


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

QF
do
PCT



Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-94473

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____

PROGESTERONA PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCION DEL

PARTO PREMATURO ESPONTANEO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____

COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED

DOMICILIO _____

HAMILTON, BERMUDA

74. **APODERADO** _____

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-094473- -00000-0000-

Fecha: 2009-09-04 15:44:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☐ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED sociedad constituida y existente bajo las leyes de Bermuda. Dirección: Canon's Court, 22 Victoria Street, P. O. Box HM1179, Hamilton HM12, Bermuda Domicilio: Hamilton, Bermuda	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ 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 <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. George CREASY 539 Brian Dean Drive, Glen Gardner, New Jersey 08826, Estados Unidos de América	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2008/000397</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/096122 A3</u>	Fecha: <u>5 de febrero de 2008</u> Fecha: <u>14 de agosto de 2008</u>	
6 Título (54) <u>PROGESTERONA PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DEL PARTO PREMATURO ESPONTÁNEO</u>		
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/057</u>		
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u> <u>US</u>	(32) Fecha <u>6 de febrero de 2007</u> <u>19 de septiembre de 2007</u>
		(31) Número de Solicitud <u>60/888,480</u> <u>60/973,667</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>09-61,567</u> Comprobante de pago No.: <u>09-62,616</u>	Fecha: <u>19 de agosto de 2009</u> Fecha: <u>24 de agosto de 2009</u>	

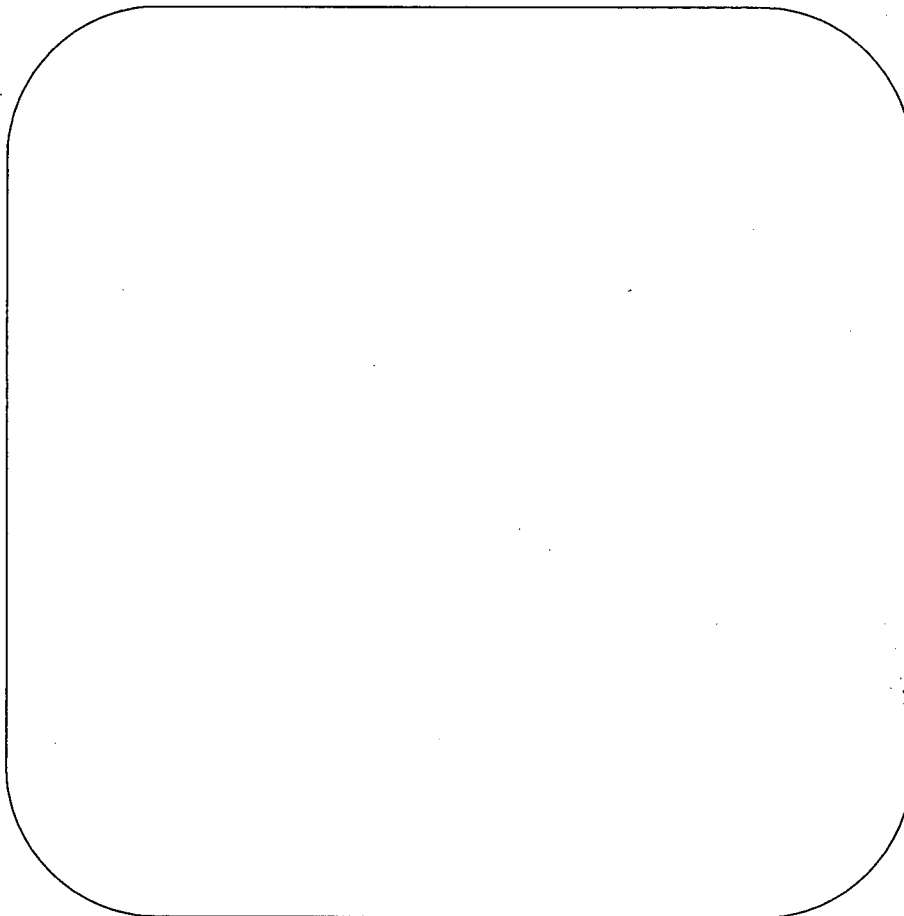
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 14 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$350.000.oo.
- ☐ 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: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/096122 A3

Descripción:

Páginas 29 en el idioma original

Páginas 43 en español

Reivindicaciones: Número (s) 29

Figuras: Número (s) 14

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2008 (14.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/096122 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/57 (2006.01) A61P 15/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(74) Agents: KEEN, Celia, Mary et al.; J.A. Kemp & Co., 14
South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/000397

(22) International Filing Date: 5 February 2008 (05.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/888,480 6 February 2007 (06.02.2007) US
60/973,667 19 September 2007 (19.09.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except MW, US): CO-
LUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED;
Canon's Court, 22 Victoria Street, PO Box HM1179,
Hamilton HM12 (BM).

(71) Applicant (for MW only): KEEN, Celia, Mary [GB/GB];
J A Kemp & Co, 14 South Square, Gray's Inn, London
WC1R 5JJ (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): CREASY, George
[US/US]; 539 Brian Dean Drive, Glen Gardner, New
Jersey 08826 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, 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:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
26 February 2009



WO 2008/096122 A3

(54) Title: PROGESTERONE FOR THE PREVENTION OF PRETERM BIRTH

(57) Abstract: A method for treating or preventing spontaneous preterm birth in pregnant women and improving neonatal morbidity and mortality. The method includes administering to a pregnant woman in need thereof an effective amount of a progesterone sufficient to prolong gestation by minimizing the shortening or effacing of her cervix. Treatment and prophylaxis with progesterone in pregnant women having symptoms of short cervix has been clinically shown to increase neonatal health.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2008 (14.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/096122 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/57 (2006.01) A61P 15/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

[US/US]; 539 Brian Dean Drive, Glen Gardner, New Jersey 08826 (US).

(74) Agents: KEEN, Celia, Mary et al.; J.A. Kemp & Co., 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB).

(21) International Application Number:

PCT/GB2008/000397

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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.

(22) International Filing Date: 5 February 2008 (05.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/888,480 6 February 2007 (06.02.2007) US
60/973,667 19 September 2007 (19.09.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except MW, US): CO-LUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED; Canon's Court, 22 Victoria Street, PO Box HM1179, Hamilton HM12 (BM).

(71) Applicant (for MW only): KEEN, Celia, Mary [GB/GB]; J A Kemp & Co, 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB).

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): CREASY, George

(54) Title: PROGESTERONE FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF SPONTANEOUS PRETERM BIRTH

(57) Abstract: A method for treating or preventing spontaneous preterm birth in pregnant women and improving neonatal morbidity and mortality. The method includes administering to a pregnant woman in need thereof an effective amount of a progesterone sufficient to prolong gestation by minimizing the shortening or effacing of her cervix. Treatment and prophylaxis with progesterone in pregnant women having symptoms of short cervix has been clinically shown to increase neonatal health.

WO 2008/096122 A2

PROGESTERONE FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF SPONTANEOUS PRETERM BIRTH

CROSS-REFERENCE TO PRIOR APPLICATIONS

5 This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/888,480; which was filed on February 6, 2007, and U.S. Provisional Application No.: 60/973,667; which was filed on September 19, 2007, the disclosures of which are fully incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

10 The present invention relates to a method for treating or preventing spontaneous preterm birth in pregnant women while improving neonatal health. More particularly, the invention relates to a method of treating or preventing the onset of preterm labor leading to preterm birth by administering to a pregnant woman an amount of progesterone that is sufficient
15 to prolong gestation by delaying the shortening or effacing of her cervix. Additionally, the invention relates to a method of treating or preventing the onset of preterm labor while decreasing neonatal mortality and/or morbidity by administering to a pregnant woman symptomatic of a short cervix an effective amount of progesterone to delay labor and to decrease neonatal mortality and/or morbidity.

20

BACKGROUND OF THE INVENTION

 It is generally known that pregnant women who experience spontaneous preterm birth (PTB) begin with preterm labor (also interchangeably referred to herein as "premature labor") and start having regular contractions that cause their cervix to start to open or thin out
25 (called dilation and effacement) and soften before they reach about 37 weeks of gestation. If a woman delivers a baby before 37 weeks, it is typically and conventionally called a preterm birth and the baby is considered premature.

7

Preterm birth remains one of the most serious problems in obstetrics, with enormous impact on infants, their families, and our society. According to a recent study published by the Institute of Medicine, the incidence of preterm birth has grown 33% since 1981, and each year approximately 500,000 women deliver prematurely in the U.S. alone resulting in a \$26 billion annual cost of premature birth to our nation's healthcare system. It has recently been reported that preterm births occur in 15% of pregnancies in the developed world and 12.7% of all births in the United States in 2006 and 12.4% of all births in the United States in 2004. *See, e.g., Use of progesterone to reduce preterm birth*, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No. 291, Vol. 102, No. 5, November 2003, pages 1115-1116; Hamilton, B.E., *Annal Summary of Vital Statistics: 2005*, Pediatrics, Vol. 119, No. 2, February 2007, pages 345-360.

It is believed that a preterm birth prior to 32 weeks of gestation represents an extremely high risk of morbidity and mortality. Additionally, a preterm birth between 32 and 36 weeks of gestation has been found to be particularly alarming as having a great number of at risk infants. Preterm delivery accounts for 60-70% of infant mortality, and is a leading cause of health care expenditures in both the perinatal period and throughout life for infant survivors. Recent advances in modern obstetric and neonatal care have led to improved infant survival, however, 55% of newborns with an extremely low birth weight (< 1000 g) or delivered very premature (< 28 weeks) who survive to middle childhood show evidence of clinically significant cognitive, educational, and behavioral impairment.

