntomas relacionados con el ciclo en mujeres con síntomas relacionados con el ciclo menor a severo

Subgrupo de Dismenorrea

Un total de 259 sujetos cumplieron los criterios definidos en el protocolo para dismenorrea y fueron incluidos en el análisis del subgrupo. De estos sujetos, 233 completaron los datos para el paquete de píldoras 1, un total de 224 tuvieron 5 datos completos para el paquete de píldoras 2, y 199 completaron los datos para el paquete de píldoras 3 (dosis de 28 días por paquete de píldoras).

Las calificaciones promedio de retortijones durante el 10 paquete de píldoras 2 y el paquete de píldoras 3 disminuyó de la línea base indicando que el régimen de uso continuo de LNG 90 µg/EE 20 µg fue altamente efectivo en reducir los retortijones en este subgrupo. Debido a que los sujetos iniciaron el paquete de píldoras 1 en el primer día de la 15 regla, no hubo efectos significativos del tratamiento sobre la dismenorrea esperado durante el paquete de píldoras 1.

Con base en la calificación media de retortijones máxima reportada durante los primeros cinco días del ciclo de línea 20 base para cada paquete de píldoras, la severidad de la dismenorrea, según se refleja en la calificación promedio máxima de retortijones, disminuye con cada paquete de píldoras. la disminución desde la línea base fue más grande durante el paquete de píldoras 2 y el paquete de píldoras 3. 25 Debido a que los sujetos iniciaron el paquete de píldoras 1 en el primer día de la regla, no hubo efectos significativos del tratamiento en cuanto a la severidad de la dismenorrea esperados durante el paquete de píldoras 1.

Subgrupo de Síntomas Relacionados con el Ciclo entre Moderado a Severo

Un total de 78 sujetos cumplió los criterios definidos en el protocolo para los síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos. El subgrupo de síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos comprendió sujetos que tenían uno o más síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos. De aquellos sujetos, 70 completaron los datos para el paquete de píldoras 1, un total de 64 completaron los datos para el paquete de píldoras 2, y 56 completaron los datos para el paquete de píldoras 3. Las calificaciones para los síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos fueron reportados para seis días premenstruales (es decir, los días 23 a 28) y seis días postmenstruales (es decir, los días 6 a 11), y se resumen como calificación promedio para los síntomas separadamente y luego colectivamente como una calificación promedio total.

Las calificaciones promedios reportadas para los síntomas premenstruales (días 23 a 28) durante el paquete de píldoras 1, el paquete de píldoras 2, y el paquete de píldoras 3 fueron disminuidos desde la línea base. La calificación promedio para cada uno de los 17 síntomas premenstruales individuales también disminuyó desde la línea base. Los síntomas relacionados con el ciclo de moderados a severos fueron definidos por el protocolo como una calificación total premenstrual ≥ 80 y una calificación total postmenstrual ≤ 50 en el DSR de Penn de 17 elementos en la línea base.

Aunque la calificación promedio total para los síntomas postmenstruales fue ligeramente incrementada durante el paquete de píldoras 1, la calificación total premenstrual promedio fue esencialmente equivalente a la calificación postmenstrual promedio en los paquetes de píldoras 2 y 3 (figura 1). En adición, las calificaciones en subescala para los síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos con síntomas relacionados en cuanto al estado de ánimo, comportamiento, dolor y otros síntomas físicos disminuyó durante el paquete de píldoras 1, y disminuyó adicionalmente durante los paquetes de píldoras 2 y 3 (figura 2).

15 Subgrupo de Síntomas Relacionados con el Ciclo entre Suave a Moderado

Los sujetos incluidos en el subgrupo de síntomas relacionados con el ciclo entre suave a moderados tenían síntomas menos que severos que aquellos requeridos para los sujetos en el subgrupo de síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos y todavía tenían síntomas relacionados con el ciclo según se definió por el protocolo (es decir, calificación premenstrual de ≥ 50 pero ≤ 79 y calificación postmenstrual < 50 en el DSR de Penn de 17 elementos). Treinta y seis (36) cumplieron los criterios definidos por el protocolo. De estos sujetos, 31 completaron datos para el paquete de píldoras 1, un total de 29 completaron los datos

000068

para el paquete de píldoras 2, y 26 completaron los datos
para el paquete de píldoras 3.

Las calificaciones de media total y media individual para los
5 síntomas relacionados con el ciclo fueron reportados para los
seis días premenstruales (es decir, los días 23 a 28) y los
seis días postmenstruales (es decir, los días 6 a 11). Las
calificaciones promedio totales reportadas para los síntomas
premenstruales (días 23 a 28) durante el paquete de píldoras
10 1, el paquete de píldoras 2, y el paquete de píldoras 3
disminuyeron con respecto a la línea base.

