



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

Nº
267

PATENTE DE INVENCION

07-136833

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NUEVOS REGIMENES PARA CONTRACEPTIVOS MONOFASICOS ORALES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A G K 31/56

71. SOLICITANTE

N.V. ORGANON

DOMICILIO

AB OSS, HOLANDA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

207099

207099



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136833- -00000-0000

Fecha: 2007-12-11 18.06.38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 REPRESENTACION Folios: 61

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: N. V. ORGANON
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Holanda.

Dirección: Kloosterstraat 6,
5349 AB Oss,
Holanda

Domicilio: AB Oss,
Holanda

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Victoria Jane DAVIS
5 Ridgfield Road,
Toronto,
Ontario M4N 3H7,
Canadá

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/023382
Publicación Internacional No. WO 2006/138503 A2

Fecha: 16 de junio de 2006
Fecha: 28 de diciembre de 2006

6

Título (54)

NUEVOS REGIMENES PARA CONTRACEPTIVOS MONOFASICOS ORALES

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 031/056

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

21 de junio de 2005

(31) Número de Solicitud

EP05105481.5

9

Comprobante de pago No.:

07-100,343

Fecha: 10 de diciembre de 2007

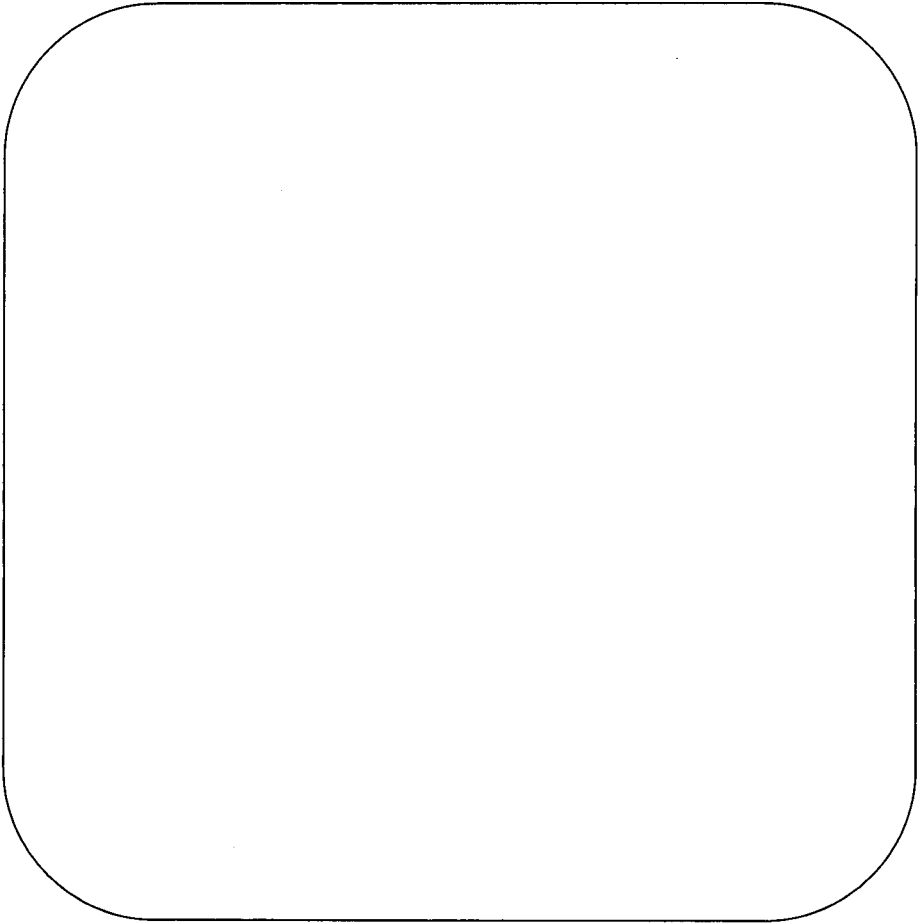
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquéen T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/138503 A2

Descripción:

Páginas 18 en el idioma original

Páginas 23 en español

Reivindicaciones: Número (s) 25

Figuras: Número (s)

2. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

GENERAL POWER OF ATTORNEY

4449

CAVELIER

179

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

299
7538

N. V. ORGANON

Domiciliado (S) En/Of Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se faltare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first a principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporary or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternate in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombia Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

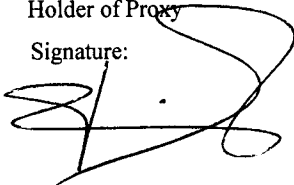
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those

administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of ~~patents~~, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ of mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

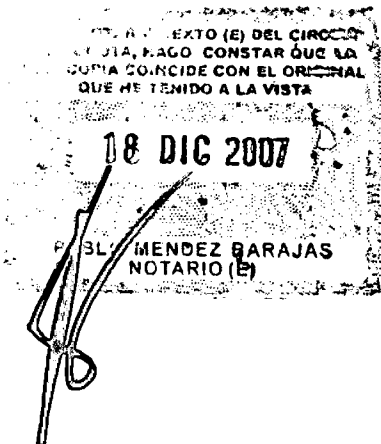
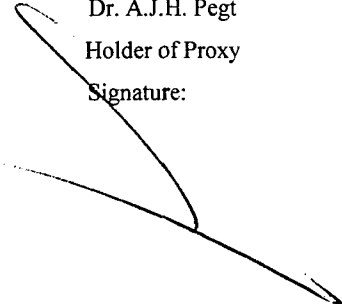
Dado y firmado hoy/Given and signed this August 22, 2007
in/in Oss, The Netherlands

for/by Dr. P.N.M. Konings
Holder of Proxy
Signature:



Firma N.V. Organon

Dr. A.J.H. Pegt
Holder of Proxy
Signature:



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

MAKELAAR

El infrascrito Notario/Certifica: Que la firma que antecede de
P.N.M. KONINGS & A.J.H.PEGT

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
de apoderados
de la compañía N.V. Organon

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
las leyes de Países Bajos

que la dirección de dicha compañía es
Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holanda

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

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

Dado y firmado en Bussum, Holanda

El 30 Agosto 2007

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

BY "MAKELAAR"

"MAKELAAR"

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature s
of

P.N.M. KONINGS & A.J.H. PEGT

are authentic, that the signatory currently acts in the position of
Holder of Proxy

of the company N.V. Organon

a company currently existing and organized under the laws of
The Netherlands

that the address is Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss,
The Netherlands

and that the signatory has the power to grant this document.
ies ve

"MAKELAAR"

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon
examination of the corresponding documents.

Given and signed in Bussum, The Netherlands

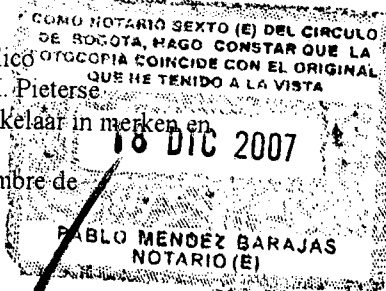
On 30 August 2007



APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 octobre 1961

1. Pais: LOS PAISES BAJOS
2. Ha sido firmado por: B.G.H. Pieterse
3. Actuando en calidad de: makelaar in merken en modellen te Bussum
4. Y está revestido del sello/timbre de B.G.H. Pieterse
5. En Amsterdam
6. El día 31 Augustus 2007
7. Certificado por el Secretario Judicial del Tribunal de Distrito Amsterdam
8. Con el no: 1038/20
9. Sellado/timbrado
10. Firma mw. H.H.S. Verhagen



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

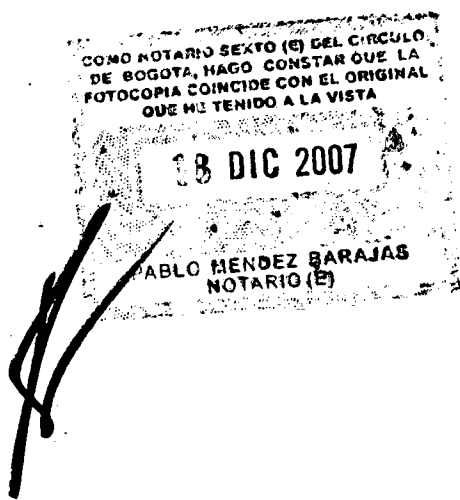
1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

PCQ\ID-105327\WPCL0299



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 December 2006 (28.12.2006)

PCT

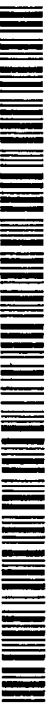
(10) International Publication Number
WO 2006/138503 A2

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/56 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2006/023382
- (22) International Filing Date: 16 June 2006 (16.06.2006)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
EP05105481.5 21 June 2005 (21.06.2005) EP
- (71) Applicant (for all designated States except BB, US): N.V. ORGANON [NL/NL]; Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss (NL).
- (71) Applicant (for BB only): ORGANON USA, INC. [US/US]; 56 Livingston Avenue, Roseland, NJ 07068 (US).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): DAVIS, Victoria, Jane [CA/CA]; 5 Ridgefield Road, Toronto, ON M4N 3H7 (CA).
- (74) Agent: HESS, Susan; AKZO NOBEL INC., INTELLECTUAL PROPERTY DEPARTMENT, 7 Livingstone Avenue, Dobbs Ferry, NY 10522-3408 (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, 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 report

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



WO 2006/138503 A2

(54) Title: NEW REGIMENS FOR ORAL MONOPHASIC CONTRACEPTIVES

(57) Abstract: The subject invention provides for new regimens for monophasic oral contraceptives.

NEW REGIMENS FOR ORAL MONOPHASIC CONTRACEPTIVES

The present invention relates mainly to the field of female reproductive medicine, and in particular to human female contraception. The present invention relates to new
5 regimens for administration of oral monophasic contraceptive dosage units, e.g. to achieve contraception or to treat and/or prevent other hormone cycle-dependent indications such as dysmenorrhoea, menorrhagia, irregular menstruation, menstrual migraine and premenstrual syndrome (PMS).

10 It is standard practice in the field of oral contraceptive regimes that the definition of the cycle duration is linked to a fixed number of days and weeks. These kind of regimens evolved due to the need to mimic the menstrual cycle in the development of contraceptives. As a result thereof, women start a new cycle of contraception at a fixed day of a week, e.g. a Sunday, a Monday etc. Another result thereof is that
15 patient packs with identical content and form (such as oral contraceptive strips with 21 or 28 pills) can be produced which in turn ensures economic production methods and helps the user to acquire habits needed for consistent self-administration of the tablets for contraception.