Approximately 20%-30% of preterm births are the result of a physician's decision to bring about delivery for maternal or fetal indications. The remainder of preterm deliveries is spontaneous, usually following the onset of premature labor or rupture of the membranes. Several risk factors for preterm labor have been identified including: multi-fetal gestation, maternal stress, systemic and intrauterine infection, race, and socioeconomic status. The Preterm Prediction Study found that a history of prior spontaneous preterm delivery was a strong predictor of subsequent preterm delivery with a prior delivery at 23-27 weeks giving rise to an 11-fold increase in the risk. Unfortunately, however, risk assessment methods using only historical risk factors have an unacceptably low sensitivity and poor predictive value. Supplementing historical-based risk assessment with technology, specifically an

ultrasonographic assessment of the cervix, adds improved sensitivity and specificity. Ultrasound identification of cervical shortening is correlated with a logarithmic increase in the risk of preterm delivery. See Iams *et al*, *The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery*, N. Engl. J. Med. 1996; 334: 567-572.

5 Of the surviving premature infants, many are afflicted with lifelong difficulties such as cerebral palsy, mental retardation, chronic lung disease, hearing and vision deficits, and learning disabilities. The more mature a child is at birth, the more likely he or she is to survive and the less likely he or she is to have related health problems. Premature babies born between 34 and 37 weeks are generally relatively healthy. If a woman goes into labor before 34 weeks, 10 however, the risks of adverse health effects and/or medical complications increase.

It is generally known that the length of a woman's cervix is a good indication of whether a pregnant woman will experience preterm labor and preterm birth. Physicians routinely check the length of a woman's cervix at the first prenatal visit, so that they can monitor changes in cervical length as the pregnancy progresses. If a woman's cervix gets shorter at 15 midpregnancy, it means that the cervix is beginning to efface (thin out), and it is a good indication that the woman is at higher risk for preterm delivery.

Cervical shortening, and to some degree such characteristics as previous preterm birth history, age, ethnicity, body mass index (BMI) and cervical surgery, are conventionally known risk factors related to preterm birth. Data support an inverse relationship between 20 cervical length and preterm delivery. In a prospective study of 2915 women that investigated the relationship between short cervical length and preterm delivery, researchers found that even a small decrease in cervical length between the 24th and 28th weeks of gestation was associated with an increased risk of preterm birth (RR 2.03; 95% CI, 1.28–3.22). See Iams *et al*, *The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery*, N. Engl. J. Med. 1996; 334: 567- 25 572. At 24 weeks, when compared with women whose cervical length was above the 75th percentile of normal, women who had a cervical length in the 25th percentile (< 3.0 cm) had a relative risk of preterm delivery of 3.79 (95% CI, 2.32–6.19); those in the 10th percentile (< 2.6 cm) had a relative risk of 6.19 (95% CI, 3.84–9.97); those in the 5th percentile (< 2.2 cm) had a relative risk of 9.49 (95% CI, 5.95 to 15.15); and those in the 1st percentile (< 1.3 cm) had a 30 relative risk of 13.99 (95% cm 7.89 to 24.78). *Id.* Other studies have determined that

9

monitoring cervical length may aid in the identification of women at an increased risk for recurrent preterm birth. See Spong, C., *Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth*, American College of Obstetricians and Gynecologists, Vol. 110, No. 2, Part 1, August 2007, pages 407-408.

5 There is currently no approved therapy for preventing preterm births in the United States. See Institute of Medicine Report on Preterm Birth, 2006. Existing medical practice for preventive treatments regarding a short cervix early in gestation involves mechanical/surgical treatments. For example, cervical cerclage is a surgical procedure where the cervix is sewn or stitched closed, thus physically preventing the cervix from prematurely shortening or thinning out. The stitches are then removed, typically at about week 37, to allow normal dilation of the cervix during labor. Unfortunately, typical adverse effects associated with cervical cerclage procedures include risk of premature contractions, cervical dystocia (inability of the cervix to dilate normally during labor), cervical infections, and other risks generally associated with surgical procedures. In addition, there is controversy about the effectiveness of cerclage in the treatment of a short cervix. Several recent studies suggest this surgical treatment is no better than placebo. Although cervical length, specifically cervical shortening is known to be correlated to preterm birth, no non-surgical intervention is presently known to be efficacious. See Spong, C., pages 407-408. That is, there is currently no accepted medical treatment for the risk factor for preterm labor and birth known as "short cervix".

20 Progesterone administration has been advocated for the prevention of preterm birth in certain women considered to be at high risk, although the primary focus has been on patients with a prior history of preterm birth. The efficacy of vaginally administered progesterone to prevent preterm birth in women at especially high risk of preterm delivery, particularly women experiencing cervical shortening, is far from concrete and is largely unknown. O'Brien et al., for example, have determined that prophylactic treatment with vaginal progesterone gel does not effectively reduce the frequency of recurrent preterm birth in high risk women selected by a history of spontaneous preterm birth. As provided by the Committee on Obstetric Practice of the American College of Obstetricians and Gynecologists in the publication, *Use of Progesterone to Reduce Preterm Birth*, American College of Obstetricians

and Gynecologists Committee Opinion No. 291, Vol. 102, No. 5, November 2003, pages 1115-1116, the ideal progesterone formulation is unknown, however.

The use of progesterone to treat all women at risk for preterm birth does not have unqualified support at present. Several authors have expressed the need for adequately designed, randomized trials in larger populations to identify the ideal progesterone formulation and dosage, and to demonstrate a decline in preterm births before 37 weeks and a reduction in perinatal morbidity and mortality. See, e.g., Dodd et al, *Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth*, *Cochrane Database Syst Rev* 2006.

While there is much debate regarding the use of progesterone regarding birth, specifically regarding the period of gestation, there is little, if any, conventional art analyzing effects to neonatal populations based on treatments for preventing preterm birth. Meta-analysis of randomized trials involving women revealed that there may be a reduction in the risk of preterm birth less than 37 weeks and 34 weeks. Dodd, J.M. et al, *Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth (Review)*, The Cochrane collaboration, John Wiley Sons, Ltd, 2006, pages 1-36. Importantly, however, there was no statistically significant difference in the occurrence of perinatal death between women administered progesterone and those administered placebo. Dodd, J.M. et al, pages 4-5. In fact, no differences were reported regarding neonatal outcomes between the placebo and progesterone groups. Dodd, J.M. et al, pages 4-5; Mackenzie, R. et al., *Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*, *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194, 2006, pages 1234-42.

One study provided information regarding pregnancy prolongation and the morbidity of the child. Lam, F. et al., *Evaluation of the pregnancy prolongation index (PPI) as a measure of success of obstetric interventions in the prevention of preterm birth and associated morbidities*, *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192, 2005, 2047-54. This study, however, provided no comparative experimental data between treatment groups and control groups. Moreover, this study did not relate to use of progesterone for treatment or prophylaxis of preterm birth. Ultimately, this study was limited to examining neonatal health simply as a function of gestational age at delivery rather than as a consequence of a treating/prophylactic agent.

Thus, there is a need for a method of treating or preventing the onset of preterm labor and resulting preterm birth in pregnant women, particularly for women having a short cervix, without the adverse health effects that are typically associated with currently known methods. Moreover, beyond just focusing on the health of the mother giving birth, there needs to be a strong focus on, and intervention for, improving neonatal outcome. That is, preterm birth is associated with high perinatal morbidity and mortality; and suppression of premature labor has not conventionally been associated with improved infant outcomes. The conventional art does not show any direct health benefits to the neonate. Therefore, there is a need in the art for treatment and/or prophylaxis to improve natal, particularly neonatal, health for births occurring preterm.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a method for treating or preventing the onset of preterm labor and subsequent preterm birth in pregnant women. In a preferred embodiment, the method includes administering to a pregnant woman in need thereof an effective amount of progesterone that is sufficient to prolong gestation by delaying the shortening or effacing of the cervix. Preferably, the progesterone is administered as a vaginal gel, as a vaginal suppository, as vaginal cream, or a vaginal solid dosage form (such as a tablet), or through means of a delivery device inserted into the vagina, such as a cervical ring or other devices as generally known in the art.

The present invention provides a method of improving neonatal health, i.e., morbidity and/or mortality, in births by women with short cervical length in mid-pregnancy. The method of improving neonatal morbidity and mortality comprising administering to a pregnant woman with a short or effaced cervix in need thereof an effective amount of progesterone sufficient to prolong gestation. In some embodiments, neonates born to women receiving progesterone treatment and/or prophylaxis are characterized by decreased neonatal morbidity and mortality, decreased number of neonatal intensive care unit (NICU) Days, decreased likelihood of admission into the NICU, or a combination thereof, as compared to babies born to mothers not provided an effective amount progesterone during gestation. In preferred embodiments, between

about 45 mg and 800 mg of progesterone, either natural or synthetic or a derivative thereof, is administered as a vaginal gel. In yet additional embodiments, the progesterone is administered daily beginning about the 18th to 22nd week of gestation until about the 37th week of gestation, for preferably about 14 to 19 weeks.