Para elementos individuales, las calificaciones
premenstruales se redujeron con respecto a la línea base
15 durante todos los tres paquetes de píldoras para los síntomas
definidos como fatiga, dolores, irritabilidad, cambios en el
estado de ánimo, hinchamiento, trastornos en la comida,
distendimiento del pecho, y retortijones. Los elementos
individuales fueron reducidos significativamente con respecto
20 a la línea base durante el paquete de píldoras 1 solamente
para síntomas definidos como de coordinación pobre, fuera de
control y tensión nerviosa. La ansiedad y el insomnio fueron
reducidos con respecto a la línea base durante el paquete de
píldoras 1 y 2, pero no durante el paquete de píldoras 3. Los
25 síntomas que definieron un dolor de cabeza y confusión no
fueron reducidos significativamente en el paquete de píldoras
1 pero si lo fueron en el paquete de píldoras 2 y/o 3. La
depresión y el llanto no fueron reducidos significativamente
con respecto a la línea base para ningún paquete de píldoras.

la calificación promedio postmenstrual total se incrementa con respecto a la línea de base para el paquete de píldoras 1 y no tuvo en incremento adicional en los paquetes de píldoras 2 y 3. Un incremento significativo en las calificaciones postmenstruales para algunos síntomas individuales se observó en cada uno de los paquetes de píldoras.

Escala de Productividad de Trabajo Endicott

10 Las calificaciones totales en la Escala de Productividad de Trabajo Endicott (EWPS) fueron evaluadas para sujetos en el subgrupo de dismenorrea tanto en la línea base como en la semana 1 de evaluación de cada paquete de píldoras. la calificación EWPS promedio total en la línea base disminuyó por el paquete de píldoras 1. Disminuciones similares fueron observadas con respecto a la línea base en la semana 1 de cada uno de los paquetes de píldoras subsiguientes.

Las calificaciones EWPS totales fueron evaluadas para sujetos entre los subgrupos de síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos con respecto a la línea base y una evaluación en la semana 4 de cada paquete de píldoras (figura 3). Para este subgrupo, la calificación promedio total en la semana de evaluación 4 disminuyó con respecto a la línea base para el paquete de píldoras 1 y disminuyó adicionalmente en los paquetes de píldoras 2 y 3. Las calificaciones promedio totales de EWPS en la semana de evaluación 4 de cada paquete de píldoras todas disminuyeron con respecto a la línea base.

20070

Para el subgrupo con dismenorrea el subgrupo de síntomas relacionados con el ciclo entre moderado a severo y el subgrupo de síntomas relacionados con el ciclo entre suave a moderado, las calificaciones EWPS disminuyeron con respecto a la línea base durante la semana de evaluación apropiadas después del paquete 1 y fueron más o menos el 53% y 37% de la calificación de la línea base, respectivamente, para los paquetes de píldoras 3, indicando una mejora en la productividad del trabajo. Estos resultados representaron mejoras rápida en la productividad del trabajo que fueron evidentes tan tempranamente como en el paquete de píldoras 1 y que continuaron mejorando a través del tratamiento hasta el paquete de píldoras 3.

El régimen de uso continuo de LNG 90 µg/EE 20 µg fue efectivo en la reducción de síntomas relacionados con el ciclo asociado típicamente con las reglas. Los resultados del subgrupo de dismenorrea (n = 259) muestra que el régimen de uso continuo de LNG 90 µg/EE 20 µg fue altamente efectivo en reducir los retortijones para el paquete de píldoras 2 (segundo paquete de 28 días), un beneficio que continuó hasta el paquete de píldoras 3 (tercer paquete de 28 días). Los resultados para el subgrupo de síntomas relacionados con el ciclo entre moderado a severo (n = 78) muestra una reducción de más del 50% en un rango amplio de síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos para el final del paquete de píldoras 1, (primer paquete de 28 días), y una reducción del 80% durante el paquete de píldoras 3 (tercer paquete de 28 días). Los resultados del subgrupo de síntomas

relacionados con el ciclo entre suave a moderado ($n = 36$) muestra que el régimen de uso continuo de LNG 90 µg/EE 20 µg fue efectivo en reducir la mayoría de los síntomas relacionados con el ciclo.

5

Las reducciones en los síntomas relacionados con el ciclo observados con el régimen de uso continuo de LNG 90 µg/EE 20 fueron consistentes con la productividad de trabajo mejorado entre los sujetos CRSS quienes trabajaron y/o fueron voluntarios (subgrupo de dismenorrea y subgrupo síntomas relacionados con el ciclo entre moderado a severo solamente). Entre los sujetos evaluados, las calificaciones EWPS fueron disminuidas significativamente con respecto a la línea base después del primer paquete de píldoras (primer paquete de 28 días). Estos resultados representaron una mejora rápida en la productividad de trabajo que continuó mejorando hasta el paquete de píldoras 3 (tercer paquete de 28 días).