20 Monophasic oral contraceptive pills or tablets are well known in the art. Examples of commercially available monophasic oral contraceptives are Marvelon®, Mercilon®, Microgynon®, Yasmin®, Alesse®, Minovral®, Ovral®, Cyclen®, Minestrin®, Estrin®, Ortho 1/35®, Ortho 0.5/35®, Brevicon 1/35®, Brevicon 0.5/35®, Micronor®, Demulin®, Select®, Loestrin®, Yaz®, etc. Most monophasic oral
25 contraceptive pills contain both a progestogen and an estrogen and some contain a progestogen only.

The most common regimen for oral monophasic contraceptives is that a woman takes the pill for 21 days, then stops taking the pill for 7 days (or takes 7 placebo pills) and
30 then restarts taking the pill again for 21 days, etc. These moments (stopping the pill and re-starting the pill) that have to be remembered fall on different dates each time.

8

For example, if a woman stopped taking the pill on January 1, then she has to restart the pill on January 8 and stop again on January 29. The pill will then have to be restarted on February 5 and removed again on February 26 etc. etc. It is clear that it is difficult to keep track of these dates. As a result thereof some women forget to start taking the pill after the seven day break in a timely fashion resulting in unwanted pregnancies.

The subject invention now provides for new regimens for oral monophasic contraceptives (and for the administration of oral monophasic contraceptives to treat and/or prevent other hormone cycle-dependent indications), resulting in improved compliance while maintaining contraceptive efficacy. This improved compliance is thus enabled by the functional combination of at least two reservoirs (containing monophasic oral contraceptive dosage units sufficient for any at least two cycles) during at least two cycles. Compliance starts with the administration of the first dosage unit of the second reservoir. Without any at least second reservoir (containing monophasic oral contraceptive dosage units) one would not have to look at compliance. Therefore to obtain the effect of improved compliance, the functional combination of the use of at least two reservoirs is a prerequisite.

The new regimens of the present invention further result in that women will have only 12 periods a year as opposed to thirteen in standard 21/7 regimens.

Oral monophasic pill regimes do not impose the constraints to provide for a cycle of fixed duration. The present invention now exploits this new facility by providing regimens which are not constrained by identical cycles of fixed duration but enable flexible cycle duration. The subject invention has the important advantage to help user habit acquisition, because start and stop of a regimen of the subject invention is enabled on fixed numerical days of the month. Thus, the invention provides for a contraceptive regime with cycles of hormone administration for defined cycle durations, such that the cycle durations vary in order to correspond with the number of days of the calendar month in which the cycle is starting.

Both "month" and "calendar month" as used herein means any month, i.e. January, February, March, April, May, June, July, August, September, October, November, or December.

5

A "numerical date" as used herein is any existent date of a month. For example, January has 31 numerical dates. January 1, January 2, January 3 etc. etc. February has 28 or 29 numerical dates; March has 31 numerical dates; April has 30 numerical dates, etc.

10

"Cycle" or "cycle of contraception" as used in the subject invention is the duration of the number of the days of the month in which the cycle is started. During a cycle there is a hormone-taking phase and a hormone-free phase. For example, a cycle which is started in January is 31 days; a cycle which is started in February is 28 or 29 days depending on whether it is a leap year or not; a cycle which is started in March is 31 days; a cycle which is started in April is 30 days, etc, etc. In addition, a cycle of the subject invention is a partial circle of events wherein the hormone levels in a woman increase and decrease due to the use of the oral monophasic contraceptive. In order to complete the circle of events wherein hormone levels increase, decrease, increase again and decrease again, a woman must complete at least two cycles of oral monophasic contraception.

15

20

"A dosage unit" as used herein is a pill or a puff (from a spray device).

25

"Starting" as used herein means administering or spraying or any other form of contraceptive or pharmaceutical administration. For example, pills are administered and sprays are sprayed.

30

"Stopping" as used herein means 'not administering'. For example, pills and sprays are stopped, i.e. not administered.

‘A reservoir’ as used herein means a reservoir suitable to hold an oral contraceptive such as, but not limited to, a bottle of monophasic oral contraceptive pills, a spray device comprising a contraceptive (oral or transdermal) spray, a box containing pills, or a dispenser containing pills.

5

As used herein a bottle containing contraceptive monophasic pills means just that: a bottle with pills. In the subject invention it is no longer necessary to provide female patients with standard strips of 21 or 28 contraceptive pills but rather just with a bottle with any number of pills. This renders the need to produce blisters and strips for monophasic oral contraceptive products obsolete. A bottle of monophasic oral contraceptive pills can also be a box with pills or a dispenser with pills or any other type of reservoir suitable to hold pills.

10

“Sufficient” as used in the phrase “a reservoir containing monophasic oral contraceptive dosage units *sufficient* for at least any __ cycles of contraception” means that the reservoir has to contain sufficient dosage units, e.g. pills, to last for the specified period of contraception. For example, in a (m, m+4) regimen to be used for the two months August and September, the reservoir must contain 27+26 pills is 53 pills.

15
20

‘The pill’ as used herein means any oral monophasic contraceptive pill.

‘A pill’ as used herein means any discrete dosage unit such as a pill, a tablet, a dragée or a capsule.

25

A spray device as used herein means any spray device with sufficient active ingredient(s) for at least one cycle of contraception.

30

A dosage unit useful in the subject invention may comprise an estrogen, a progestogen or combinations thereof. It may optionally also contain other active ingredients such as anti-microbials, folic acid, vitamins etc.

Progestogen as used herein can be any suitable progestogen, such as desogestrel, etonogestrel, levonorgestrel, norgestimate, gestodene, norelgestromin, nomegestrol acetate, dienogest, drospirenone, or any other steroidal or non-steroidal compound
5 with progestogenic activity.

The estrogenic compound as used herein can be any suitable estrogen (or salt thereof or ester thereof), such as estradiol, estriol, mestranol and ethinyl-estradiol or any other steroidal or non-steroidal estrogen with estrogenic activity.
10

In a specific embodiment of the subject invention, the progestogen is desogestrel or etonogestrel. In another embodiment, the progestogen is nomegestrol acetate.

In one embodiment of the subject invention the estrogen is ethinyl estradiol. In
15 another embodiment, the estrogen is estradiol or an ester thereof or a salt thereof, such as estradiol hemihydrate.

In a specific embodiment, the progestogen is etonogestrel and the estrogen is ethinyl estradiol.
20

In another specific embodiment, the progestogen is nomegestrol acetate and the estrogen is estradiol or a salt thereof or an ester thereof.

In a specific embodiment, the progestogen is etonogestrel and the estrogen is estradiol
25 or a salt thereof or an ester thereof.

In another specific embodiment, the progestogen is nomegestrol acetate and the estrogen is ethinyl estradiol.

As used herein, both non-hormonal phase' and 'hormone-free phase' is a phase (or
30 period or interval) during a cycle in which no hormones are taken or administered.

The terms 'non-hormonal phase' or 'hormone-free phase' do not mean or imply that the hormones are not active within the female body.

5 As used herein, 'hormonal phase' is a phase (or period or interval) during a cycle in which hormones are taken/administered.

Thus, the subject invention provides a method of human female contraception which comprises:

- 10 (i) administering a monophasic oral contraceptive dosage unit once a day starting on numerical date 'm+4' of a month continuously until numerical date 'm' of the following month; and
- (ii) not administering the monophasic oral contraceptive dosage unit in the numerical dates between 'm' and 'm+4';

15 wherein 'm' is a numerical date of a month from 1-24 and wherein the method is repeatedly carried out for at least two cycles.

The subject invention further envisages a method of human female contraception which comprises:

- 20 (i) administering a monophasic oral contraceptive dosage unit once a day starting on numerical date 'y+5' of a month continuously until numerical date 'y' of the following month; and
- (ii) not administering the monophasic oral contraceptive dosage unit in the numerical dates between 'y' and 'y+5';

25 wherein 'y' is a numerical date of a month from 1-23 and wherein the method is repeatedly carried out for at least two cycles.

The subject invention also involves a method of human female contraception which comprises:

- 30 (i) administering a monophasic oral contraceptive dosage unit once a day starting on numerical date 'z+6' of a month continuously until numerical date 'z' of the following month; and

13

- (ii) not administering the monophasic oral contraceptive dosage unit in the numerical dates between 'z' and 'z+6

wherein 'z' is a numerical date of a month from 1-22 and wherein the method is repeatedly carried out for at least two cycles.

5

The subject invention additionally provides a method of human female contraception which comprises:

- (i) administering a monophasic oral contraceptive dosage unit once a day starting on numerical date 'p+7' of a month continuously until numerical date 'p' of the following month; and

10

- (ii) not administering the monophasic oral contraceptive dosage unit in the numerical dates between 'p' and 'p+7

wherein 'p' is a numerical date of a month from 1-21 and wherein the method is repeatedly carried out for at least two cycles.

15

The method of the subject invention can be used for any number of months starting with at least two months, i.e. for two, three, four, five, six, etc. months. In one embodiment, the method is used for at least two months. In a specific embodiment, the method is used for at least three months.

20

In the methods of contraception of the subject invention, the hormonal-phase between months is not constant. The non-hormonal phase on the other hand is constant between calendar months. In spite thereof, in all embodiments envisaged by the subject invention, ovarian suppression (necessary to achieve contraception) is maintained and in certain cases even improved.

25

Compliance is thus enabled by the fact that a woman can choose a particular numerical day of the month which she finds an easy number to remember. On this day, the last dosage unit of a cycle will always be administered. Contraceptive efficacy is maintained during the period of contraception independent of the fact that

30

14

the hormonal phase is not constant between months, whereas the non-hormonal phase is constant between months.

Thus, for example in an (m, m+4) regimen, a woman can choose 'm' to be any numerical date between 1-24, independent of which month.

For example, the first of the month is mostly an easy number to remember. In that example, in a (m, m+4) regimen, a woman chooses 'm' to be 1, i.e. the first of the month. Then, the first dosage unit of a cycle is started each 5th numerical date of the month ('m+4' numerical date of the month). For example, the 5th of January, the 5th of February, the 5th of March etc. etc. The last dosage unit of that cycle is then administered on each first numerical date of the following month, for example, the 1st of February, the 1st of March, the 1st of April, etc. etc. The woman now thus only has to remember the same two numerical dates each month, namely the 1st and the 5th independent of the month. Although not limiting the subject invention thereto, assuming that the first dosage unit of a cycle is started on the fifth numerical date of the month at the same time as the last dosage unit of the former cycle is administered on the first day of the month, the duration of the hormonal phase is:

- 24 days in February
- 25 days in February of a leap year
- 26 days in April, June, September, November
- 27 days in January, March, May, July, August, October, December

Within the same assumption, the duration of the hormone free phase is constant and lasts 4 days. If the time of the day of the administration of the last dosage unit of a cycle is not the same time of the day as the administration of the first dosage unit of the next cycle, then the hormone free phase can be longer up to a maximum of 5 days when e.g. the woman takes the last dosage unit at 00.01 hours on the first of the month and starts the first dosage unit of the next cycle at 23.59 hours on the fourth day of the month. Thus, in the subject example regimen, the hormone-free phase is between 4-5 days but not longer than 5 days.