5 In still other embodiments of the present invention, the progesterone is administered to a pregnant woman whose cervix has a length greater than about 1.0 cm and more preferably greater than 1.5 cm, wherein the progesterone is administered to a pregnant woman whose cervix has a length between about 1.0 cm and 8.0 cm. In variations, the length of the cervix in women who are administered progesterone is less than or equal to about 3.0 cm, 10 preferably less than 2.8 cm and even more preferably less than 2.5 cm.

In the embodiments of the present invention, the progesterone administered can be progesterone molecule (from any source, including natural or synthetic) or progesterone metabolites (from any source, including natural or synthetic), or any other progestin. Progesterone itself is preferred, although other progestins may be used. Where synthetic 15 progestin is used, preferably, the synthetic progesterone is selected from a group consisting of derivatives of progesterone or of testosterone or derivatives of other molecules with progestogenic activity. Such progestins include, but are not limited to 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate, medroxyprogesterone acetate, norethindrone, norethindrone acetate, norethindrone enanthate, desogestrel, levonorgestrel, lynestrenol, ethynodiol diacetate, 20 norgestrel, norgestimate, norethynodrel, gestodene, drospirenone, trimegestone, levodesogestrel, gestodyne, nesterone, etonogestrel, and derivatives from 19-nor-testosterone. In a preferred embodiment, the progesterone includes either of the natural progestins, progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone. Some progestins can be delivered vaginally, some by intramuscular injection, some by oral administration, and some by rectal administration, although other routes 25 of administration can be used as known in the art. In a preferred embodiment, the progesterone is administered via a drug delivery system that comprises progesterone, a water-soluble, water-swallowable cross-linked polycarboxylic acid polymer, and at least one adjuvant.

In a preferred embodiment, the progesterone is administered daily via the vaginal route. However, the administration can be as infrequent as weekly or as often as 4 times daily, 30 depending on the characteristics of the progestin and the progestin formulation. Preferably, the

progesterone is administered beginning about the 18th to 22nd week of gestation until about the 37th week of gestation, or for approximately 14 to 19 weeks, depending on the gestational age at the beginning of treatment and the date of delivery. In another embodiment, the progesterone is administered beginning about the 16th week of gestation until about the 37th week of gestation, or
5 for approximately 21 weeks. In still other embodiments, the progesterone is administered beginning about the time of a positive pregnancy test until about the 37th week of gestation, or beginning about the 2nd to 4th week of gestation, for approximately 33 to 35 weeks.

The amount of progesterone administered is preferably between about 45 mg and 800 mg, and more preferably between about 90 mg and 250 mg, based on the progestin effect of
10 natural progesterone administered vaginally, but may be more or less depending on the potency of the progestin and the route of administration. The progesterone is preferably administered to a pregnant woman beginning as early as the onset of gestation and whose cervix has a length greater than about 1.0 cm. More preferably, the progesterone is administered to a pregnant woman beginning as early as the onset of gestation and whose cervix has a length is at least
15 about 1.0 cm and at most about 8.0 cm, and even more preferably, the progesterone is administered to a pregnant woman whose cervix has a length less than or equal to 2.5 cm or 3.0 cm.

Another embodiment of the present invention is to provide improved methods of treating or preventing the onset of preterm labor and premature birth by administering to a
20 pregnant woman an amount of progesterone that is sufficient to minimize or delay the shortening or effacing of her cervix, and possibly softening and dilating.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Other features and advantages of the invention will become apparent from the description
25 that will now be given, with reference to the appended Figures, which show, by way of example but implying no limitation, possible embodiments of the invention.

Fig. 1 is a table that includes baseline data for participants in a study that compared the efficacy of progesterone in the treatment of preterm births in placebo and treatment groups, in accordance with one embodiment of the invention;

5 Fig. 2 is a table illustrating the trial profile of participants, according to one embodiment of the invention;

Fig. 3 is a table of data for participants with a short cervix of less than 2.8 cm, according to one embodiment of the invention;

Fig. 4 is a table that includes cervical length data at Week 28 for participants in the placebo and treatment groups, according to one embodiment of the invention;

10 Figs. 5a and 5b depict a delivery time curve for participants in the placebo and progesterone treatment groups, according to an embodiment of the invention;

Fig. 6 is a delivery time curve for participants with a baseline cervical length of less than or equal to 3.2 cm, in accordance with one embodiment of the invention;

15 Fig. 7 is a delivery time curve for participants with a baseline cervical length of greater than 3.2 cm, in accordance with one embodiment of the invention;

Fig. 8 is a delivery time curve for participants having a baseline cervical length of less than or equal to 3.0 cm, according to one embodiment of the invention;

20 Fig. 9 is a survival curve, evaluating pre-term delivery up to 37 weeks for participants with a cervical length of less than or equal to 3.0 cm, according to one embodiment of the invention;

Fig. 10 is a delivery time curve for participants having a cervical length of less than 2.8 cm, according to one embodiment of the invention;

25 Fig. 11 is a table summarizing preterm birth outcomes in study participants with a cervical length of less than 2.8 cm at enrollment, in accordance with one embodiment of the invention,

Fig 12 is a table summarizing neonatal outcomes in participants with a cervical length of less than 2.8 cm at baseline, according to one embodiment of the invention;

Figs. 13a-e present graphs depicting infant outcomes in placebo and treatment patients with a baseline cervical length ≤ 3.0 cm, in accordance with one embodiment of the present invention; and

Figs. 14a-e present graphs depicting infant outcomes in placebo and treatment patients with a baseline cervical length ≤ 2.8 cm, in accordance with one embodiment of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

It is generally unknown in the field of obstetrics to administer progesterone to a pregnant woman with a short or effaced cervix for the purpose of affecting cervical dilation and effacement in order to treat or prevent the onset of preterm labor and premature birth. In particular, and to the best of our knowledge, there is no literature or other publications that teach or suggest that progesterone can be administered to a pregnant woman with a short cervix to prolong gestation by minimizing the shortening or effacing of the cervix, and possibly the softening and dilation.

The present invention is directed to improving neonatal health by administering an effective amount of progesterone or derivative thereof to pregnant women having short or effaced cervixes. In preferred embodiments, the use of progesterone decreases the morbidity and/or mortality of neonates born to pregnant women symptomatic of a shortened cervical length. In some variations, neonates, in whom the mother was treated with progesterone, exhibit at least one of: 1) a decrease in neonatal intensive care unit ("NICU") Days and 2) fewer percentage proportion of admission to the NICU, (i.e., a reduction in percentage of babies admitted in the NICU). The neonates born to women being administered progesterone during pregnancy also exhibit lower incidences of neonatal disease and disorders, such as respiratory distress syndrome (RDS), intraventricular haemorrhage, necrotizing enterocolitis, sepsis, and death, as compared to neonates in which the mother was not administered progesterone during

16

pregnancy. This evidence is indicative of the decreased morbidity rate and shows that fewer babies are getting sick by treatment and/or prophylaxis of the pregnant mother having short cervix symptoms with progesterone. In accordance with this invention, treatment and prophylaxis of mothers exhibiting short cervix symptoms increases the clinical health of the
5 resulting neonate and decreases the frequency of births on or before 37 weeks of gestation.

Embodiments of the present invention suggest that the use of progesterone in patients with short cervix produces a significant reduction in preterm birth (PTB) of less than or equal to 32 weeks of gestation and/or a significant improvement in selected infant outcomes. Additionally, embodiments suggest that women have a short cervical length, preferably less than
10 3.0 cm, and more preferably less than 2.8 cm, benefited from progesterone therapy as a PTB intervention strategy.

As used herein, the term "preterm" generally describes human gestation resulting in birth prior to 37 weeks. Accordingly, "preterm" covers births occurring less than 35 weeks or less than or equal to 32 weeks of gestation. Additionally, another definition of preterm labor
15 includes dilation and/or effacement of the cervix, which is detected by digital examination, associated with persistent uterine contractions before 37 weeks of gestation. In some embodiments as discussed herein, preterm labor was defined as 6 or more uterine contractions per hour accompanied by documented cervical change, cervical dilation greater than 2 cm, cervical effacement greater than 80%, or documented change in cervical effacement greater than
20 50%.

As used herein, short cervix describes a cervical length from greater than 1.0 to 3.5 cm, preferably from greater than 1.0 to 3.0 cm, more preferably from greater than 1.0 to 2.5 cm, and even more preferably greater than 1.0 to 2.0 cm. A cervix that is less than 1.0 cm is commonly described as an "ultra-short cervix" and is clinically distinguishable from "short
25 cervix." How to identify and clinically diagnose pregnant women having short cervix would be understood by one skilled in the art, and may include such methods as sonographic examination and clinical examination, for example.

As used herein, neonatal encompasses children about 6 months of age or less, preferably about 3 months of age or less, more preferably about 2 months of age or less, and

even more preferably about 1 month of age or less. In certain embodiments, neonatal is used to encompass perinatal, preferably the period after birth.

As used herein, neonatal outcome (interchangeably referred to herein as "neonatal health") is measured by mortality and morbidity incidences, prevalence, and clinical states. For example, health may be directly correlated to infant weight. Health may also be inversely related to incidence of special care admission (i.e., NICU) at birth, length of neonatal hospital stay at birth, incidence of RSD, incidence of intraventricular haemorrhage, incidence of necrotizing enterocolitis, incidence of sepsis, and incidence of neonatal death. Other measures of morbidity may be used by those skilled in the art.

The term "pharmaceutically effective amount" (or interchangeably referred to herein as "an effective amount") has its usual meaning in the art, i.e., an amount of a pharmaceutical that is capable of inducing an *in vivo* and/or clinical response that facilitates management, prophylaxis, or therapy. This term can encompass therapeutic or prophylactic effective amounts, or both. As used herein, the term "suitable" means fit for mammalian, preferably human, use and for the pharmaceutical purposes disclosed herein.