00072

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

- 5 1. Un método para tratar un sujeto hembra que tiene síntomas relacionados con el ciclo que comprende administrar una cantidad efectiva de por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno a dicho sujeto hembra, en donde dicha cantidad efectiva se administra
10 diariamente durante por lo menos aproximadamente 100 días.
2. El método de la reivindicación 1 en donde dicho sujeto hembra tiene uno más síntomas físicos o psicológicos
15 relacionados con el ciclo y dicha cantidad efectiva es efectiva para tratar dicho uno o más síntomas físicos o psicológicos .
3. El método de la reivindicación 2 en donde dicho sujeto hembra tiene dismenorrea y dicha cantidad efectiva es
20 efectiva para tratar dismenorrea.
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde dicho sujeto hembra tiene síntomas
25 relacionados con el ciclo entre moderados a severos y dicha cantidad efectiva es efectiva para tratar los síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos.

00073

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde dicho sujeto hembra tiene síntomas relacionados con el ciclo entre suaves a moderados y dicha cantidad efectiva es efectiva para tratar los síntomas relacionados con el ciclo entre suaves a moderados.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde dicha por lo menos una progestina se selecciona del grupo que consiste de acetato de clormadinona, acetato de noretisterona, acetato de ciproterona, desogestrel, gestoden, drospirenona, etonorgestrel, norgestimato, norelgestromin, o levonorgestrel.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde dicho por lo menos dicho un estrógeno se selecciona del grupo que consiste de etinil estradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona, o estrano.

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde por lo menos aproximadamente 4 µg de levonorgestrel, o una dosificación de progestina de potencia correspondiente, se administra.

9. El método de la reivindicación 8 en donde aproximadamente 60 µg a aproximadamente 110 µg de levonorgestrel, o una dosificación de progestina de potencia correspondiente, se administra.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 en donde dicha por lo menos una progestina es levonorgestrel administrada en una dosificación no mayor a 90 µg por día, o una dosificación de progestina de potencia correspondiente se administra.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde por lo menos aproximadamente 1 µg de etinil estradiol, o una dosificación de estrógeno de potencia correspondiente, se administra.
12. El método de la reivindicación 11 en donde entre aproximadamente 15 µg a aproximadamente 25 µg de etinil estradiol, o una dosificación de estrógeno de potencia correspondiente, se administra.
13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12 en donde dicho por lo menos un estrógeno es etinil estradiol administrada en una dosificación no mayor a 20 µg por día, o una dosificación de estrógeno de potencia correspondiente se administra.
14. El método de la reivindicación 1 en donde dicho por lo menos un estrógeno es etinil estradiol administrado en una dosificación de aproximadamente 20 µg por día, y dicha por lo menos una progestina es levonorgestrel administrada en una dosificación de aproximadamente 90 µg por día, o una dosificación de estrógeno de potencia

00075

correspondiente y una dosificación de progestina de potencia correspondiente se administra.

15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
5 14 en donde dicha cantidad efectiva se administra oralmente, transdérmicamente, o vía depósito al sujeto.
16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
15 en donde dicha cantidad efectiva se administra
10 diariamente durante por lo menos aproximadamente 4 meses.
17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
15 en donde dicha cantidad efectiva se administra
15 diariamente durante por lo menos aproximadamente 6 meses.
18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
15 en donde dicha cantidad efectiva se administra
20 diariamente durante por lo menos aproximadamente 9 meses.
19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
15 en donde dicha cantidad efectiva se administra
25 diariamente durante por lo menos aproximadamente 12 meses.

20. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en donde dicha cantidad efectiva se administra en una forma de dosificación.

5 21. El método de la reivindicación dicha forma de dosificación es un comprimido o cápsula.

22. El método de la reivindicación 20 en donde dicha forma de dosificación se administra oralmente,
10 transdérmicamente o mediante un depósito al sujeto.

23. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 comprende adicionalmente determinar un grado en el cual dicho sujeto hembra tiene los síntomas relacionados
15 con el ciclo.

24. El método de la reivindicación 23, que comprende adicionalmente determinar un grado en el cual dicho sujeto hembra tiene dismenorrea.

20

25. El método de las reivindicaciones 23 o 24, comprende adicionalmente determinar un grado en el cual dicho sujeto hembra tiene síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos.

25

26. El método de las reivindicaciones 23 o 24, comprende adicionalmente determinar un grado en el cual dicho sujeto hembra tiene síntomas relacionados con el ciclo entre suaves a moderados.

00077

27. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26 en donde dicha determinación se hace antes de dicha etapa de administrar.

5

28. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26 en donde dicha determinación se hace después de dicha etapa de administrar.