For example, when looking at a complete (non-leap) year starting in January and assuming that the first dosage unit of a cycle is administered on the fifth numerical date of each month at the same time as the administration of the last dosage unit of the cycle on the first numerical date of the following month, then this (m, m+4) regimen each month has a hormone free-period of 4 days and hormone administration days as follows:

Jan	Feb	Mar	Apr	May	June	July	Aug	Sept	Oct	Nov	Dec
27	24	27	26	27	26	27	27	26	27	26	27

The concept is similar for the (y, y+5) and (z, z+6) and (p, p+7) regimens. Although not limiting the subject invention thereto, assuming that the first dosage unit of a cycle is administered at the same time as the administration of the last dosage unit of the cycle, then in an (y, y+5) regimen, the hormone free phase is at least 5 days but no longer than 6 days; in a (z,z+6) regimen, the hormone-free phase is at least 6 days but no longer than 7 days; and in a (p, p+7) regimen, the hormone-free phase is at least 7 days but no longer than 8 days.

A regimen of the subject invention has at least two advantages: First of all, compliance is enabled because it is much easier to remember, for a woman using a particular monophasic oral contraceptive, that on a particular day of any month she has to administer the last dosage unit and 4, 5, 6 or 7 days later (depending on the regimen she chooses), resulting also in a fixed numerical date of any month, she has to start the first dosage unit of the next cycle. Secondly, a regimen of the subject invention also maintains or improves the suppression of follicular development due to the longer in-situ period of the dosage form and the shorter hormone-free phase; in other words, a regimen of the subject invention maintains or in certain cases even improves ovarian suppression.

The subject invention also provides for a contraceptive kit for human female contraception which comprises a reservoir containing monophasic oral contraceptive

dosage units sufficient for at least any two cycles of contraception, one dosage unit to be administered each day starting on numerical date 'm+4' of a month and stopping on numerical date 'm' of the following month wherein 'm' is a numerical date of a month from 1-24.

5

The subject invention further envisages a contraceptive kit for human female contraception which comprises a reservoir containing monophasic oral contraceptive dosage units sufficient for at least any two cycles of contraception, one dosage unit to be administered each day starting on numerical date 'y+5' of a month and stopping on numerical date 'y' of the following month wherein 'y' is a numerical date of a month from 1-23.

10

The subject invention also involves a contraceptive kit for human female contraception which comprises a reservoir containing monophasic oral contraceptive dosage units sufficient for at least any two cycles of contraception, one dosage unit to be administered each day starting on numerical date 'z+6' of a month and stopping on numerical date 'z' of the following month wherein 'z' is a numerical date of a month from 1-22.

15

The subject invention also provides for a contraceptive kit for human female contraception which comprises a reservoir containing monophasic oral contraceptive dosage units sufficient for at least any two cycles of contraception, one dosage unit to be administered each day starting on numerical date 'p+7' of a month and stopping on numerical date 'p' of the following month wherein 'p' is a numerical date of a month from 1-21.

20

25

The subject invention provides for a reminder system for a dosage regimen for a reservoir containing daily monophasic oral contraceptive dosage units comprising choosing one particular numerical date of a month from 1-24, independent of the month, as the numerical date on which administration of a daily dosage unit is always stopped and always starting administration of a dosage unit again four days later.

30

17

5 The subject invention also provides for a reminder system for a dosage regimen for a reservoir containing daily monophasic oral contraceptive dosage units comprising choosing one particular numerical date of a month from 1-23, independent of the month, as the numerical date on which administration of a daily dosage unit is always stopped and always starting administration of a dosage unit again five days later.

10 The subject invention also envisages a reminder system for a dosage regimen for a reservoir containing daily monophasic oral contraceptive dosage units comprising choosing one particular numerical date of a month from 1-22, independent of the month, as the numerical date on which administration of a daily dosage unit is always stopped and always starting administration of a dosage unit again six days later.

15 The subject invention further involves a reminder system for a dosage regimen for a reservoir containing daily monophasic oral contraceptive dosage units comprising choosing one particular numerical date of a month from 1-21, independent of the month, as the numerical date on which administration of a daily dosage unit is always stopped and always starting administration of a dosage unit again seven days later.

20 The subject invention also encompasses a contraceptive regimen for dosage units of the subject invention wherein hormones are administered for a defined duration, characterized in that cycle duration varies such as to correspond with the number of the days of the month in which the cycle was started. The defined duration can be any number of months starting from at least two months, i.e. two, three, four, five,
25 six, etc. months. In one embodiment, the defined duration is two months. In a specific embodiment, the defined duration is three months.

30 The present invention is further described in the following examples which are not in any way intended to limit the scope of the invention as claimed.

EXAMPLE 1

pharmacodynamic trial: m, m+4 wherein n = 1

5 An open-label randomized, comparative pharmacodynamic trial is carried out during the months February, March and April with the commercially available contraceptive pill Marvelon® containing 150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol in a monthly regimen of the subject invention wherein the first pill of a cycle is taken each 5th of the month (m+4) and the last pill is taken the first (m) of the following month versus the standard 21/7 regimen. This trial is carried out in healthy female volunteers to assess the effects of the oral contraceptive pill in this monthly regimen on ovarian function (pharmacodynamics) versus the effects of the oral
10 contraceptive pill on ovarian function in the standard 21/7 regimen.

Forty (40) healthy premenopausal women between 18 and 40 years of age at the time of screening participate in the trial for three treatment cycles.

15 The women are divided into two groups trial arm A and trial arm B.

Trial arm A uses commercially available strips/blisters of Marvelon® (150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol) and following the standard regimen wherein the pill is taken for 21 days followed by a 7 day pill-free
20 period.

Trial arm B is provided with a bottle of 77 Marvelon® pills containing 150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol and uses this contraceptive pill in a regimen of the subject invention wherein the first pill is taken
25 each 5th day of the month and the last pill is taken each first day of the following month.

Three times a week serum estradiol (E2), Progesterone (P), LH and FSH is measured and a transvaginal ultrasound scanning is carried out. A physical and gynecological
30 examination is carried out at screening and at the end of treatment (or at premature discontinuation) and cervical cytology is checked at screening.

EXAMPLE 2

pharmacodynamic trial y, y+5 wherein y = 1

An open-label randomized, comparative pharmacodynamic trial is carried out essentially as described above in Example 1 in a regimen of the subject invention wherein the first pill of a cycle is taken each 6th of the month (y+5) and then stopped on the first (y) of the following month versus the standard 21/7 regimen. The bottle of pills provided to trial arm B contains 74 pills.

EXAMPLE 3

pharmacodynamic trial z, z+6 wherein z = 1

An open-label randomized, comparative pharmacodynamic trial is carried out essentially as described above in Example 1 in a regimen of the subject invention wherein the first pill of a cycle is taken on each 7th of the month (z+6) and the last pill of a cycle is taken on the first (z) of the following month versus the standard 21/7 regimen. The bottle of pills provided to trial arm B contains 71 pills.

EXAMPLE 4

pharmacodynamic trial p, p+7 wherein p = 1

An open-label randomized, comparative pharmacodynamic trial essentially as described above in Example 1 in a regimen of the subject invention wherein the first pill of a cycle is taken on each 8th of the month (p+7) and the last pill of a cycle on the first (p) of the following month versus the standard 21/7 regimen. The bottle of pills provided to trial arm B contains 68 pills.

EXAMPLE 5 – exploratory comparative trial

An open label, five-arm, randomized, group comparative, multicenter trial with different monthly regimens of the commercially available oral contraceptive pill Marvelon® containing 150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol is carried out versus the standard 21/7 regimen in healthy female volunteers. Contraceptive efficacy, vaginal bleeding characteristics, safety, compliance, and

acceptability of these different monthly regimens is assessed compared to the standard 21/7 regimen.

5 Five hundred (500) healthy premenopausal women between 18 and 40 years of age at the time of screening participate in the trial for one year, i.e. 13 treatment cycles for the standard 21/7 regimen or 12 months for the monthly regimens of the subject invention.

The women are divided into five (5) groups:

10 Trial arm A: women are provided with commercially available strips/blisters of Marvelon® (150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol) are used in a standard regimen: 21 days of pill use, followed by a 7 days pill-free period;

15 Trial arm B: women are provided with a bottle of 77 Marvelon® pills containing 150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol to be used in a monthly regimen of the subject invention wherein the first pill of a cycle is taken on the 5th of each month (m+4) and the last pill is taken on the first of the following month (m).

20 Trial arm C: women are provided with a bottle of 74 Marvelon pills containing 150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol to be used in a monthly regimen of the subject invention wherein first pill of a cycle is taken on the 6th of each month (y+5), last pill is taken on the first of the following month (y).

25 Trial arm D: women are provided with a bottle of 71 Marvelon pills containing 150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol to be used in a monthly regimen of the subject invention wherein the first pill of a cycle is taken on the 7th of each month (z+6) and the last pill is taken on the first of the following month (z).

30 Trial arm E: women are provided with a bottle of 68 Marvelon pills containing 150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol to be used in a monthly

21

regimen of the subject invention wherein the first pill of a cycle is taken on the 8th of each month (p+7) and the last pill is taken on the first of the following month (p).

5 Assessments occur at screening (within one month before starting treatment) and at 3, 6, 9 and 12 months or at premature discontinuation. At the screening visit, subjects provide medical and gynecological history and undergo a physical and gynecological examination, including cervical cytology. The physical and gynecological examinations are repeated at the last study visit. In addition, clinical safety laboratory test are performed at screening and at the end of treatment. At all study visits, blood
10 pressure and body weight are measured. A transvaginal ultrasound for assessment of endometrial thickness is performed at screening and repeated after one year. Endometrial biopsies are taken if the double layer endometrial thickness is 10 mm or more. Urinary pregnancy test is performed by the subjects before the start of study treatment, at each study visit and if a pregnancy is suspected during the trial. The
15 occurrence of adverse events and the use of concomitant medication is recorded throughout the trial. Vaginal bleeding patterns and compliance is recorded on diary cards.