The term "treatment" or "treating" means any treatment of a disease or disorder in a mammal, including: preventing or protecting against the disease or disorder, that is, causing the clinical symptoms not to develop; inhibiting the disease or disorder, that is, arresting or suppressing the development of clinical symptoms; and/or relieving the disease or disorder, that is, causing the regression of clinical symptoms. In some embodiments, the term "treatment" or "treating" includes ameliorating the symptoms of, curing or healing, and preventing the development of a given disease.

The term "prophylaxis" is intended as an element of "treatment" to encompass both "preventing" and "suppressing," as defined herein. It will be understood by those skilled in the art that in human medicine it is not always possible to distinguish between "preventing" and "suppressing" since the ultimate inductive event or events may be unknown, latent, or the patient is not ascertained until well after the occurrence of the event or events.

Without being bound to any theory, it is believed that of all preterm births, women having short cervix account for about 20-30%. The present invention has surprisingly

and unexpectedly discovered that the population of women suffering from short cervix among women susceptible, predisposed, or associated with incidence of preterm birth, is responsive to progesterone treatment, prophylaxis, and/or other therapy during pregnancy to prevent, or reduce the incidence, of preterm births. Interestingly, there has been much debate in the art concerning the use of progesterone to reduce the incidence of preterm birth. FIGS. 5a and 5b of this application suggests that there are no differences in gestation period between a treatment population of pregnant women receiving progesterone and a control population receiving placebo, wherein women in both groups have an average baseline cervical length of greater than 3.2 cm. Figures 6 & 7 show that the responding population of short cervix patients (see FIG. 6) are hidden in the total population of results (see FIGS. 5a and 5b) and that the longer cervix population patients (see FIG. 7) show no effect of progesterone similar to the overall population (see FIGS. 5a and 5b). That is, the probability of not delivering early in the term is generally similar between the two groups. In fact, statistically, the results are so buried, the prior art teaches away from expecting the results we achieved.

However, an examination of this short cervix population (e.g., cervical length is less than or equal to 3.0 cm, as shown in Fig. 8, reveals that women receiving progesterone have an increased probability for delivering later during the pregnancy term than women receiving placebo. In Fig. 9, babies born to women who are administered progesterone have a greater chance of survival than babies born to women receiving placebo due to a reduction in preterm birth. See FIGS. 10, 11, and 12. Similar results have been found in women having cervical lengths of less than 2.8 cm.

The progesterone administered in accordance with the present invention can be progesterone molecule (from any source, including natural or synthetic) or progesterone metabolites (from any source, including natural or synthetic), such as 17-alpha-hydroxyprogesterone, for example, or it can be any other progestin. Any combination of these may also be used. In certain embodiments, the term "natural progesterone" includes progesterone and/or a natural progesterone metabolite. Progesterone itself is preferred, although other progestins may be used. Where synthetic progestin is used, preferably, the synthetic progesterone is selected from a group consisting of derivatives of progesterone or of testosterone or derivatives of other molecules and/or compounds with progestogenic activity. The term

19

"derivative" refers to a chemical compound that may be made from or lead to a parent compound resulting from one or more chemical reactions. As used herein, the term "progestin" encompasses natural progesterone, synthetic progesterone, natural or synthetic derivatives of progesterone and/or other progestogenic compounds, or combinations thereof.

5 Thus progestins include, but are not limited to, 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate, medroxyprogesterone acetate, norethindrone, norethindrone acetate, norethindrone enanthate, desogestrel, levonorgestrel, lynestrenol, ethynodiol diacetate, norgestrel, norgestimate, norethynodrel, gestodene, drospirenone, trimegestone, levodesogestrel, gestodyne, nesterone, etonogestrel, and derivatives from 19-nor-testosterone. In a preferred embodiment, the
10 progesterone includes either of the natural progestins, progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone. Some progestins can be delivered vaginally, some by intramuscular injection, some by oral administration, and some by rectal administration, although other routes of administration can be used as known in the art. In a preferred embodiment, the progesterone is administered via a drug delivery system that comprises progesterone, a water-soluble, water-
15 swellable cross-linked polycarboxylic acid polymer, and at least one adjuvant.

 In a preferred embodiment, the progesterone is administered daily, via the vaginal route. However, the administration can be as infrequent as weekly or as often as 4 times daily, depending on the characteristics of the progestin and the progestin formulation, including concentration and routes of administration. Preferably, the progesterone is administered
20 beginning about the 18th to 22nd week of gestation until about the 37th week of gestation, or for approximately 14 to 19 weeks, depending on the gestational age at the beginning of treatment and the date of delivery. In another embodiment, the progesterone is administered beginning about the 16th week of gestation until about the 37th week of gestation, or for approximately 21 weeks. In still other embodiments, the progesterone is administered beginning about the time of
25 a positive pregnancy test until about the 37th week of gestation, or beginning about the 2nd to 4th week of gestation, for approximately 33 to 35 weeks.

 The progesterone is preferably administered to a pregnant woman beginning as early as the onset of gestation and whose cervix has a length greater than about 1.0 cm, or more preferably greater than 1.5 cm. More preferably, the progesterone is administered to a pregnant
30 woman beginning as early as the onset of gestation and whose cervix has a length is at least

about 1.0 cm and at most about 8.0 cm, and even more preferably, the progesterone is administered to a pregnant woman whose cervix has a length less than or equal to 3.0 cm or less than or equal to 2.5 cm in more preferable embodiments.

The amount of progesterone administered is preferably between about 45 mg and 800 mg, and more preferably between about 90 mg and 250 mg, based on the progestin effect of natural progesterone administered vaginally, but may be more or less depending on the potency of the progestin, the delivery system, and the route of administration. The concentration of progesterone is from about 0.01% to about 50%, preferably from about 1% to about 40%, more preferably from about 2.5% to about 30%, even more preferably from about 5% to about 20%, and still more preferably from about 6% to about 15%. In the most preferred embodiments, the concentration of progesterone is from about 7% to about 9%.

For some embodiments, the amount and concentration of the progesterone needs to be sufficient to remain in the subject to provide prophylaxis or treatment, such as for about 1 hour or more, preferably greater than about 2 hours, even more preferably greater than 6 hours, still more preferably greater than about 12 hours, yet more preferably greater than about 24 hours, and most preferably greater than about 36 hours.

For some embodiments, the method of administration may include administered, parenterally, by injection, orally, topically, intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, transcutaneously, intradermally, subdermally, intra-articularly, intraventricularly, intrathecally, intravaginally, or intramuscularly. Additional formulations that are suitable for other modes of administration include suppositories and, in some cases, through a buccal, sublingual, intraperitoneal, intravaginal, anal or intracranial route. In preferred embodiments, the method of administration is vaginal.

In certain embodiments, the progesterone is provided in solution, such as an oil or otherwise suitable carrier as understood by one skilled in the art. Other methods of delivery, such as oil-based capsules and suppositories, are also available in certain embodiments. For suppositories, any traditional binder and/or carrier may be used, for example, one or more polyalkylene glycols or triglycerides; such suppositories may be formed from mixtures containing the active ingredient in the range of preferably about 0.5% to 10%, more preferably

21

about 1 to 2%. Oral formulations may include such normally employed excipients as, for example, pharmaceutically acceptable mannitol, lactose, starch, magnesium stearate, sodium saccharine, cellulose, magnesium carbonate, and the like, or any combination.

Embodiments of the present invention administer the progesterone as many times
5 per day as needed to be effective to prevent and/or treat preterm birth, *i.e.*, delay birth and increase gestation, preferably more than or equal to 37 weeks. In certain variations of these embodiments, the dosing of progesterone is 1 to 4 times per day. It should be understood to one skilled in the art that the frequency of administration per day varies by the concentration and amount of progesterone delivered. For example, 90 mg of 8% progesterone delivery systems are
10 preferably administered once per day. In other embodiments, 200 mg progesterone is administered 2 to 4 times per day.

Some embodiments of the present invention deliver the progesterone together with or in a composition having a pharmaceutically acceptable bioadhesive carrier that comprises a cross-linked carboxylic polymer. Certain variations of these embodiments include a water-
15 swellable polycarboxylic acid polymer, that upon administration provide local directed tissue levels and efficacy without detrimental blood levels of the treating agent.

In preferred embodiments of the present invention, compositions of the present invention are useful for vaginal administration. For example, the vaginal route of administration may be chosen due to its potential for greater patient satisfaction compared with intramuscular dosing, and for improved efficacy through enhanced drug delivery to target tissues. The
20 bioadhesive formulations of the invention have been found to provide local vaginal administration of progesterone useful local drug levels while avoiding levels that give rise to undesirable side effects. Vaginal administration also avoids first-pass metabolism problems, *e.g.*, provides a first uterine pass effect, and direct delivery to the uterus allows for lower
25 systemic drug concentrations.

In preferred embodiments, the progesterone is administered in a bioadhesive formulation of progesterone for vaginal application consisting of a polycarbophil-based gel that contains 8% (wt/wt) progesterone. In the most preferred embodiments, the progesterone is delivered as 8% progesterone gel and placebo, commonly available as Prochieve[®] or Replens[®],

22

which are manufactured by Columbia Laboratories, Inc., NJ. In some embodiments, the progesterone is delivered in a prefilled, single-use, disposable plastic applicator that delivers the dose of 1.125 g of gel containing 90 mg of progesterone. Embodiments of the present invention deliver progesterone in accordance with U.S. Patent No. 5,543,150 from U.S. Patent Application
5 No. 08/122,371, which is incorporated herein in its entirety.