10 29. Un kit para tratar un sujeto hembra que tiene síntomas relacionados con el ciclo que comprende por lo menos aproximadamente 100 formas de dosificación que individualmente comprenden por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno.

15

30. El kit de la reivindicación 29 en donde dicha por lo menos una progestina se selecciona del grupo que consiste de progesterona, acetato de clormadinona, acetato de noretisterona, acetato de ciproterona, 20 desogestrel, drospirenona, etonorgestrel, norgestimato, norelgestromin, o levonorgestrel.

25

31. El kit de las reivindicaciones 29 o 30 en donde dicho por lo menos un estrógeno se selecciona del grupo que consiste de etinil estradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona, o estrano.

32. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31 en donde cada una de dichas formas de dosificación

comprenden por lo menos aproximadamente 4 μg de levonorgestrel o una forma de dosificación de progestina de potencia correspondiente.

00078

- 5 33. El kit de la reivindicación 32 en donde cada una de dichas formas de dosificación comprenden entre aproximadamente 60 μg a aproximadamente 110 μg de levonorgestrel o una forma de dosificación de progestina de potencia correspondiente.

10

34. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33 en donde cada una de dichas formas de dosificación comprenden levonorgestrel en una cantidad no mayor a 90 μg o una forma de dosificación de progestina de potencia correspondiente.

15

35. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 34 en donde cada una de dichas formas de dosificación comprenden por lo menos aproximadamente 1 μg de etinil estradiol o una forma de dosificación de estrógeno de potencia correspondiente.

20

36. El kit de la reivindicación 35 en donde cada una de dichas formas de dosificación comprenden de aproximadamente 15 μg a aproximadamente 25 μg de etinil estradiol o una forma de dosificación de estrógeno de potencia correspondiente.

25

37. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 36 en donde cada una de dichas formas de dosificación comprenden etinil estradiol en una cantidad no mayor a 20 µg o una forma de dosificación de estrógeno de potencia correspondiente.

38. El kit de la reivindicación 29 en donde cada una de dichas formas de dosificación comprenden aproximadamente 20 µg de etinil estradiol y aproximadamente 90 µg de levonorgestrel, o una forma de dosificación de estrógeno y una forma de dosificación de progestina de potencia correspondiente.

39. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 38 que comprende por lo menos aproximadamente 185 de dichas formas de dosificación.

40. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 38 que comprende por lo menos aproximadamente 275 de dichas formas de dosificación.

41. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 38 que comprende por lo menos aproximadamente 365 de dichas formas de dosificación.

42. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 41 en donde dichas formas de dosificación son comprimidos, cápsulas, o una combinación de estas.

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS
RELACIONADOS CON EL CICLO

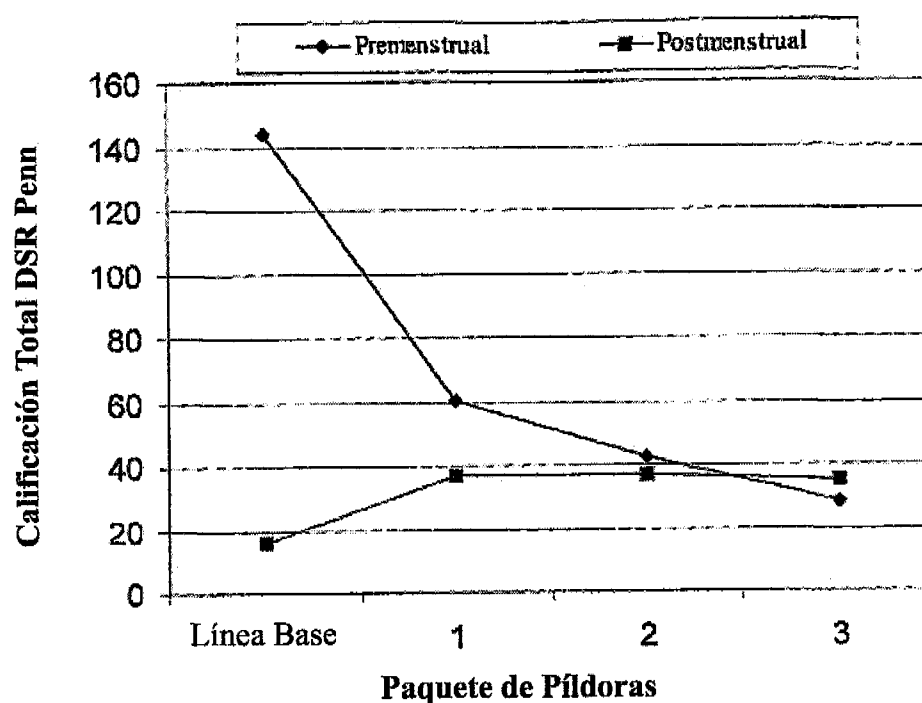
5

RESUMEN

Se suministran métodos para tratar síntomas relacionados con el ciclo mediante la administración de por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno a un sujeto hembra.