EXAMPLE 6

20 **Safety and efficacy trial m, m+4, wherein m=1**

An open-label two-arm, randomized, group-comparative, multicenter trial is carried out to investigate contraceptive efficacy, vaginal bleeding characteristics, compliance, safety and acceptability with the same oral contraceptive pill as used in the examples
25 above in a regimen of the subject invention wherein the first pill of a cycle is taken on each 5th (m+4) of the month and the last pill is taken on the 1st (m) of the following month versus the standard 21/7 regimen.

30 Thousand three-hundred and thirty (1330) healthy premenopausal women between 18 and 40 years of age at the time of screening participate in the trial for one year, i.e. 13

treatment cycles for the standard 21/7 regimen or 12 months for the monthly regimen of the subject invention.

The women are divided into two (2) groups:

5 Trial arm A 330 women are provided with commercially available strips/blisters of Marvelon (150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol) to be used in a standard regimen of 21 days of pill use, followed by a 7 days pill-free period;

10 Trial arm B: 1000 women are provided with a bottle of 77 Marvelon® pills containing 150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol to be used in a monthly regimen of the subject invention wherein the first pill is taken on the 5th of each month (m+4) and the last pill is taken on the first of the following month (m);

15 Assessments occur at screening (within one month before starting treatment) and at 3, 6, 9 and 12 months or at premature discontinuation. At the screening visit, subjects provide medical and gynecological history and undergo a physical and gynecological examination, including cervical cytology. The physical and gynecological examinations and the cervical cytology is repeated at the last study visit. In addition, clinical safety laboratory test is performed at screening and at the end of treatment. At 20 all study visits, blood pressure and body weight is measured. Urinary pregnancy test is performed by the subjects before the start of study treatment, at each study visit and if a pregnancy is suspected during the trial. The occurrence of adverse events and the use of concomitant medication is recorded throughout the trial. Vaginal bleeding patterns and compliance are recorded on diary cards.

25 The investigated regimen is found to result in very high compliance in comparison to the standard 21/7 regimen.

EXAMPLE 7

30 **Safety and efficacy trial y, y+5 wherein y = 1**

An open-label two-arm, randomized, group-comparative, multicenter trial essentially as described in Example 6 is carried out to investigate contraceptive efficacy, vaginal bleeding characteristics, compliance, safety and acceptability with the same oral monophasic contraceptive pill as used in Examples 1-5 in a monthly regimen of the subject invention wherein the first pill is taken each 6th (y+5) of the month and stopped the 1st (y) of the following month versus the standard 21/7 regimen. Trial arm B is provided with a bottle of 74 Marvelon® pills containing 150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol.

The investigated regimen is found to result in very high compliance in comparison to the standard 21/7 regimen.

EXAMPLE 8

Safety and efficacy trial z, z+6 wherein z = 1

An open-label two-arm, randomized, group-comparative, multicenter trial essentially as described in Example 6 is carried out to investigate contraceptive efficacy, vaginal bleeding characteristics, compliance, safety and acceptability with the same oral monophasic contraceptive pill as used in Examples 1-5 in a monthly regimen of the subject invention wherein the first pill is taken each 7th (z+6) of the month and stopped the 1st (z) of the following month versus the standard 21/7 regimen. Trial arm B is provided with a bottle of 71 Marvelon® pills containing 150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol.

The investigated regimen is found to result in very high compliance in comparison to the standard 21/7 regimen.

EXAMPLE 9

Safety and efficacy trial p, p+7 wherein p = 1

An open-label two-arm, randomized, group-comparative, multicenter trial essentially as described in Example 6 is carried out to investigate contraceptive efficacy, vaginal bleeding characteristics, compliance, safety and acceptability with the same oral

24

WO 2006/138503

PCT/US2006/023382

monophasic contraceptive pill as used in Examples 1-5 in a monthly regimen of the subject invention wherein the first pill is taken each 7th (z+6) of the month and stopped the 1st (z) of the following month versus the standard 21/7 regimen. Trial arm B is provided with a bottle of 68 Marvelon® pills containing 150 micrograms desogestrel and 30 micrograms ethinyl estradiol.

The investigated regimen is found to result in very high compliance in comparison to the standard 21/7 regimen.

25

CLAIMS

1. A method of human female contraception which comprises:
 - 5 (i) administering a monophasic oral contraceptive dosage unit once a day starting on numerical date 'm+4' of a month continuously until numerical date 'm' of the following month; and
 - (ii) not administering the monophasic oral contraceptive dosage unit in the numerical dates between 'm' and 'm+4';10 wherein 'm' is a numerical date of a month from 1-24 and wherein the method is repeatedly carried out for at least two cycles.

2. A method of human female contraception which comprises:
 - 15 (i) administering a monophasic oral contraceptive dosage unit once a day starting on numerical date 'y+5' of a month continuously until numerical date '5' of the following month; and
 - (ii) not administering the monophasic oral contraceptive dosage unit in the numerical dates between 'y' and 'y+5';wherein 'y' is a numerical date of a month from 1-23 and wherein the method is20 repeatedly carried out for at least two cycles.

3. A method of human female contraception which comprises:
 - 25 (i) administering a monophasic oral contraceptive dosage unit once a day starting on numerical date 'z+6' of a month continuously until numerical date 'z' of the following month; and
 - (ii) not administering the monophasic oral contraceptive dosage unit in the numerical dates between 'z' and 'z+6'wherein 'z' is a numerical date of a month from 1-22 and wherein the method is30 repeatedly carried out for at least two cycles.

4. A method of human female contraception which comprises:
- (i) administering a monophasic oral contraceptive dosage unit once a day starting on numerical date 'p+7' of a month continuously until numerical date 'p' of the following month; and
 - 5 (ii) not administering the monophasic oral contraceptive dosage unit in the numerical dates between 'p' and 'p+7'
- wherein 'p' is a numerical date of a month from 1-21 and wherein the method is repeatedly carried out for at least two cycles.
- 10 5. A method according to claims 1-4 wherein the monophasic oral contraceptive dosage unit is a pill.
6. A method according to claims 1-4 wherein the monophasic oral contraceptive dosage unit is a puff from a spray device.
- 15 7. A method according to claims 1-4 wherein the dosage unit comprises an estrogen and a progestogen.
8. A method of claim 7 wherein the progestogen is desogestrel or etonogestrel and the estrogen is estradiol or a salt thereof or an ester thereof or the estrogen is ethinyl estradiol.
- 20 9. A method of claim 7 wherein the progestogen is nomegestrol acetate and the estrogen is estradiol or a salt thereof or an ester thereof or the estrogen is ethinyl estradiol.
- 25 10. A contraceptive kit for human female contraception which comprises a reservoir containing monophasic oral contraceptive dosage units sufficient for at least any two cycles of contraception, one dosage unit to be administered each day starting on numerical date 'm+4' of a month and stopping on numerical date 'm' of the following month wherein 'm' is a numerical date of a month from 1-24.
- 30

2A

- 5 11. A contraceptive kit for human female contraception which comprises a reservoir containing monophasic oral contraceptive dosage units sufficient for at least any two cycles of contraception, one dosage unit to be administered each day starting on numerical date 'y+5' of a month and stopping on numerical date 'y' of the following month wherein 'y' is a numerical date of a month from 1-23.
- 10 12. A contraceptive kit for human female contraception which comprises a reservoir containing monophasic oral contraceptive dosage units sufficient for at least any two cycles of contraception, one dosage unit to be administered each day starting on numerical date 'z+6' of a month and stopping on numerical date 'z' of the following month wherein 'z' is a numerical date of a month from 1-22.
- 15 13. A contraceptive kit for human female contraception which comprises a reservoir containing monophasic oral contraceptive dosage units sufficient for at least any two cycles of contraception, one dosage unit to be administered each day starting on numerical date 'p+7' of a month and stopping on numerical date 'p' of the following month wherein 'p' is a numerical date of a month from 1-21.
- 20 14. A kit according to claims 10-13 wherein the dosage unit is a pill.
15. A kit according to claims 10-13 wherein the dosage unit is a puff from a spray device.
- 25 16. A kit according to claims 10-13 wherein the dosage unit comprises an estrogen and a progestogen.
- 30 17. A kit of claim 16 wherein the progestogen is desogestrel or etonogestrel and the estrogen is estradiol or a salt thereof or an ester thereof or the estrogen is ethinyl estradiol.

- 18. A kit of claim 16 wherein the progestogen is norgestrol acetate and the estrogen is estradiol or a salt thereof or an ester thereof or the estrogen is ethinyl estradiol.
- 5 19. A reminder system for a dosage regimen for a reservoir containing daily monophasic oral contraceptive dosage units comprising choosing one particular numerical date of a month from 1-24, independent of the month, as the numerical date on which administration of a daily dosage unit is always stopped and starting administration of a dosage unit again four days later.
- 10 20. A reminder system for a dosage regimen for a reservoir containing daily monophasic oral contraceptive dosage units comprising choosing one particular numerical date of a month from 1-23, independent of the month, as the numerical date on which administration of a daily dosage unit is always stopped and starting administration of a dosage unit again five days later.
- 15 21. A reminder system for a dosage regimen for a reservoir containing daily monophasic oral contraceptive dosage units comprising choosing one particular numerical date of a month from 1-22, independent of the month, as the numerical date on which administration of a daily dosage unit is always stopped and starting administration of a dosage unit again six days later.
- 20 22. A reminder system for a dosage regimen for a reservoir containing daily monophasic oral contraceptive dosage units comprising choosing one particular numerical date of a month from 1-21, independent of the month, as the numerical date on which administration of a daily dosage unit is always stopped and starting administration of a dosage unit again seven days later.
- 25 23. A reminder system according to claims 19-22 wherein the dosage unit is a pill.
- 30 24. A reminder system according to claims 19-22 wherein the dosage unit is a puff from a spray device.

29

WO 2006/138503

PCT/US2006/023382

-
- 25. A contraceptive regimen wherein hormones are administered for a defined duration, characterized in that cycle duration varies such as to correspond with the number of the days of the month in which the cycle is started.

NUEVOS REGÍMENES PARA CONTRACEPTIVOS MONOFÁSICOS ORALES

La presente invención se relaciona principalmente con el campo de medicina reproductiva femenina, y en particular con la contracepción femenina humana. La
5 presente invención se relaciona con nuevos regímenes para la administración de unidades de dosis contraceptiva monofásica oral, por ejemplo, para lograr la contracepción o para tratar y/o evitar otras indicaciones dependientes del ciclo hormonal tales como la dismenorrea, menorragia, menstruación irregular, migraña menstrual y síndrome premenstrual (PMS).