The methods disclosed of the present invention may be used in conjunction with other methods of preventing and/or treating preterm birth and/or short cervix in pregnant women, such as surgical cerclage, administration of complementary/supplementary compositions such as antibiotics, indomethacin, and polymeric compositions, for example. Accordingly, the present
10 invention is suitable for combination therapy.

EXAMPLES

The present invention is further illustrated by the following examples that are merely for the purpose of illustration and are not to be regarded as limiting the scope of the invention or the manner in which it can be practiced. While the results of the study show that
15 progesterone can be effectively administered to pregnant women having baseline cervix lengths between about 1.0 cm and 8.0 cm to treat or prevent the decrease in cervical length during gestation, and thus treat or prevent the onset of preterm labor and premature birth, the following examples show increased efficacy in particular subgroups.

20

Example 1a. A randomized, double blind, placebo controlled test of the effects of progesterone on preterm birth

In light of the state of the art, a study was conducted to examine the effects of progesterone on preterm labor and premature birth in women with a history of a previous
25 preterm birth. The baseline data for the study is provided in Fig. 1. The participants in the study included 611 evaluable pregnant women, of which 308 were selected into a treatment group and 302 were selected into a placebo group. The selection, categorization, and breakdown of the two groups is outlined in the flow chart of Fig. 2. The study was a prospective, randomized, placebo-

23

controlled, double-blind, multicenter trial in pregnant subjects at high risk of spontaneous preterm delivery. The study participants were screened from 16 0/7 and 22 6/7 weeks gestational age. Subjects were randomized to drug or placebo from 18 0/7 to 22 6/7 weeks.

5 Subjects meeting the study criteria were enrolled by the investigator between 18 0/7 and 22 6/7 weeks and received identically packaged, sequentially numbered progesterone or placebo vaginal gel in a 1:1 ratio. A SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) procedure for variable block size was used to generate a randomization schedule stratified by study site and by inclusion criteria (prior preterm birth or short cervix). Quintiles, Inc. (Kansas City, MO, USA) generated the randomization sequences, which were confidentially provided to the packaging
10 company. Treatment allocation was concealed by an identical packaging and labelling process performed by Aptuit, Inc. (Mount Laurel, NJ, USA). The study patients, obstetric care providers, study investigators, study coordinators, and study monitors were blind to the exposure status (progesterone or placebo) of all study patients.

15 Once randomized, the subjects began treatment with the allocated study drug and administered it daily until 37 weeks of gestational age, development of preterm rupture of membranes, or delivery. Subjects were randomized in a 1:1 ratio to receive PROCHIEVE® 8% (vaginally administered 90 mg natural progesterone gel) or placebo vaginal gel. All women performed self-dosing on a daily basis of their assigned study medication, either PROCHIEVE® (progesterone) or placebo.

20

Example 1b. Follow up regarding the randomized, double blind, placebo controlled test of the effects of progesterone on preterm birth

25 The data presented in this Example provides a further examination of the data presented in Example 1a. The objective of this trial was to determine whether prophylactic administration of vaginal progesterone reduces the risk of preterm birth in women with a history of spontaneous preterm birth.

This trial was randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial enrolled and randomized 659 pregnant women with a history of spontaneous preterm birth alone.

24

Between 18 0/7 and 22 6/7 weeks of gestation, patients were randomly assigned to once-daily treatment with either 8% progesterone vaginal gel or placebo until delivery, 37 weeks gestational age, or development of preterm rupture of membranes (PROM). The primary outcome was preterm birth at ≤ 32 weeks of gestation. Statistical analysis was based on the intent-to-treat principle.

Pregnant women were eligible to enter the trial if they were between 18 and 45 years of age with an estimated gestational age between 16 0/7 and 22 6/7 weeks, and had a history of spontaneous singleton preterm birth between 20 0/7 and 35 0/7 weeks of gestation in the immediately preceding parity confirmed by review of medical records from the qualifying preterm birth. Patients were also required to understand English or a common local language, provide a voluntarily signed informed consent form, demonstrate an understanding of the purpose of the study, and agree to adhere to the study protocol.

Patients were excluded from the trial if they had a history of an adverse reaction to progesterone or any component present in the treatment drug; had received treatment with progesterone within 4 weeks preceding enrollment; or were currently being treated for a seizure disorder, psychiatric disorder, or chronic hypertension at enrollment. Patients were also excluded from the trial if they had a history of acute or chronic congestive heart failure, renal failure, or uncontrolled diabetes mellitus; an active liver disorder; an HIV infection with a CD4 count < 350 cells/mm³ and requiring multiple antiviral agents; a placenta previa or low-lying placenta requiring vaginal precautions; a history or suspicion of breast or genital tract malignancy; a history or suspicion of thromboembolic disease; or a müllerian anomaly. Patients who were currently or previously enrolled in another investigational study within 1 month prior to screening for the present study were not included in the trial. Patients were also restricted from participation in the trial if the present pregnancy was complicated by a major fetal anomaly or a known chromosome disorder, or was a multifetal gestation. Patients with a cervical cerclage in place, or those intending to have one placed during the current pregnancy, were excluded from study participation, as were those with signs of preterm rupture of membranes, vaginal bleeding, amnionitis, or preterm labor at enrollment. Finally, patients who were unable or unwilling to comply with the study procedures or had a qualifying preterm delivery that occurred without preterm labor were not included in the trial.

25

The study drug was packaged and labelled according to the 1:1 randomization scheme provided by Quintiles, Inc (Kansas City, MO, USA). A SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) procedure for variable block size was used to generate the randomization schedule stratified by study site. Thirty-three of the 53 centers completed at least 1 randomized block accounting for 92% of the enrolled patients. The study drug (Prochieve® 8% progesterone gel) and placebo (Replens®) were provided by Columbia Laboratories, Inc. (Livingston, NJ, USA). Patients were instructed to self-administer the full applicator of vaginal gel at approximately the same time daily, preferably in the morning. Patients received a 2-week supply of the allocated treatment at the time of randomization, and at every 2-week study visit thereafter. All drug supplies were to be brought in at each visit at all study centers, and compliance with the study medication was determined from returned empty wrappers and unused wrappers. Percent compliance was assessed as total treatment duration compliance: (total applicators used/total dosing days) × 100. Total dosing days was defined as the interval from enrollment to either the date of preterm premature rupture of membranes, the date of preterm birth without accompanying ruptured membranes, or 37 0/7 weeks' gestation.

The occurrence of adverse events was queried at each 2-week study visit at all centers by asking if the patient had any complaints or problems. Subjects received an extra 1-week drug supply when treatment was initiated in case they could not make the next regularly scheduled appointment. The study drug preparation is a bioadhesive formulation of progesterone for vaginal application consisting of a polycarbophil-based gel that contains 8% (wt/wt) progesterone. A prefilled, single-use, disposable plastic applicator delivers the dose of 1.125 g of gel containing 90 mg of progesterone. The placebo was Replens®, the bioadhesive delivery system without the progesterone.

Subjects with a documented history of spontaneous preterm birth were screened between 16 0/7 and 22 6/7 weeks of gestation by the investigator or study coordinator. The gestational age was based on the patient's last menstrual period and correlated with an ultrasound biometry algorithm. Each patient had at least one ultrasound examination before randomization to confirm gestational age and rule out major fetal anomalies, and a transvaginal scan to determine the length of the cervix. Subjects meeting the study criteria were enrolled by the investigator between 18 0/7 and 22 6/7 weeks to receive blinded study medication. Following

randomization, daily treatment was initiated by the patient and continued until 37 0/7 weeks' gestational age, occurrence of preterm rupture of the membranes, or preterm delivery. Each patient was evaluated at 2-week intervals. At 28 weeks of gestation all subjects had another transvaginal ultrasound to determine cervical length.

5 Baseline characteristics were similar in the two treatment groups. Progesterone did not decrease the frequency of preterm birth at ≤ 32 weeks. There was no difference in the mean gestational age at delivery, infant morbidity or mortality, or other maternal or neonatal outcome measure. Treatment emergent adverse events were similar for the two groups.

10 Based on these results, prophylactic treatment with vaginal progesterone gel does not effectively reduce the frequency of recurrent preterm birth in high-risk women selected by a history of spontaneous preterm birth. Other methods of risk assessment need to be studied.

15 A determination of the exact number of patients pre-screened at all 53 study sites, including referral offices to these sites, was not considered feasible. An estimate of 1500 pre-screened subjects was obtained by querying the study sites. A total of 711 women were defined as formally screened (informed consent obtained but not randomized), and 42 were subsequently excluded. The most common reasons for exclusion after consent were planned cerclage, comorbid conditions, and failure to document previous spontaneous preterm birth at a qualifying gestational age. A total of 669 patients were considered eligible for enrollment into the study, with 659 randomized to the two treatment groups indicated for maternal history alone (Fig. 2).
20 Nine patients enrolled into the planned subinvestigation for short cervix alone and one qualifying patient lost to follow-up prior to randomization were excluded from the analysis. Patients who took at least one dose of study medication and provided a delivery date were included in the intent-to-treat (ITT) population. Patients without a delivery date were considered lost to follow-up.