10

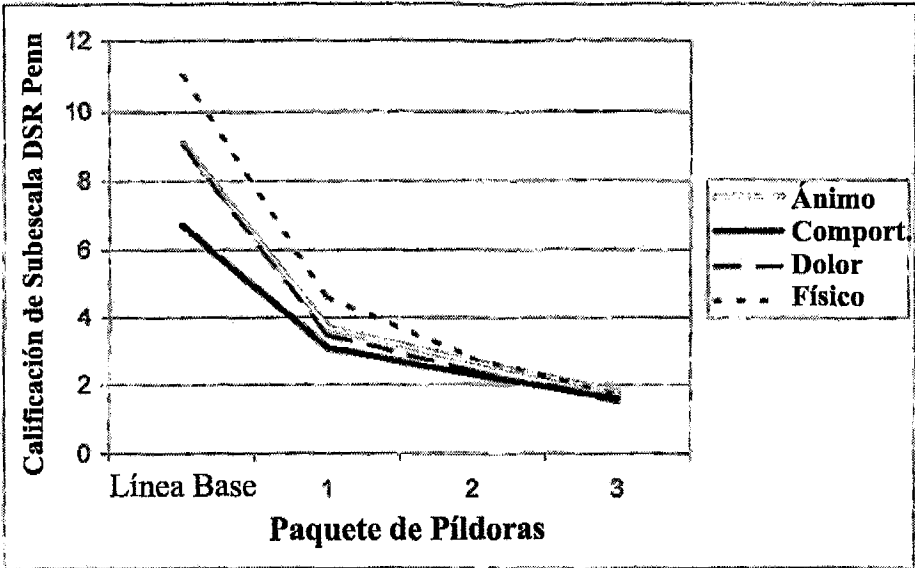
**Calificación Total Premenstrual y Postmenstrual DSR de Penn de 17 Elementos:
Subgrupo de Síntomas Relacionados con el Ciclo entre Moderados a Severos del
Estudio de Síntomas Relacionados con el Ciclo**



$P \leq 0.002$ de las calificaciones premenstruales y postmenstrual en cambio desde la línea base para todos los paquetes de píldoras.
Desde: penn1a_.htm

Figura 1

**Calificación de Subescala Premenstrual y Postmenstrual DSR de Penn de 17 Elementos:
Subgrupo de Síntomas Relacionados con el Ciclo entre Moderados a Severos del
Estudio de Síntomas Relacionados con el Ciclo**



P<0.001 en cambio de la línea base
para todas las 4 subescalas en
todos los 3 paquetes de píldoras

Figura 2

**Calificación Total en la Escla de Productividad de Trabajo Endicott:
Subgrupo de Síntomas Relacionados con el Ciclo entre Moderados a Severos del
Estudio de Síntomas Relacionados con el Ciclo**

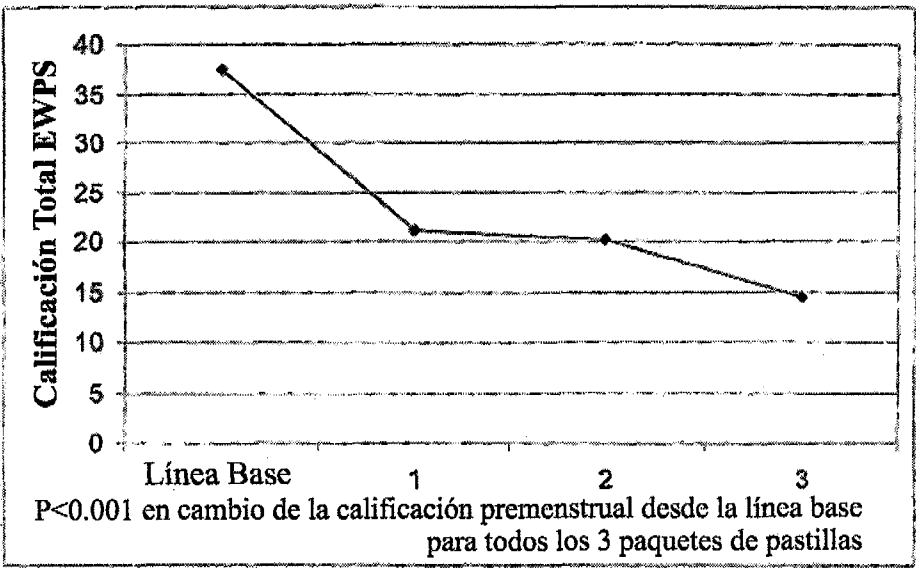


Figura 3

RECEIVED

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOV 03 2006

DOCKET DEPT
WWKMNNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 13 October 2006 (13.10.2006)	RECEIVED NOV 03 2006 Woodcock Washburn
Applicant's or agent's file reference AM102042 (3639) <i>melrosky</i>	
International application No. PCT/US2006/025449 <i>WYNC-3639</i>	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant WYETH et al	