10

Es una práctica estándar en el campo de los regímenes contraceptivos que la definición de la duración del ciclo esté ligada a un número fijo de días y semanas. Esta clase de regímenes evolucionó debido a la necesidad de semejar el ciclo menstrual en el desarrollo de los contraceptivos. Como resultado de esto, las
15 mujeres inician un nuevo ciclo de contracepción en un día fijo de la semana, por ejemplo, un Domingo, un Lunes etc. Otro resultado de esto es que se pueden producir paquetes para paciente con contenido y forma idéntica (tales como las tiras contraceptivas orales con 21 o 28 píldoras) lo cual a su vez asegura métodos de producción económica y ayudan al usuario a adquirir los hábitos necesarios
20 para la auto-administración consistente de las tabletas para contracepción.

Las píldoras o tabletas contraceptivas monofásicas orales son bien conocidas en la técnica. Ejemplos de contraceptivos orales monofásicos comercialmente disponibles son el Marvelon®, Mercilon®, Microgynon®, Yasmin®, Alesse®,
25 Minovral®, Ovral®, Cyclen®, Minestrin®, Estrin®, Ortho 1/35®, Ortho 0.5/35®, Brevicon 1/35®, Brevicon 0.5/35®, Micronor®, Demulin®, Select®, Loestrin®, Yaz®, etc. La mayoría de las píldoras contraceptivas orales monofásicas

contienen tanto un progestógeno como un estrógeno y algunas contienen un progestógeno solamente.

El régimen más común para los contraceptivos monofásicos orales es aquel en el que una mujer toma la píldora durante 21 días, luego detiene la toma de la píldora durante 7 días (o toma 7 píldoras de placebo) y luego reinicia tomando la píldora de nuevo durante 21 días, etc. Estos momentos (detener la píldora y reiniciar la píldora) que tienen que ser recordados caen en diferentes fechas cada vez. Por ejemplo, si una mujer detuvo la toma de la píldora en enero 1, entonces ella tiene que reiniciar la píldora en enero 8 y detenerla de nuevo en enero 29. La píldora tendrá entonces que ser reiniciada en febrero 5 y removida de nuevo en febrero 26, etc., etc. Es claro que es difícil mantenerle la pista a estas fechas. Como resultado de esto algunas mujeres olvidan iniciar la toma de la píldora después de los siete días de descanso de una manera precisa dando como resultado embarazos no deseados.

La invención objeto suministra ahora nuevos regímenes para contraceptivos monofásicos orales (y para la administración de contraceptivos monofásicos orales para tratar y/o prevenir otras indicaciones dependientes del ciclo hormonal), que da como resultado un cumplimiento mejorado aunque manteniendo la eficacia contraceptiva. Este cumplimiento mejorado se posibilita así por la combinación funcional de por lo menos dos reservorios (que contienen unidades de dosis contraceptivas orales monofásicas suficientes para cualquiera por lo menos dos ciclos) durante por lo menos dos ciclos. El cumplimiento inicia con la administración de la primera unidad de dosis del segundo reservorio. Sin ningún por lo menos segundo reservorio (que contienen las unidades de dosis contraceptiva oral monofásicas) uno no tendría que revisar el cumplimiento. Por lo

tanto para obtener el efecto de cumplimiento mejorado, la combinación funcional del uso de por lo menos dos reservorios es un prerrequisito.

Los nuevos regímenes de la presente invención resultan además en que la mujer
5 tendrá solamente 12 períodos al año opuesto a los trece regímenes estándar 21/7.

Los regímenes de píldora monofásica oral no imponen las restricciones de suministro para un ciclo de duración fija. La presente invención explota ahora esta nueva facilidad al suministrar regímenes que no están restringidos por ciclos
10 idénticos de duración fija sino que posibilitan la duración de ciclo flexible. La invención objeto tiene la ventaja importante de ayudar al usuario a adquirir el hábito, en razón a que el inicio y la detención del régimen de la invención objeto se posibilita en días numéricos fijos del mes. Así, la invención suministra un régimen
15 contraceptivo con ciclos de administración hormonal de duraciones de ciclo definido, de tal forma que las duraciones de ciclo varían con el fin de corresponder con el número de días del mes calendario en el cual inicia el ciclo.

Tanto "mes" como "mes calendario" como se utiliza aquí significan un mes, es decir, Enero, Febrero, Marzo, Abril, Mayo, Junio, Julio, Agosto, Septiembre,
20 Octubre, Noviembre, o Diciembre.

Una "fecha numérica" como se utiliza aquí es cualquier fecha existente de un mes. Por ejemplo, Enero tienen 31 fechas numéricas, Enero 1, Enero 2, Enero 3, etc., etc. Febrero tiene 28 o 29 fechas numéricas; Marzo tiene 31 fechas numéricas;
25 Abril tiene 30 fechas numéricas, etc.

"Ciclo" o "ciclo de contracepción" como se utiliza en la invención objeto es la duración del número de días del mes en el cual se inicia el ciclo. Durante un ciclo existe una fase de toma de hormona y una fase libre de hormona. Por ejemplo, un ciclo que se inicia en Enero es de 31 días; un ciclo que se inicia en Febrero es de 28 o 29 días dependiendo de si es un año bisiesto o no; un ciclo que se inicia en 5 Marzo es de 31 días; un ciclo que se inicia en Abril es de 30 días, etc., etc. Además, un ciclo de la invención objeto es un ciclo parcial de eventos en donde los niveles de hormona en una mujer se incrementan y disminuyen debido al uso del contraceptivo monofásico oral. Con el fin de completar el ciclo de eventos en 10 donde los niveles de hormona se incrementan, disminuyen, se incrementan de nuevo y disminuyen de nuevo, una mujer debe completar por lo menos dos ciclos para la contracepción monofásica.

"Una unidad de dosis" como se utiliza aquí es una píldora o un disparo 15 (proveniente de un dispositivo de pulverizado).

"Iniciar" como se utiliza aquí significa administrar o pulverizar o cualquier otra forma de administración contraceptiva o farmacéutica. Por ejemplo, las píldoras se administran y los aerosoles se pulverizan. 20

"Detener" como se utiliza aquí significa "no administrarse". Por ejemplo, las píldoras y los pulverizados se detienen, es decir, no se administran.

"Un reservorio" como se utiliza aquí significa un reservorio adecuado para 25 mantener un contraceptivo oral tal como, pero no limitado a, una botella de píldoras contraceptivas orales monofásicas, un dispositivo de pulverizado que

comprende un pulverizado contraceptivo (oral o transdérmico), una caja que contiene píldoras, o un dispensador que contiene píldoras.

Como se utiliza aquí una botella que contiene píldoras monofásicas contraceptivas
5 significa justo eso: una botella con píldoras. En la invención objeto ya no es necesario suministrarle a las pacientes tiras estándar de 21 o 28 píldoras contraceptivas sino por el contrario solo una botella con cualquier número de píldoras. Esto hace la necesidad de producir las vejigas y tiras de productos contraceptivos orales monofásicos obsoleta. Una botella de píldoras
10 contraceptivas orales monofásicas también puede ser una caja con píldoras o un dispensador con píldoras o cualquier otro tipo de reservorio adecuado para mantener las píldoras.

“Suficiente” como se utiliza en la frase “un reservorio que contiene unidades de
15 dosis contraceptivas orales monofásicas *suficientes* durante por lo menos cualquiera ___ ciclos de la contracepción” significa que el reservorio tiene que contener unidades de dosis suficientes, por ejemplo, píldoras, para durar durante el período especificado de la contracepción. Por ejemplo, en un régimen (m, m+4) a ser utilizado durante los dos meses Agosto y Septiembre, el reservorio debe
20 contener 27+26 píldoras es 53 píldoras.

“La píldora” como se utiliza aquí significa cualquier píldora contraceptiva monofásica oral.

25 “Una píldora” como se utiliza aquí significa cualquier unidad de dosis discreta tal como una píldora, una tableta, una grajea o una cápsula.

Un dispositivo de pulverizado como se utiliza aquí significa cualquier dispositivo de pulverizado con suficiente ingrediente(s) activo durante por lo menos un ciclo de contracepción.

- 5 Una unidad de dosis útil en la invención objeto puede comprender un estrógeno, un progestógeno o combinaciones de éstos. Éste también puede opcionalmente contener otros ingredientes activos tales como anti-microbianos, ácido fólico, vitaminas, etc.
- 10 El progestógeno como se utiliza aquí puede ser cualquier progestógeno adecuado, tal como desogestrel, etonogestrel, levonorgestrel, norgestimato, gestodene, norelgestromin, nomegestrol, acetato, dienogest, drospirenona, o cualquier otro compuesto esteroide o no esteroide con actividad progestogénica.
- 15 El compuesto estrogénico como se utiliza aquí puede ser cualquier estrógeno adecuado (o sal de éste o éster de éste), tal como estradiol, estriol, mestranol y etinil-estradiol o cualquier otro estrógeno esteroide o no esteroide con actividad estrogénica.
- 20 En una modalidad específica de la invención objeto, el progestógeno es desogestrel o etonogestrel. En otra modalidad, el progestógeno es acetato de nomegestrol.

- En una modalidad de la invención objeto el estrógeno es etinil estradiol. En otra
- 25 modalidad, el estrógeno es estradiol o un éster de éste o una sal de éste, tal como hemihidrato de estradiol.

En una modalidad específica, el progestógeno es etonogestrel y el estrógeno es etinil estradiol.

En otra modalidad específica, el progestógeno es acetato de nomegestrol y el
5 estrógeno es estradiol o una sal de éste o un éster de éste.

En una modalidad específica, el progestógeno es etonogestrel y el estrógeno es estradiol o una sal de éste o un éster de éste.

10 En otra modalidad específica, el progestógeno es nomegestrol acetato y el estrógeno es etinil estradiol.

Como se utiliza aquí, tanto "fase no hormonal" como "fase libre de hormona" es una fase (o período o intervalo) durante un ciclo en el cual ninguna hormona se
15 toma o se administra.

Los términos "fase no hormonal" o "fase libre de hormona" no significan o implican que las hormonas no estén activas dentro del cuerpo femenino.

20 Como se utiliza aquí, "fase hormonal" es una fase (o período o intervalo) durante un ciclo en el cual las hormonas son tomadas/administradas.

Así, la invención objeto suministra un método de contracepción femenina humana que comprende:

- (i) administrar una unidad de dosis contraceptiva oral monofásica una vez al día iniciando en la fecha numérica "m+4" de un mes continuamente hasta la fecha numérica "m" del siguiente mes; y
- (ii) no administrar la unidad de dosis contraceptiva oral monofásica en
5 las fechas numéricas entre "m" y "m+4";

en donde "m" es una fecha numérica de un mes de 1-24 y en donde el método se lleva a cabo repetidamente durante por lo menos dos ciclos.