25 The ITT population for previous preterm birth patients included 309 patients in the progesterone group and 302 patients in the placebo group. The randomization provided treatment groups that were well matched for age, ethnicity, and body mass index (BMI). Parity, number of prior preterm births, and spontaneous abortions were also similar. The mean ($\pm$ SD) gestational age at randomization was 19.9 ($\pm$ 2.1) and 20.1 ($\pm$ 3.3) weeks for the progesterone

27

and placebo groups, respectively. With regard to prior pregnancy history, 76.4% of progesterone patients and 74.5% of placebo patients had one previous spontaneous preterm birth, and 23.6% and 25.5% of subjects in each group had two or more previous preterm births, respectively.

The rate of preterm birth at ≤ 32 0/7 weeks of gestation, the primary outcome, was not significantly different; 10.0% ($n = 31$) in the progesterone group and 11.3% ($n = 34$) in the placebo group. In the analysis of the primary outcome by country/region, no significant difference existed between a country or region was observed. The mean gestational age at delivery was 36.6 weeks for both the progesterone and placebo groups. Compliance rates with the study medication were also similar: 96.2% for women in the progesterone group and 96.4% for women in the placebo group.

Other study outcomes also did not differ between the progesterone and the placebo groups. The rate of preterm birth was 41.7% ($n = 129$) versus 40.7% ($n = 123$), respectively, at < 37 0/7 weeks; 22.7% ($n = 70$) versus 26.5% ($n = 80$), respectively, at ≤ 35 0/7 weeks; and 3.2% ($n = 10$) versus 3.0% ($n = 9$), respectively, at ≤ 28 0/7 weeks. The survival curves for time to delivery are shown in Figure 5a. Admissions for preterm labor (25.6% for progesterone vs. 24.8% for placebo), administration of tocolytic medications, and administration of antepartum corticosteroid therapy were similar between the two groups. In patients admitted for treatment of preterm labor, the number of days from admission to delivery was 30 for progesterone and 19.6 for placebo (95% CI, -23-2.3). In addition, there were no differences in the rate of preterm rupture of membranes (12.0% vs. 12.6%) or stillbirth/intrauterine fetal demise (1.6% vs. 1.3%) in the progesterone and placebo groups, respectively.

The mean birth weight of the neonates in the progesterone and placebo groups was similar (2680 ± 710 vs. 2661 ± 738 gm, respectively), as was head circumference (32.3 ± 3.34 vs. 32.5 ± 3.75 cm, respectively). There were no differences between treatment and placebo groups for the 1-minute (median score = 8 for each) and 5-minute (median score = 9 for each) APGAR scores, or the rate of admission to a neonatal intensive care unit (17.5% vs. 21.5%). Occurrences of newborn respiratory distress syndrome (11.0% vs. 11.9%), grade 3 or 4 intraventricular haemorrhage (0.3% vs. 0.3%), and necrotizing enterocolitis (1.0% vs. 1.7%) were also similar for the progesterone and placebo groups. Congenital abnormalities potentially acquired in the second or third trimesters were observed in 2 newborns: 1 case each of hip

28

subluxation and pulmonic stenosis in each group. Developmental abnormalities related to first-trimester organogenesis, such as hypospadias, extra digits, and tetralogy of Fallot, were not included. Infant follow-up data for 6, 12, and 24 months of age are still being collected and not available at the time of reporting of these results.

5

Example 2. Randomized trial investigating the efficacy of vaginal progesterone to prevent early preterm birth in women with a shortened cervix in the midtrimester

The study further included women without a history of preterm birth and having a short cervix at the time of enrollment. Although the short cervix only population included 9 patients, the results suggested a possible effect of progesterone with 40% (2/5) delivering ≤ 32 weeks gestation on placebo and 0 (0/4) delivering ≤ 32 weeks gestation on progesterone. As some participants with a history of prior preterm birth also had a short cervix, the preterm birth study population was divided into quartiles based on cervical length. The lowest quartile (≤ 3.2 cm) was combined with the short cervix only patients and subdivided sequentially and the primary and secondary outcomes for women with cervical lengths of ≤ 3.0 cm and < 2.8 cm at the time of enrollment were analyzed. There were an insufficient number of patients with even shorter cervical lengths available for further analysis. For the purposes of the study, the criteria for short cervix was set at less than 2.8 cm. A total of 46 participants fell into this category, and their demographics and characteristics are set forth in Fig. 3.

Generally, a cervical length < 2.8 cm was identified in 46 randomized women: 19 of 313 who received progesterone and 27 of 307 who received placebo. Baseline characteristics of the two groups were similar. The rate of preterm birth at ≤ 32 weeks was significantly lower for progesterone than placebo (0% vs. 29.6%, $P = 0.014$). With progesterone, there were fewer NICU admissions (15.8% vs. 51.9%, $P = 0.016$) and shorter NICU stays (1.1 vs. 16.5 days, $P = 0.013$). There was also a trend toward a decreased rate of neonatal respiratory distress syndrome (5.3% vs. 29.6%, $P = 0.060$). It was determined that vaginal progesterone gel reduces the rate of early preterm birth and improves neonatal outcome in women with mid-trimester cervical shortening.

29

The study included women with a documented history of spontaneous preterm birth (< 35 weeks) in a singleton pregnancy in the immediate preceding parity regardless of cervical length, and women without a history of preterm birth but with midtrimester cervical shortening (≤ 2.5 cm) in the current pregnancy were offered enrollment in the study at 18 0/7 –22 6/7 weeks of gestation. Recruitment began in April 2004 and the last patient delivered January 8, 2007.

Women were excluded from the study if they had a condition or complication of pregnancy prior to screening that increased the maternal or fetal risk of an adverse outcome, significantly increased the risk of a medically indicated (nonspontaneous) preterm birth, or would likely result in lack of compliance or early discontinuation of the study. Therefore, women were excluded if any of the following conditions were present: age < 18 or > 45 years; multifetal gestation; history of an adverse reaction to progesterone or any component present in the treatment medication; treatment with progesterone within 4 weeks preceding enrollment; or current treatment for a seizure disorder, psychiatric disorder, or chronic hypertension. Patients were also excluded from the trial if they had a history of acute or chronic congestive heart failure, renal failure, or uncontrolled diabetes mellitus; an active liver disorder; an HIV infection with a CD4 count < 350 cells/mm³ and requiring multiple antiviral agents; a placenta previa or low-lying placenta and placed on vaginal precautions; a history of breast or genital tract malignancy; a thromboembolism; or a müllerian anomaly. Patients who were currently or previously enrolled in another investigational study within one month prior to randomization were not included.

Patients were also restricted from participation in the trial if the present pregnancy was complicated by a major fetal anomaly or a known chromosome disorder. Patients with a cervical cerclage in place, or those intending to have one placed during the current pregnancy, were excluded from the study, as were those with signs of preterm rupture of membranes, vaginal bleeding, amnionitis, or preterm labor at enrollment.

Women with a history of spontaneous preterm birth in the preceding pregnancy regardless of cervical length or women without a history of preterm birth but with midtrimester cervical shortening in the current pregnancy were screened by the investigator or study coordinator between 16 0/7 and 22 6/7 weeks of gestation. Prior history of spontaneous preterm

30

birth was confirmed by evaluation of the patient's medical records before enrollment. Gestational age was based on the patient's last menstrual period and correlated with an ultrasound biometry algorithm. Each patient had at least one ultrasound examination before randomization to confirm gestational age and rule out major fetal anomalies, and a transvaginal scan to determine the length of the cervix. Subjects meeting the study criteria were enrolled by the investigator between 18 0/7 and 22 6/7 weeks and received identically packaged, sequentially numbered progesterone or placebo vaginal gel in a 1:1 ratio. A SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) procedure for variable block size was used to generate a randomization schedule stratified by study site and by inclusion criteria (prior preterm birth or short cervix). Quintiles, Inc. (Kansas City, MO, USA) generated the randomization sequences, which were confidentially provided to the packaging company. Treatment allocation was concealed by an identical packaging and labelling process performed by Aptuit, Inc. (Mount Laurel, NJ, USA). The study patients, obstetric care providers, study investigators, study coordinators, and study monitors were blind to the exposure status (progesterone or placebo) of all study patients.

Following randomization, daily treatment was initiated by the patient and continued until 37 0/7 weeks' gestational age, occurrence of preterm rupture of membranes, or delivery. Each patient was evaluated at 2-week intervals. All subjects had another transvaginal ultrasound to determine cervical length at 28 weeks of gestation.

Prior to beginning the study, baseline measurements of each of the participant's cervical length were taken and are summarized in Fig.1. During the study, cervical length measurements were made by ultrasound at both baseline and later at 28 weeks after a period of 6-10 weeks of dosing. The mean cervix length of 3.7 cm was the same for both the treatment and placebo groups, and the range of cervical length for all participants was between 1.1 cm and 7.9 cm. At 28 weeks gestation, each participant's cervix was re-measured and the data was compared to the baseline data, and an unexpected and surprising finding was discovered. As shown in Fig. 4, the mean decrease in cervix length after 28 weeks for participants in the placebo group was 0.61 cm, while the mean decrease in cervix length over the same period of time for those participants in the treatment group (*i.e.*, on the progesterone regimen) was only 0.44 cm. Because the p-value for the overall test was 0.038, the results indicate that there was a

31

statistically significant decrease in the amount of shortening or effacing of the cervix length for women on the progesterone regimen compared to women taking placebo.