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

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
28 June 2005 (28.06.2005)	60/695,077	US	21 August 2006 (21.08.2006)

COPY SENT TO CLIENT

JN 11-13-06

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

Authorized officer

Philippe Becamel

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 70 90

Telephone No. +41 22 338 99 78

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM102042 (3639)	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/025449	International filing date (day/month/year) 27/06/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/06/2005
Applicant WYETH		

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

This international search report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ 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))

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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

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

- ☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. ⁸⁶000000

PCT/US2006/025449

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Methods are provided for treating a female subject having cycle-related symptoms comprising administering an effective amount of at least one progestin and at least one estrogen to said female subject, wherein said effective amount is administered daily for at least about 100 days

INT NATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/025449

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/565 A61P15/18

87

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 A61P

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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/139381 A1 (BELL ROBERT G [US] ET AL) 24 July 2003 (2003-07-24) cited in the application page 3, right-hand column page 5, left-hand column, paragraph 3	1-42
X	WO 2005/007112 A (BELL ROBERT G [US]; BEN-MAIMON CAROLE S [US]; ISKOLD BEATA [US]; BRONN) 27 January 2005 (2005-01-27) claims 61-69 ----- -/-	1-42



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 (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family.

Date of the actual completion of the international search

29 November 2006

Date of mailing of the international search report

28/12/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Young, Astrid

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KWIECIEN MARNI ET AL: "Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: A randomized trial" BIOSIS, vol. 67, no. 1, January 2003 (2003-01), pages 9-13, XP002341272 the whole document	1-42
X	MILLER LESLIE ET AL: "Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial." OBSTETRICS AND GYNECOLOGY. APR 2003, vol. 101, no. 4, April 2003 (2003-04), pages 653-661, XP002409587 ISSN: 0029-7844 left-hand column, paragraph 1 abstract	1-42
X	DEY M ET AL: "Wyeth: The leader in women's health-yesterday, today, and tomorrow" SEXUALITY, REPRODUCTION AND MENOPAUSE, ELSEVIER, vol. 2, no. 3, September 2004 (2004-09), pages 181-184, XP004561887 ISSN: 1546-2501 Page 183 "Contraception"	1-42
P,X	WO 2005/117898 A (WYETH CORP [US]; GRUBB GARY SONDERMANN [US]; CONSTANTINE GINGER DALE []) 15 December 2005 (2005-12-15) the whole document	1-42

0008989

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/025449

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 1-28 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:

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

Remark on Protest

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

IN. INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/025449

00090

90

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003139381	A1	24-07-2003	NONE	
WO 2005007112	A	27-01-2005	AU 2004257772 A1	27-01-2005
			BR PI0412493 A	17-10-2006
			CA 2532089 A1	27-01-2005
			EP 1648382 A2	26-04-2006
WO 2005117898	A	15-12-2005	AR 049112 A1	28-06-2006

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/025449

International filing date (day/month/year)
27.06.2006

Priority date (day/month/year)
28.06.2005

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

Applicant
WYETH

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 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 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
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Young, Astrid

Telephone No. +49 89 2399-7811



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/025449

Box No. 1 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/US2006/025449

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. 1-28

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. with respect 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. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ 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 13~~ter~~.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/US2006/025449

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-42
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-42
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	30-42
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

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

000095
95
International application No.
PCT/US2006/025449

Re Item III:

1. Claims 1-28 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V:

2. The documents considered in the present processing are consecutively numbered D1-D5; this numbering results from the citations D1-D5 found in the International Search Report (ISR) of the corresponding PCT application. It will be adhered to in the rest of the procedure. The cited passage(s) for each citation will be considered unless otherwise specified.
3. The application refers to a method of treating a female subject having cycle-related symptoms, e.g. dysmenorrhea with a combination of at least one progestin, preferably levonorgestrel and at least one estrogen, preferably ethinyl estradiol for at least 100 consecutive days. Further, a kit is claimed.
4. Novelty, Article 33(2) PCT
The subject-matter of claims 1-42 lacks novelty over the disclosure of D1-D5 within the meaning of Article 33(2) PCT for the following reasons:
D1 discloses a method of treating PMS with a combination of ethinyl estradiol and levonorgestrel for a period of 60 to 110 consecutive days.
D2 refers to a method of treating a menstrual disorder, such as dysmenorrhea with a combination of ethinyl estradiol and levonorgestrel for a period of 81 to 110 consecutive days.
D3 discloses a contraceptive regimen of 20 mug ethinyl estradiol and 100 mug levonorgestrel for 168 days without a pill-free interval. This regimen is associated with less menstrual pain.
D4 refers to the continuous use of 20 µg ethinyl estradiol and 100µg levonorgestrel for 12 study cycles (336 days).
D5 refers to an ongoing Phase III trial with low-dose continuous oral contraceptive that contains levonorgestrel/ethinyl estradiol to prevent cycle-related symptoms such as dysmenorrhea.