La invención objeto prevé además un método de contracepción femenina humana
10 que comprende:

- (i) administrar una unidad de dosis contraceptiva oral monofásica una vez al día iniciando en la fecha numérica "y+5" de un mes continuamente hasta la fecha numérica "y" del siguiente mes; y
- 15 (ii) no administrar la unidad de dosis contraceptiva oral monofásica en las fechas numéricas entre "y" y "y+5";

en donde "y" es una fecha numérica de un mes desde 1-23 y en donde el método se lleva a cabo repetidamente durante por lo menos dos ciclos.

20 La invención objeto también involucra un método de contracepción femenina humana que comprende:

- (i) administrar una unidad de dosis contraceptiva oral monofásica una vez al día iniciando en la fecha numérica "z+6" de un mes
25 continuamente hasta la fecha numérica "z" del siguiente mes; y
- (ii) no administrar la unidad de dosis contraceptiva oral monofásica en las fechas numéricas entre "z" y "z+6";

en donde "z" es una fecha numérica de un mes de 1-22 y en donde el método se lleva a cabo repetidamente durante por lo menos dos ciclos.

La invención objeto adicionalmente suministra un método de contracepción
5 femenina humana que comprende:

- (i) administrar una unidad de dosis contraceptiva oral monofásica una vez al día iniciando en la fecha numérica "p+7" de un mes continuamente hasta la fecha numérica "p" del siguiente mes; y
- 10 (ii) no administrar la unidad de dosis contraceptiva oral monofásica en las fechas numéricas entre "p" y "p+7";

en donde "p" es una fecha numérica de un mes de 1-21 y en donde el método se lleva a cabo repetidamente durante por lo menos dos ciclos.

15 El método de la invención objeto se puede utilizar para cualquier número de meses iniciando con por lo menos dos meses, es decir, durante dos, tres, cuatro, cinco, seis, etc. meses. En una modalidad, el método se utiliza durante por lo menos dos meses. En una modalidad específica, el método se utiliza durante por lo menos tres meses.

20

En los métodos de contracepción de la invención objeto, la fase hormonal entre los meses no es constante. La fase no hormonal de otra parte es constante entre los meses calendario. A pesar de esto, en todas las modalidades previstas por la invención objeto, la supresión de los ovarios (necesaria para lograr la
25 contracepción) se mantiene y en ciertos casos aún se mejora.

El cumplimiento es así posibilitado por el hecho de que una mujer puede escoger un día numérico particular del mes que ella encuentre que es un número fácil de recordar. En este día, se administrará siempre la última unidad de dosis de un ciclo. La eficacia contraceptiva se mantiene durante el período de contracepción
5 independiente del hecho de que la fase hormonal no sea constante entre meses, mientras que la fase no hormonal sea constante entre meses.

Así, por ejemplo en un régimen (m, m+4), una mujer puede escoger "m" para ser cualquier fecha numérica entre 1-24, independiente de cual mes.

10

Por ejemplo, el primero del mes es un número más fácil de recordar. En ese ejemplo, en un régimen (m, m+4), una mujer escoge "m" para ser 1, es decir, el primero del mes. Luego, la primera unidad de dosis de un ciclo se inicia cada 5^{to} día numérico del mes (fecha numérica "m+4" del mes). Por ejemplo, el 5^{to} de
15 Enero, el 5^{to} de Febrero, el 5^{to} de Marzo, etc., etc. La última unidad de dosis de ese ciclo es luego administrada en cada primera fecha numérica del siguiente mes, por ejemplo, el 1^{ro} de Febrero, el 1^{ro} de Marzo, el 1^{ro} de Abril, etc. etc. La mujer ahora así tiene que recordar solamente las dos fechas numéricas cada mes, a saber el 1^{ro} y el 5^{to} independiente del mes. Aunque no limitando la invención
20 objeto a esto, asumiendo que la primera unidad de dosis de un ciclo se inicia en la quinta fecha numérica del mes al mismo tiempo que la última unidad de dosis del ciclo anterior se administra en el primer día del mes, la duración de la fase hormonal es:

- 25
- 24 días en Febrero
 - 25 días en Febrero para un año bisiesto
 - 26 días en Abril, Junio, Septiembre, Noviembre

- 27 días en Enero, Marzo, Mayo, Julio, Agosto, Octubre, Diciembre

Dentro de esta misma presunción, la duración de la fase libre de hormona es constante y dura 4 días. Si el tiempo del día de la administración de la última unidad de dosis de un ciclo no es el mismo tiempo del día de la administración de la primera unidad de dosis del siguiente ciclo, entonces la fase libre de hormona puede ser mayor de un máximo de 5 días cuando, por ejemplo, la mujer toma la última unidad de dosis a las 00.01 horas del primero del mes e inicia la primera unidad de dosis del siguiente ciclo a las 23.59 horas del cuarto día del mes. Así, en el régimen objeto de ejemplo, la fase libre de hormona está entre 4-5 días pero no más de 5 días.

Por ejemplo, cuando se mira un año completo (no bisiesto) que inicia en enero y asumiendo que la primera unidad de dosis de un ciclo se administra en la quinta fecha numérica de cada mes al mismo tiempo que la administración de la última unidad de dosis del ciclo en la primera fecha numérica del siguiente mes, entonces este régimen (m, m+4) cada mes tiene un período libre de hormona de 4 días y los días de administración de hormona como siguen:

Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
27	24	27	26	27	26	27	27	26	27	26	27

El concepto es similar para los regímenes (y, y+5) y (z, z+6) y (p, p+7). Aunque no limitando la invención objeto a esto, asumiendo que la primera unidad de dosis de un ciclo se administra al mismo tiempo que la administración de la última unidad de dosis del ciclo, entonces en un régimen (y, y+5), la fase libre de hormona es de por lo menos 5 días pero no más de 6 días; en un régimen (z, z+6), la fase libre de

hormona es de por lo menos 6 días pero no más de 7 días; y en un régimen (p, p+7), la fase libre de hormona es de por lo menos 7 días pero no más de 8 días.

Un régimen de la invención objeto tiene por lo menos dos ventajas: Primero que todo, se posibilita el cumplimiento porque es mucho más fácil de recordar, para

- 5 una mujer utilizar un contraceptivo oral monofásico particular, que en un día particular de cualquier mes ella tenga que administrar la última unidad de dosis y 4, 5, 6 o 7 días más tarde (dependiendo del régimen que ella escoja), dando como resultado también en una fecha numérica fija de cualquier mes, ella tiene que iniciar la primera unidad de dosis del siguiente ciclo. Segundo, un régimen de la
- 10 invención objeto también mantiene o mejora la supresión del desarrollo folicular debido al período in situ mayor de la forma de dosis de la fase libre de hormona más corta; en otras palabras, un régimen de la invención objeto mantiene o en ciertos casos aún mejora la supresión ovariana.

- 15 La invención objeto también suministra un kit contraceptivo para contracepción femenina humana que comprende un reservorio que contiene unidades de dosis contraceptivas orales monofásicas suficientes durante por lo menos cualquiera de dos ciclos de contracepción, una unidad de dosis para ser administrada cada día iniciando en la fecha numérica "m+4" de un mes y detenerlo en la fecha numérica
- 20 "m" del siguiente mes en donde "m" es una fecha numérica de un mes de 1-24.

- La invención objeto además prevé un kit contraceptivo para la contracepción femenina humana que comprende un reservorio que contiene unidades de dosis contraceptivas orales monofásicas suficientes durante por lo menos cualquiera de
- 25 dos ciclos de contracepción, una unidad de dosis para ser administrada cada día iniciando en la fecha numérica "y+5" de un mes y detenerlo en la fecha numérica "y" del siguiente mes en donde "y" es una fecha numérica de un mes de 1-23.

La invención objeto también involucra un kit contraceptivo para contracepción femenina humana que comprende un reservorio que contiene unidades de dosis contraceptivas orales monofásicas suficientes durante por lo menos cualquiera de
5 dos ciclos de contracepción, una unidad de dosis para ser administrada cada día iniciando en la fecha numérica "z+6" de un mes y detenerlo en la fecha numérica "z" del siguiente mes en donde "z" es una fecha numérica de un mes de 1-22.

La invención objeto también suministra un kit contraceptivo para contracepción
10 femenina humana que comprende un reservorio que contiene unidades de dosis contraceptivas orales monofásicas suficientes durante por lo menos cualquiera de dos ciclos de contracepción, una unidad de dosis para ser administrada cada día iniciando en la fecha numérica "p+7" de un mes y deteniéndola en la fecha numérica "p" del siguiente mes en donde "p" es una fecha numérica de un mes de
15 1-21.

La invención objeto suministra para el resto del sistema para un régimen de dosis para un reservorio que contiene unidades de dosis contraceptivas orales monofásicas diarias que comprenden escoger una fecha numérica particular de un
20 mes de 1-24, independiente del mes, como la fecha numérica en la cual la administración de una unidad de dosis diaria siempre se detiene y siempre se inicia la administración de una unidad de dosis de nuevo cuatro días más tarde.

La invención objeto también suministra para el resto del sistema para un régimen
25 de dosificación para un reservorio que contiene unidades de dosificación contraceptivas orales monofásicas diarias que comprenden escoger una fecha numérica particular de un mes de 1-23, independiente del mes, como la fecha

numérica en la cual la administración de una unidad de dosis diaria siempre se detiene y siempre se inicia la administración de una unidad de dosis de nuevo cinco días más tarde.

- 5 La invención objeto también prevé un sistema de recordatorio para un régimen de dosificación para un reservorio que contiene unidades de dosis contraceptivas orales monofásicas diarias que comprenden escoger una fecha numérica particular de un mes de 1-22, independiente del mes, como la fecha numérica en la cual la administración de una unidad de dosis diaria siempre se detiene y
- 10 siempre se inicia la administración de una unidad de dosis de nuevo seis días más tarde.

- La invención objeto involucra además un sistema de recordatorio para un régimen de dosificación para un reservorio que contiene unidades de dosificación
- 15 contraceptivas orales monofásicas diarias que comprenden escoger una fecha numérica particular de un mes de 1-21, independiente del mes, como la fecha numérica en la cual la administración de una unidad de dosis diaria siempre se detiene y siempre se inicia la administración de una unidad de dosis de nuevo siete días más tarde.

20

- La invención objeto también comprende un régimen contraceptivo para unidades de dosis de la invención objeto en donde las hormonas se administran para una duración definida, caracterizada porque el ciclo de duración varía tal como para corresponder con el número de días del mes en el cual se inicia el ciclo. La
- 25 duración definida puede ser cualquier número de meses iniciando desde por lo menos dos meses, es decir, dos, tres, cuatro, cinco, seis, etc. meses. En una

modalidad, la duración definida es de dos meses. En una modalidad específica, la duración definida es de tres meses.