The results of the study are depicted using Kaplan-Meier curves as shown in Figs. 5b-10, examining the preterm birth endpoint in the study. Fig. 5b is a curve for time to delivery for all randomized patients. Though the curves for each group in Fig. 5b appear to have substantial overlap, when the results are broken down further for analysis by patient cervical length at baseline, the difference in outcome between the treatment and placebo groups is clearly visible. For patients having a baseline cervical length of less than or equal to 3.2 cm, (Fig. 6), less than or equal to 3.0 cm (Figs. 8 and 9), and less than 2.8 cm (Fig. 10), participants in the treatment group clearly exhibited a probability of not delivering over a longer gestation period compared to participants in the placebo group. As shown in Fig. 7, no statistically significant difference in outcome was reflected between the treatment and placebo groups in patients having a baseline cervical length greater than 3.2 cm at baseline.

Referring to Fig. 10, which shows the probability of patients with baseline cervical length less than 2.8 cm remaining undelivered, the participant group having a cervical length of less than 2.8 cm experienced a significant reduction in the frequency of preterm birth. As shown in Fig. 10, among 46 subjects (19 treated with progesterone, e.g., Prochieve® brand progesterone, and 27 placebo) the frequency of preterm birth in the treatment group was 0%, vs. 29.6% in the placebo group ($P = 0.014$). For the purposes of this study, parameter for preterm birth was set at less than or equal to 32 weeks. Fig. 11 includes a more detailed breakdown of delivery at various points of gestation for the progesterone and the placebo groups, namely for less than or equal to 37, 35, 32, and 28 weeks. The outcome was markedly improved for the treatment group over the placebo group at each time point. Specifically, for less than or equal to 37 and less than 35 weeks, treatment reduced the number of preterm delivery by about half, and for less than or equal to 32 and less than or equal to 28 weeks, there were no preterm deliveries in the treatment group, though there were 8 and 3 preterm deliveries, respectively, in the placebo group.

Study results also revealed an improved outcome for neonates born to participants in the progesterone group, which is shown in Fig. 12. When administered to women with a cervical length < 2.8 cm, progesterone therapy reduced the number of admissions to the NICU

32

(15.8% vs. 51.9%, $P = 0.016$) and decreased the length of NICU stay (1.1 vs. 16.5 days, $P = 0.013$). There was a trend toward a reduction in total neonatal hospital days (5.8 vs. 18.2 days, $P = 0.055$) and decreased occurrence of neonatal respiratory distress syndrome (5.3% vs. 29.6%, $P = 0.060$) with progesterone therapy.

5 In the subgroup of women enrolled with a cervical length of < 2.8 cm, 2 fetal/infant deaths occurred in the placebo group ([1] term, expired at 11 months of age, SIDS; [2] 35 weeks of gestation, aspiration pneumonia) and none in the vaginal progesterone group.

10 Based on the results of this study, it is evident that administering progesterone to pregnant women effectively decreases the amount of shortening or effacing of their cervixes, most notably in women with short cervixes.

Example 3. Population Having a Baseline Cervical Length of < 2.8 cm

15 The data for a subgroup of participants having a baseline cervical length of less than or equal to 2.8 cm is provided in Table 1 below. The results show that 8 of the 27 participants who received the placebo regimen gave birth earlier than 32 weeks, while none of the 19 participants who received the progesterone regimen gave birth earlier than 32 weeks. As indicated by the two-sided p-value of 0.014 and the 95% CI -0.469, -0.124, the results indicate the statistically significant effect in the reduction of births before 32 weeks by administration of progesterone compared to placebo among a population of pregnant women having a baseline cervical length of ≤ 2.8 cm. See also FIGS. 12 and 14a-e, which provide a comparison between treatments for infant outcomes of patients using placebo versus patients using Prochieve® progesterone.

20

33

Table 1

		Births > 32 Weeks	Births ≤ 32 Weeks	Total
Placebo Group	Number	19	8	27
Treatment Group	Number	19	0	19
	Total	38	8	46
			Fisher's Exact Test p-Value	0.014
			95% CI	-0.469, -0.124

Example 4. Population Having a Baseline Cervical Length of ≤ 3.0 cm

5 The data for a subgroup of participants having a baseline cervical length of less than or equal to 3.0 cm is provided in Table 2 below. The results show that 11 of the 58 participants who received the placebo regimen gave birth at 32 weeks or earlier, while only 5 of the 58 participants who received the progesterone regimen gave birth at 32 weeks or earlier. These results are significant according to the 95% CI and the 2-sided p-value indicates a trend for the effect in the reduction of births before 32 weeks by administration of progesterone compared to placebo among the population of pregnant women having a baseline cervical length of ≤ 3.0 cm. See also FIGS. 13a-e, which provide a comparison between treatments for infant outcomes of patients using placebo versus patients using Prochieve® progesterone.

10

Table 2

		Births > 32 Weeks	Births ≤ 32 Weeks	Total
Placebo Group	Number	47	11	58
Treatment Group	Number	54	4	58
	Total	101	15	116
			Two-sided Pr ≤ P	0.094
			95% CI	-0.214, -0.001

34

The term "about," as used herein, should generally be understood to refer to both the corresponding number and a range of numbers. Moreover, all numerical ranges herein should be understood to include each whole integer within the range.

5 While illustrative embodiments of the invention are disclosed herein, it will be appreciated that numerous modifications and other embodiments can be devised by those of ordinary skill in the art. Features of the embodiments described herein can be combined, separated, interchanged, and/or rearranged to generate other embodiments. Therefore, it will be understood that the appended claims are intended to cover all such modifications and
10 embodiments that come within the spirit and scope of the present invention.

35

CLAIMS

1. A medicament comprising a progesterone, for use in treating or preventing the onset of preterm labour and subsequent preterm birth in a pregnant woman with a short or effaced cervix, wherein the progesterone is present in an amount sufficient to minimize the shortening or effacing of the cervix.
2. A medicament as claimed in claim 1, which is in the form of a vaginal gel, a vaginal suppository, a vaginal cream or a vaginal solid dosage form.
3. A medicament as claimed in claim 1 which is formulated for administration by an intramuscular, oral, rectal, subcutaneous, vaginal, intradermal, topical, intranasal, intraperitoneal, intraarticular, intraventricular, intrathecal, intravaginal, or intravenous route.
4. A medicament as claimed in any one of the preceding claims, wherein the progesterone comprises natural progesterone or a metabolite of progesterone.
5. A medicament as claimed in any one of the preceding claims, wherein the progesterone comprises a synthetic progesterone selected from 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate, medroxyprogesterone acetate, norethindrone, norethindrone acetate, norethindrone enanthate, desogestrel, levonorgestrel, lynestrenol, ethynodiol diacetate, norgestrel, norgestimate, norethynodrel, gestodene, drospirenone, trimegestone, levodesogestrel, gestodyne, nesterone, etonogestrel, and derivatives from 19-nor-testosterone.
6. A medicament as claimed in any one of the preceding claims, for daily administration.
7. A medicament as claimed in any one of the preceding claims, for administration from about the 18th to 22nd week of gestation until about the 37th week of gestation.
8. A medicament as claimed in claim 6, for administration over a period of from about 14 to 19 weeks.

36

9. A medicament as claimed in claim 6, for administration from about the 16th week of gestation until about the 37th week of gestation.

10. A medicament as claimed in claim 6, for administration over a period of about 21 weeks.

5 11. A medicament as claimed in claim 6, for administration from the time of a positive pregnancy test until about the 37th week of gestation.

12. A medicament as claimed in claim 6, for administration from about the 2nd to the 4th week of gestation.

13. A medicament as claimed in claim 6, for administration for about 33 to 35 weeks.

10 14. A medicament as claimed in claim 6, for administration depending on the gestational age at the beginning of treatment and the date of delivery.

15. A medicament as claimed in any one of the preceding claims, which is formulated to deliver a dosage of from about 45 mg to about 800 mg of the progesterone.

15 16. A medicament as claimed in any one of the preceding claims, which is in the form of, or is contained in, a drug delivery system comprising the progesterone, a water-soluble, water-swelling cross-linked polycarboxylic acid polymer, and at least one adjuvant.

17. A medicament as claimed in any one of the preceding claims, wherein the cervix of the pregnant woman has a length greater than about 1.0 cm.

20 18. A medicament as claimed in any one of the preceding claims, wherein the cervix of the pregnant woman has a length of from about 1.0 cm to about 8.0 cm.

19. A medicament as claimed in any one of the preceding claims, wherein the cervix of the pregnant woman has a length less than or equal to about 3.0 cm.

20. A medicament as claimed in any one of the preceding claims, wherein the progesterone comprises both a natural progesterone and 17-alpha-hydroxyprogesterone.

207

21 A medicament as claimed in any one of the preceding claims, which is formulated to deliver a dose of about 90 mg of the progesterone, and wherein the progesterone is a natural progesterone.

22 A medicament as claimed in any one of the preceding claims, which is for use in
5 improving neonatal morbidity and mortality in a preterm neonate expected by, or subsequently born to, the pregnant woman with a short or effaced cervix.

23 A medicament as claimed in any one of the preceding claims, which is for administration in combination with one or more compounds for the treatment or prophylaxis of preterm birth.

10 24 A medicament as claimed in any one of claims 1 to 22, which is for administration in combination with a clinical procedure for the treatment or prophylaxis of preterm birth.

25 Use of a progesterone in the manufacture of a medicament for treating or preventing the onset of preterm labour and subsequent preterm birth in a pregnant woman with a
15 short or effaced cervix, wherein the progesterone is used in an amount sufficient to minimize the shortening or effacing of the cervix.