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

International application No.

PCT/US2006/025449

5. Inventive Step, Article 33(3) PCT
Since the subject-matter of claims 1-42 was found to be not novel, it can consequently also not involve an inventive step, Article 33(3) PCT.
6. For the assessment of the present claims 1-28 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI:

7. Certain published documents (Rule 70.10)
D6: WO 2005/117898 A (WYETH CORP [US]; GRUBB GARY SONDERMANN [US]; CONSTANTINE GINGER DALE []) 15 December 2005 (2005-12-15)

The above cited document could become relevant for the assessment of novelty by entering the regional European phase.

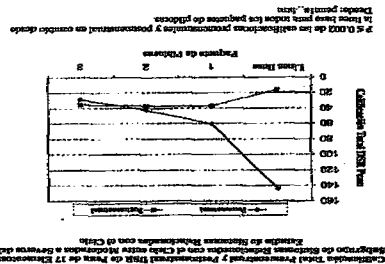
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/565; A61P 15/18	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH	
(30) Prioridad	(31) No. 60/695,077	32) Fecha 28/06/05	(33) País US
		(72) Inventor(es) GRUBB, Gary, Sondermann CONSTANTINE, Ginger, Dale	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 28/01/08		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 04/01/2007
	Fecha de presentación de la solicitud: 27/06/06		N° publicación: WO/2007/002862
	No. de solicitud PCT/US2006/025449		
(54) Título: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL CICLO			

Reivindicaciones:

1. Un método para tratar un sujeto hembra que tiene síntomas relacionados con el ciclo que comprende administrar una cantidad efectiva de por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno a dicho sujeto hembra, en donde dicha cantidad efectiva se administra diariamente durante por lo menos aproximadamente 100 días.
29. Un kit para tratar un sujeto hembra que tiene síntomas relacionados con el ciclo que comprende por lo menos aproximadamente 100 formas de dosificación que individualmente comprenden por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud:	(22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional : A61K 31/566; A61P 15/18	
(71) Solicitante(s) WYETH	
(72) Inventor(es) GRUBB, Gary, Sondermann; CONSTANTINE, Ginger, Dale	
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDONEZ	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
	60/695,077 28/06/05 US
(85) Fecha inicio fase nacional: 28/01/08	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	
Fecha de presentación de la solicitud: 27/06/06	
No. de solicitud: PCT/US2006/025449	
(87) Publicación Internacional	
Fecha: 04/01/07	
N° publicación: WO 2007/002862	
Título: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL CICLO	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL		(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: A61K 31/565; A61P 15/18		(71) Solicitante(s) WYETH		(72) Inventor(es) GRUBB, Gary, Sonderrmann; CONSTANTINE, Ginger, Dale		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDONEZ		(30) Prioridad (31) No. Prioridad 60/695,077 (32) Fecha 28/06/05 (33) Pais US		(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28/01/08 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 27/06/06 No. de solicitud: PCT/US2006/025449		(87) Publicación internacional: Fecha: 04/01/07 No. Publicación: WO 2007/002862		(54) Título: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL CICLO		(57) Resumen: Se suministran métodos para tratar síntomas relacionados con el ciclo mediante la administración de por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno a un sujeto hembra.	
---	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--





No. 07-136797- -00000-0000

Fecha: 2007-12-27 17:23:20 Dep. 2020 NUECREACIONI
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
 División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	(✓)
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	(✓)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	(✓)
-Descripción de la invención.	(X)	(✓)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(✓)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	(✓)
COMPLETA (X) INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Claudia M Nova Cortes

Fecha:

27 de Diciembre de 2007

101

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 101

2020
Bogotá D.C.,

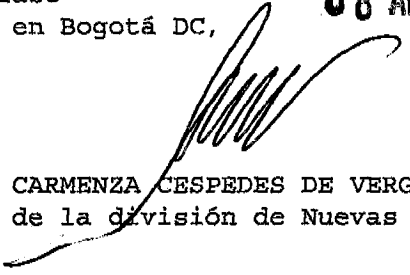
Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	7 136797
	Solicitud internacional	PCT/US2006/025449
	Fecha inicio fase nacional	28/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5435
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

08 ABR. 2008


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall

107
102

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-136797

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **592** DE

FECHA **30 DE MAYO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **28 DE AGOSTO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO



~~SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO~~



No. 07-136797-00001-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136797- -00001-0000

Fecha: 2008-08-28 14:07:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 32

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
R Folios: 32

①

OPOSICION A:

- ☒ Patente de Invención.
 ☐ Marca Colectiva.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
 ☐ Marca de Certificación.
- ☐ Diseño Industrial.
 ☐ Lema Comercial.
- ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados.
- ☐ Marcas de Productos o Servicios.