La presente invención se describe además en los siguientes ejemplos que no pretenden de ninguna manera limitar el alcance de la invención tal como se reivindica.

EJEMPLO 1

Ensayo farmacodinámico: $m, m+4$, en donde $n = 1$

10

Un ensayo farmacodinámico comparativo, aleatorizado de etiqueta abierta, se lleva a cabo durante los meses de Febrero, Marzo y Abril con la píldora contraceptiva comercialmente disponible Marvelon® que contiene 150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinil estradiol en un régimen mensual de la invención objeto en donde la primera píldora de un ciclo se toma cada 5^{to} del mes ($m+4$) y la última píldora se toma en el primero (m) del siguiente mes versus el régimen estándar 21/7. Este ensayo se lleva acabo en voluntarios femeninos saludables para evaluar los efectos de la píldora contraceptiva oral en este régimen mensual sobre la función ovariana (farmacodinámica) versus los efectos de la píldora contraceptiva oral sobre la función ovariana en el régimen estándar 21/7.

20

Cuarenta (40) mujeres premenopáusicas saludables entre 18 y 40 años de edad al momento de la selección participan en el ensayo durante los tres ciclos de tratamiento.

25

45

Las mujeres se dividieron en dos grupos el brazo de ensayo A y el brazo de ensayo B.

El brazo de ensayo A utiliza tiras/vejigas comercialmente disponibles de
5 Marvelon® (150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinil estradiol)
y luego del régimen estándar en donde la píldora se toma durante 21 días
seguidos por un período libre de píldora de 7 días.

El brazo de ensayo B se suministra con una botella de 77 píldoras Marvelon® que
10 contiene 150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinil estradiol y
utiliza esta píldora contraceptiva en un régimen de la invención objeto en donde la
primera píldora se toma cada 5^{to} día del mes y la última píldora se toma cada
primer día del siguiente mes.

15 Tres veces a la semana el estradiol del suero (E2), la Progesterona (P), el LH y
FSH se miden y se lleva a cabo una exploración ultrasónica transvaginal. Se lleva
a cabo un examen físico y ginecológico en la selección y al final del tratamiento (o
en la discontinuación prematura) y se revisa la citología cervical en la selección.

20 EJEMPLO 2

Ensayo farmacodinámico y, y+5 en donde y = 1

Un ensayo farmacodinámico comparativo, aleatorizado de etiqueta abierta, se
25 lleva acabo esencialmente como se describió anteriormente en el Ejemplo 1 en un
régimen de la invención objeto en donde la primera píldora de un ciclo se toma
cada 6^{to} del mes (y+5) y luego detenida en el primero (y) del siguiente mes versus

el régimen estándar 21/7. La botella de píldoras suministrada al brazo de ensayo B contiene 74 píldoras.

EJEMPLO 3

5

Ensayo farmacodinámico $z, z+6$ en donde $z = 1$

Un ensayo farmacodinámico comparativo, aleatorizado de etiqueta abierta, se lleva a cabo esencialmente como se describió anteriormente en el Ejemplo 1 en un régimen de la invención objeto en donde la primera píldora de un ciclo se toma cada 7^o del mes ($z+6$) y la última píldora del ciclo se toma en el primero (z) del siguiente mes versus el régimen estándar 21/7. La botella de píldoras suministrada para el brazo de ensayo B contiene 71 píldoras.

EJEMPLO 4

Ensayo farmacodinámico $p, p+7$ en donde $p = 1$

Un ensayo farmacodinámico comparativo, aleatorizado de etiqueta abierta, esencialmente como se describió anteriormente en el Ejemplo 1 en un régimen de la invención objeto en donde la primera píldora de un ciclo se toma cada 8^o del mes ($p+7$) y la última píldora del ciclo en el primero (p) del siguiente mes versus el régimen estándar 21/7. La botella de píldoras suministrada para el brazo de ensayo B contiene 68 píldoras.

25

EJEMPLO 5 - Ensayo comparativo exploratorio

47

Un ensayo multicentro, comparativo de grupo, aleatorizado, de cinco brazos de etiqueta abierta, con regímenes mensuales diferentes de píldoras contraceptivas orales comercialmente disponibles Marvelon® que contienen 150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinil estradiol se lleva a cabo versus el régimen estándar 21/7 en voluntarios femeninos saludables. La eficacia contraceptiva, las características de sangrado vaginal, la seguridad, el cumplimiento, y la aceptabilidad de estos diferentes regímenes mensuales se evalúa comparando con el régimen estándar 21/7.

Quinientos (500) mujeres premenopáusicas saludables entre 18 y 40 años de edad al momento de la selección participan en el ensayo durante un año, es decir, 13 ciclos de tratamiento para el régimen estándar 21/7 o 12 meses para los regímenes mensuales de la invención objeto.

Las mujeres se dividen en grupos de cinco (5):

Brazo de ensayo A: a las mujeres se les suministra tiras/vejigas comercialmente disponibles de Marvelon® (150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinil estradiol) se utilizan en un régimen estándar: 21 días de uso de píldora, seguido por un período libre de 7 días de píldora;

Brazo de ensayo B: a las mujeres se les suministra una botella de 77 píldoras Marvelon® que contiene 150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinil estradiol para ser utilizadas en un régimen mensual de la invención objeto en donde la primera píldora de un ciclo se toma en el 5^{to} de cada mes (m+4) y la última píldora se toma en el primero del siguiente mes (m).

Brazo de ensayo C: a las mujeres se les suministra una botella de 74 píldoras Marvelon® que contiene 150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinil estradiol para ser utilizadas en un régimen mensual de la invención objeto en donde la primera píldora de un ciclo se toma en el 6^{to} día de cada mes (y+5) y la
5 última píldora se toma en el primero del siguiente mes (y).

Brazo de ensayo D: a las mujeres se les suministra una botella de 71 píldoras Marvelon® que contiene 150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinil estradiol para ser utilizadas en un régimen mensual de la invención objeto en
10 donde la primera píldora de un ciclo se toma en el 7^o de cada mes (z+6) y la última píldora se toma en el primero del siguiente mes (z).

Brazo de ensayo E: a las mujeres se les suministra una botella de 68 píldoras Marvelon® que contiene 150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de
15 etinil estradiol a ser utilizadas en un régimen mensual de la invención objeto en donde la primera píldora de un ciclo se toma en el 8^o de cada mes (p+7) y la última píldora se toma en el primero del siguiente mes (p).

Las evaluaciones ocurren a la selección (dentro de un mes antes de iniciar el
20 tratamiento) y a los 3, 6, 9 y 12 meses o a la discontinuación prematura. En la visita de selección, los sujetos suministran la historia médica y ginecológica y tienen un examen físico y ginecológico, incluyendo citología cervical. Los exámenes físico y ginecológico se repiten al final de la visita de estudio. Además, pruebas de laboratorio de seguridad clínicas se desarrollan al momento de la
25 selección y al final del tratamiento. En todas las visitas de estudio, se mide la presión sanguínea y el peso del cuerpo. Un ultrasonido transvaginal para la evaluación del grosor del endometrio se desarrolla en la selección y se repite

después de un año. Las biopsias endometriales se toman si el grosor de la doble capa del endometrio es de 10 mm o más. Se desarrolla la prueba de embarazo urinario por los sujetos antes de iniciar el tratamiento de estudio, en cada visita de estudio y si el embarazo se sospecha durante el ensayo. La ocurrencia de eventos adversos y el uso de medicación concomitante se registran durante el ensayo. Los patrones de sangrado vaginal y el cumplimiento se registran en tarjetas diarias.

EJEMPLO 6

10 Ensayo de seguridad y eficacia m, m+4, en donde m = 1

Un ensayo multicentro de grupo comparativo aleatorizado de dos brazos de etiqueta abierta, se lleva a cabo para investigar la eficacia contraceptiva, las características de sangrado vaginal, el cumplimiento, la seguridad y la aceptabilidad con las mismas píldoras contraceptivas orales como se utilizaron en los ejemplos anteriores en un régimen de la invención objeto en donde la primera píldora de un ciclo se toma cada 5^{to} del mes (m+4) y la última píldora se toma en el 1^o (m) del siguiente mes versus el régimen estándar 21/7.

20 Mil trescientos treinta (1330) mujeres premenopáusicas saludables entre 18 y 40 años de edad al momento de la selección participan en el ensayo durante un año, es decir, 13 ciclos de tratamiento para el régimen estándar 21/7 o 12 meses para el régimen mensual de la invención objeto.

25 Las mujeres se dividen en dos grupos (2):

Brazo de ensayo A: a 330 mujeres se les suministra tiras/vejigas comercialmente disponibles de Marvelon (150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinil estradiol) para ser utilizados en un régimen estándar de 21 días de uso de píldora, seguido por un período libre de píldora de 7 días;

5

Brazo de ensayo B: se les suministra a 1000 mujeres una botella de 77 píldoras Marvelon® que contienen 150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinil estradiol para ser utilizadas en un régimen mensual de la invención objeto en donde la primera píldora se toma en el 5^{to} de cada mes (m+4) y la última píldora se toma en el primero del siguiente mes (m);

10

Las evaluaciones ocurren en la selección (dentro del mes antes de iniciar el tratamiento) y a los 3, 6, 9 y 12 meses o a la discontinuación prematura. En la visita de selección, los sujetos suministran la historia médica y ginecológica y tienen un examen físico y ginecológico, incluyendo citología cervical. Los exámenes físico y ginecológico y la citología cervical se repiten al final de la visita de estudio. Además, los ensayos de laboratorio de seguridad clínica se desarrollan al momento de la selección y al final del tratamiento. En todas las visitas de estudio, se mide la presión sanguínea y el peso del cuerpo. La prueba de embarazo urinario se desarrolla por los sujetos antes de iniciar el tratamiento de estudio, en cada visita de estudio y si se sospecha un embarazo durante la prueba. La ocurrencia de eventos adversos y el uso de medicación concomitante se registran durante del ensayo. Los patrones de sangrado vaginal y el cumplimiento se registran en tarjetas diarias.

15

20

25

El régimen investigado se encuentra que resulta en un muy alto cumplimiento en comparación con el régimen estándar 21/7.