2

Numero del expediente: 07-136797

Solicitante: **WYETH**

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Título de la nueva creación o denominación del signo: **“COMPOSICIONES Y**

MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL CICLO". Gaceta: 592

Gaceta: 592

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A. Dirección: CALLE 80 No. 78B -201 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>890.106.527-5</u>
	Teléfono: (571)3719900 Fax: (571)3730818 E-mail:	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ Dirección: CARRERA 13 No. 119-95 OF 104 Teléfono: (571)2131213 Fax: (571)6121979 E-mail: negocios@optimum-co.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>51.975.664</u> TP <u>83823</u>

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

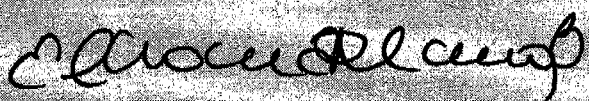
Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ ✓

FIRMA:  ✓

C.C. 51.975.664

TP. 83823

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 07 136.797

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL
TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS RELACIONADOS CON
EL CICLO"

Solicitante : WYETH

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 592 del 30 de mayo de 2008

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL CICLO", cuyo titular es **WYETH**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular clormadinona, noretistea, ciproterina, desogestrel, gestodeno, drospirenona, etonogestrel, norgestimato, norelgestromin, levonorgestrel, etinil estradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona y/o estrano. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 27 de diciembre de 2007, reivindicando prioridad bajo la solicitud US20050695077P del 2005-06-28; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 592 del 30 de mayo de 2008, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007002862 del 2007-01-04.

2.2. La solicitud colombiana 07 136.797 objeto de la presente oposición, se refiere a un método para tratar un sujeto hembra que tiene síntomas relacionados con el ciclo que comprende administrar una cantidad efectiva de por lo menos una progestina y



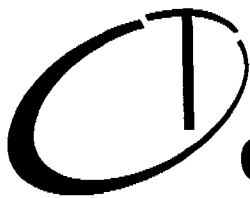
Optimum

107 \$
107
Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

por lo menos un estrógeno a dicho sujeto hembra, en donde dicha cantidad efectiva se administra diariamente durante por lo menos aproximadamente 100 días; en donde dicho sujeto hembra tiene uno más síntomas físicos o psicológicos relacionados con el ciclo y dicha cantidad efectiva es efectiva para tratar dicho uno o más síntomas físicos o psicológicos; en donde dicho sujeto hembra tiene dismenorrea y dicha cantidad efectiva es efectiva para tratar dismenorrea; y, en donde dicho sujeto hembra tiene síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos y dicha cantidad efectiva es efectiva para tratar los síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14: “Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20: “No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la



Optimum

108

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: US2003139381 publicada el 24 de julio de 2003.

2.5. Aun cuando los métodos de tratamiento no son objeto de protección, tampoco es novedoso a la luz del documento D1. Dicha anterioridad D1 revela particularmente en la descripción un método de prevenir el embarazo y tratar PMS incluyendo PMDD. Más en particular, la invención se relaciona con un método, que implica la administración de una de varias combinaciones o regímenes orales anticonceptivos en combinación con un antidepresivo y medios que contiene el mismo. Como tal, dicha anterioridad D1 en la página 3, columna derecha y página 5 columna izquierda, define un método para tratar PMS con una combinación de etil estradiol y levonorgestrel para un periodo de 60 a 110 días consecutivos. Así las cosas, además que la presente comprende un método terapéutico que no es objeto de patente, tampoco es novedoso como lo evidencia dicho documento D1, pues ya se evidenciaba dicha materia en el estado de la técnica.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 07 136.797 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:



Optimum

109 #
109
Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

2.8.1. CARECE DE NOVEDAD: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."* A la fecha de prioridad, 28 de junio de 2005 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, un método para tratar un sujeto hembra que tiene síntomas relacionados con el ciclo que comprende administrar una cantidad efectiva de por lo menos una progestina y por lo menos un estrógeno a dicho sujeto hembra, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la



Optimum

170
110/18
Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."* La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL CICLO", cuyo titular es WYETH, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 592 del 30 de mayo de 2008.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: US2003139381 publicada el 24 de julio de 2003.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.

4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.

4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

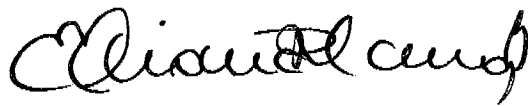
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: US2003139381 publicada el 24 de julio de 2003.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.