EJEMPLO 7**Ensayo de seguridad y eficacia y, y+5, en donde y = 1**

- 5 Un ensayo multicentro, de grupo comparativo, aleatorizado, de dos brazos de etiqueta abierta, esencialmente como se describe en el Ejemplo 6 se lleva a cabo para investigar la eficacia contraceptiva, las características de sangrado vaginal, el cumplimiento, la seguridad y la aceptabilidad con la misma píldora contraceptiva monofásica oral como se utilizó en los ejemplos 1-5 en un régimen mensual de la
- 10 invención objeto en donde la primera píldora se toma cada 6^{to} (y+5) del mes y detenida el 1^o (y) del siguiente mes versus el régimen estándar 21/7. El brazo de ensayo B se suministra con una botella de 74 píldoras Marvelon® que contienen 150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinil estradiol.
- 15 El régimen investigado se encuentra que resulta en un muy alto cumplimiento en comparación con el régimen estándar 21/7.

EJEMPLO 8

- 20 **Ensayo de seguridad y eficacia z, z+6, en donde z = 1**

- Un ensayo multicentro, de grupo comparativo, aleatorizado, de dos brazos de etiqueta abierta, esencialmente como se describe en el Ejemplo 6 se lleva a cabo para investigar la eficacia contraceptiva, las características de sangrado vaginal, el
- 25 cumplimiento, la seguridad y la aceptabilidad con la misma píldora contraceptiva monofásica oral como se utilizó en los ejemplos 1-5 en un régimen mensual de la invención objeto en donde la primera píldora se toma cada 7^o (z+6) del mes y



detenida el 1^{ro} (z) del siguiente mes versus el régimen estándar 21/7. El brazo de ensayo B se suministra con una botella de 71 píldoras Marvelon® que contienen 150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinil estradiol.

- 5 El régimen investigado se encuentra que resulta en un muy alto cumplimiento en comparación con el régimen estándar 21/7.

EJEMPLO 9

10 **Ensayo de seguridad y eficacia p, p+7, en donde p = 1**

Un ensayo multicentro, de grupo comparativo, aleatorizado, de dos brazos de etiqueta abierta, esencialmente como se describe en el Ejemplo 6 se lleva a cabo para investigar la eficacia contraceptiva, las características de sangrado vaginal, el cumplimiento, la seguridad y la aceptabilidad con la misma píldora contraceptiva monofásica oral como se utilizó en los ejemplos 1-5 en un régimen mensual de la invención objeto en donde la primera píldora se toma cada 7^o (z+6) del mes y detenida el 1^{ro} (z) del siguiente mes versus el régimen estándar 21/7. El brazo de ensayo B se suministra con una botella de 68 píldoras Marvelon® que contienen 150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinil estradiol.

El régimen investigado se encuentra que resulta en un muy alto cumplimiento en comparación con el régimen estándar 21/7.



REIVINDICACIONES

1. Un método de contracepción femenina humana que comprende:

- 5 (i) administrar una unidad de dosis contraceptiva oral monofásica una vez al día iniciando en la fecha numérica "m+4" de un mes continuamente hasta la fecha numérica "m" del siguiente mes; y
- (ii) no administrar la unidad de dosis contraceptiva oral monofásica en las fechas numéricas entre "m" y "m+4";

10 en donde "m" es una fecha numérica de un mes de 1-24 y en donde el método se lleva a cabo repetidamente durante por lo menos dos ciclos.

2. Un método de contracepción femenina humana que comprende:

- 15 (i) administrar una unidad de dosis contraceptiva oral monofásica una vez al día iniciando en la fecha numérica "y+5" de un mes continuamente hasta la fecha numérica "5" del siguiente mes; y
- (ii) no administrar la unidad de dosis contraceptiva oral monofásica en las fechas numéricas entre "y" y "y+5";

20 en donde "y" es una fecha numérica de un mes desde 1-23 y en donde el método se lleva a cabo repetidamente durante por lo menos dos ciclos.

3. Un método de contracepción femenina humana que comprende:

- 25 (i) administrar una unidad de dosis contraceptiva oral monofásica una vez al día iniciando en la fecha numérica "z+6" de un mes continuamente hasta la fecha numérica "z" del siguiente mes; y

- (ii) no administrar la unidad de dosis contraceptiva oral monofásica en las fechas numéricas entre "z" y "z+6";

en donde "z" es una fecha numérica de un mes de 1-22 y en donde el método se lleva a cabo repetidamente durante por lo menos dos ciclos.

5

4. Un método de contracepción femenina humana que comprende:

- (i) administrar una unidad de dosis contraceptiva oral monofásica una vez al día iniciando en la fecha numérica "p+7" de un mes continuamente hasta la fecha numérica "p" del siguiente mes; y

10

- (ii) no administrar la unidad de dosis contraceptiva oral monofásica en las fechas numéricas entre "p" y "p+7";

en donde "p" es una fecha numérica de un mes de 1-21 y en donde el método se lleva a cabo repetidamente durante por lo menos dos ciclos.

15

5. Un método de acuerdo a las reivindicaciones 1-4 en donde la unidad de dosis contraceptiva oral monofásica es una píldora.

6. Un método de acuerdo a las reivindicaciones 1-4 en donde la unidad de dosis contraceptiva oral monofásica es un disparo de un dispositivo de pulverizado.

20

7. Un método de acuerdo a las reivindicaciones 1-4 en donde la unidad de dosis comprende un estrógeno y un progestógeno.

25

SS

8. Un método de la reivindicación 7 en donde el progestógeno es desogestrel o etonogestrel y el estrógeno es estradiol o una sal de éste o un éster de éste o el estrógeno es etinil estradiol.
- 5 9. Un método de la reivindicación 7 en donde el progestógeno es nomegestrol acetato y el estrógeno es estradiol o una sal de éste o un éster de éste o el estrógeno es etinil estradiol.
- 10 10. Un kit contraceptivo para contracepción femenina humana que comprende un reservorio que contienen unidades de dosis contraceptivas orales monofásica suficientes durante por lo menos cualquiera de dos ciclos de contracepción, una unidad de dosis para ser administrada cada día iniciando en la fecha numérica "m+4" de un mes y deteniendo en la fecha numérica "m" del siguiente mes en
15 donde "m" es una fecha numérica de un mes de 1-24.
- 20 11. Un kit contraceptivo para contracepción femenina humana que comprende un reservorio que contienen unidades de dosis contraceptiva oral monofásica suficientes durante por lo menos cualquiera de dos ciclos de contracepción, una unidad de dosis a ser administrada cada día iniciando en la fecha numérica "y+5" de un mes y deteniendo en la fecha numérica "y" del siguiente mes en
donde "y" es una fecha numérica de un mes de 1-23.
- 25 12. Un kit contraceptivo para contracepción femenina humana que comprende un reservorio que contienen unidades de dosis contraceptiva oral monofásica suficientes durante por lo menos

56

cualquiera de dos ciclos de contracepción, una unidad de dosis a ser administrada cada día iniciando en la fecha numérica "z+6" de un mes y deteniendo en la fecha numérica "z" del siguiente mes en donde "z" es una fecha numérica de un mes de 1-22.

5

13. Un kit contraceptivo para contracepción femenina humana que comprende un reservorio que contienen unidades de dosis contraceptiva oral monofásica suficientes durante por lo menos cualquiera de dos ciclos de contracepción, una unidad de dosis a ser administrada cada día iniciando en la fecha numérica "p+7" de un mes y deteniendo en la fecha numérica "p" del siguiente mes en donde "p" es una fecha numérica de un mes de 1-21.

10

14. Un kit de acuerdo a las reivindicaciones 10-13 en donde la unidad de dosis es una píldora.

15

15. Un kit de acuerdo a las reivindicaciones 10-13 en donde la unidad de dosis es un disparo de un dispositivo de pulverizado.

20

16. Un kit de acuerdo a las reivindicaciones 10-13 en donde la unidad de dosis comprende un estrógeno y un progestógeno.

17. Un kit de la reivindicación 16 en donde el progestógeno es desogestrel o etonogestrel y el estrógeno es estradiol o una sal de éste o un éster de éste o el estrógeno es etinil estradiol.

25



18. Un kit de la reivindicación 16 en donde el progestógeno es nomegestrol acetato y el estrógeno es estradiol o una sal de éste o un éster de éste o el estrógeno es etinil estradiol.
- 5 19. Un sistema de recordatorio para un régimen de dosis para un reservorio que contiene unidades de dosificación contraceptiva oral monofásica diaria que comprende escoger una fecha numérica particular de un mes de 1-24, independiente del mes, como la fecha numérica en la cual siempre se detiene la administración de la unidad de dosis diaria e iniciando la administración de la unidad de dosis de nuevo cuatro días más tarde.
- 10 20. Un sistema de recordatorio para un régimen de dosis para un reservorio que contiene unidades de dosificación contraceptiva oral monofásica diaria que comprende escoger una fecha numérica particular de un mes de 1-23, independiente del mes, como la fecha numérica en la cual la administración de la unidad de dosis diaria siempre se detiene e iniciando la administración de la unidad de dosis de nuevo cinco días más tarde.
- 15 21. Un sistema de recordatorio para un régimen de dosis para un reservorio que contiene unidades de dosificación contraceptiva oral monofásica diaria que comprende escoger una fecha numérica particular de un mes de 1-22, independiente del mes, como la fecha numérica en la cual la administración de la unidad de dosis diaria siempre se detiene e iniciando la administración de la unidad de dosis de nuevo seis días más tarde.
- 20 25

22. Un sistema de recordatorio para un régimen de dosis para un reservorio que contiene unidades de dosificación contraceptiva oral monofásica diaria que comprende escoger una fecha numérica particular de un mes de 1-21, independiente del mes, como la fecha numérica en la cual la administración de la unidad de dosis diaria siempre se detiene e iniciando la administración de la unidad de dosis de nuevo siete días más tarde.
23. Un sistema de recordatorio de acuerdo a las reivindicaciones 19-22 en donde la unidad de dosis es una píldora.
24. Un sistema de recordatorio de acuerdo a las reivindicaciones 19-22 en donde la unidad de dosis es un disparo de un dispositivo de pulverizado.
25. Un régimen contraceptivo en donde las hormonas se administran durante una duración definida, caracterizada porque la duración del ciclo varía tal como corresponde con el número de días del mes en el cual inicia el ciclo.

59

NUEVOS REGÍMENES PARA CONTRACEPTIVOS

MONOFÁSICOS ORALES

5

Resumen:

La presente invención suministra nuevos regímenes para contraceptivos orales

10 monofásicos.

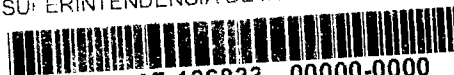
61

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 100,343
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136833-00000-0000

Fecha: 27/12/2007 18:06:38 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PA: ENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49377610	10/12/2007	44,065,000.00

***** 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 : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 00299-841-021-7

62
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136833-00000-0000

Fecha: 2007-12-27 18:06:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Cauda
Firma Responsable

Fecha _____

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