26 A drug delivery device configured for insertion into the vagina, which comprises a medicament as claimed in any one of claims 1 to 22.

20 27 A delivery device according to claim 26, wherein the device is, or comprises, a cervical ring.

28 A method of treating or preventing the onset of preterm labour and subsequent preterm birth in a pregnant woman with a short or effaced cervix, which method comprises administering to the woman a progesterone in an amount sufficient to minimize the shortening or effacing of the cervix.

25 29 A method of improving neonatal morbidity and mortality in a preterm neonate, which method comprises administering to a pregnant woman with a short or effaced cervix a

38

WO 2008/096122

PCT/GB2008/000397

progesterone in an amount sufficient to minimize or delay further shortening or effacing of the cervix or to prolong gestation.

5

39

Demographics and Pre-treatment Subject Characteristics

	Descriptive Statistic	Placebo (N = 302)	Prochieve (N = 309)	Total (N = 611)
Age (Years)	n	302	308	610
	Mean	27.3	27.1	27.2
	Std. Dev.	5.60	5.82	5.71
	Median	26.5	25.9	26.2
	Min - Max	17.9 - 40.8	16.1 - 44.2	16.1 - 44.2
Race	n (%)	99 (32.8%)	111 (35.9%)	210 (34.4%)
Caucasian	n (%)	85 (28.1%)	76 (24.6%)	161 (26.4%)
African-American	n (%)	14 (4.6%)	22 (7.1%)	36 (5.9%)
Hispanic	n (%)	60 (19.9%)	55 (17.8%)	115 (18.8%)
Asian/Pacific Islander	n (%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Native American	n (%)	43 (14.2%)	45 (14.6%)	88 (14.4%)
Other	n	295	305	600
Cervical Length (cm)	Mean	3.7	3.7	3.7
	Std. Dev.	0.90	0.72	0.81
	Median	3.6	3.7	3.6
	Min - Max	1.1 - 7.9	2.0 - 6.4	1.1 - 7.9
Gestational Age First Dose (1)	n (%)	21 (7.0%)	25 (8.1%)	46 (7.9%)
< 18 0/7 Weeks	n (%)	85 (28.1%)	85 (27.5%)	170 (27.8%)
18 0/7 Weeks to <= 18 6/7 Weeks	n (%)	66 (21.9%)	56 (18.1%)	122 (20.0%)
19 0/7 Weeks to <= 19 6/7 Weeks	n (%)	39 (12.9%)	53 (17.2%)	92 (15.1%)
20 0/7 Weeks to <= 20 6/7 Weeks	n (%)	34 (11.3%)	41 (13.3%)	75 (12.3%)
21 0/7 Weeks to <= 21 6/7 Weeks	n (%)	57 (18.9%)	49 (15.9%)	106 (17.3%)
>= 22 0/7 Weeks				

(1) Gestational age at first dose is calculated based on the accepted estimated data of confinement.

Fig. 1

40

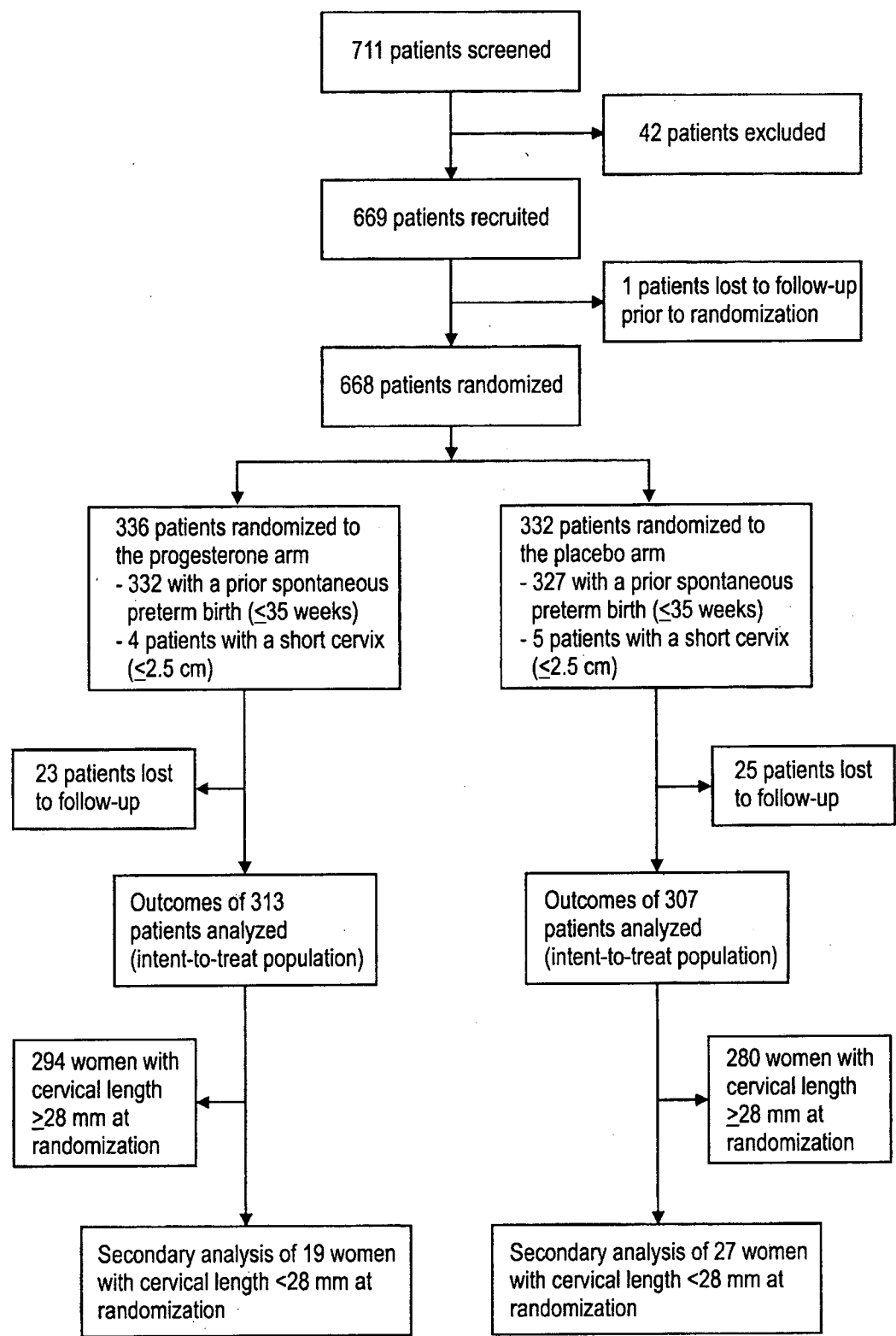


Fig. 2

Baseline demographic and obstetric characteristics of women with a short cervix (< 28 mm)

	Progesterone (n = 19)	Placebo (n = 27)	Total (n = 46)	P value
Maternal age (years), mean (SD)	27.4 (4.9)	25.4 (4.8)	26.2 (4.9)	0.18
Race/Ethnicity, n (%)				
Caucasian	9 (47.4)	10 (37)	19 (41.3)	0.55
African-American	3 (15.8)	11 (40.7)	14 (30.4)	0.10
Hispanic	1 (5.3)	0	1 (2.2)	0.40
Asian/Pacific Islander	0	4 (14.8)	4 (8.7)	0.13
Other	6 (31.6)	2 (7.4)	8 (17.4)	0.05
Body mass index (BMI), mean (SD)	28.5 (8.3)	26.9 (6.7)	27.6 (7.3)	0.52
No. of deliveries, mean (SD)	1.1 (0.8)	1.6 (1.1)	1.3 (1.0)	0.09
No. of prior preterm births, mean (SD)	1.2 (0.5)	1.4 (0.8)	1.3 (0.7)	0.26
>1 prior preterm birth, n (%)	7 (37)	5 (19)	12 (26)	0.80
Prior cervical surgery, n (%)	3 (16)	6 (22)	9 (20)	0.70
No. of prior spontaneous abortions, mean (SD)	0.8 (1.4)	0.4 (0.7)	0.6 (1.1)	0.22
Gestational age at randomization (weeks), mean (SD)	19.9 (2.1)	20.1 (3.3)	20.0 (2.8)	0.98

Fig. 3

9

42

Cervical Length at Week 28

Cervical Length (cm)		Change from Screening				Difference	95% Confidence Interval
		Placebo (n=3-2)	Prochieve (N=309)	Placebo	Prochieve		
Week 28	n	280	275	274	273		
	Mean	3.1	3.3	-0.6	-0.5	-0.16	(-0.31, -0.01)
	Std. Dev.	0.93	0.87	0.90	0.87		
	Median	3.1	3.2	-0.5	-0.3		
	Min - Max	0.5 - 5.9	0.6 - 5.8	-3.6 - 1.9	-3.9 - 1.7		
Analysis of Covariance (ANCOVA)							
Source					df	p-value	
Investigator effect					5	0.349	
Gestational Age of the Previous Preterm Delivery (wks)					1	0.344	
Subject's age (yr)					1	0.832	
Cervical Length at Screening (cm)					1	0.015	
Body Mass Index (kg/m**2)					1	<0.001	
Race					1	0.960	
					3	0.123	
Treatment Group					1	0.020	
Week 28 Change from Screening Adjusted Means (LSmeans):							
				Placebo = -0.61	Prochieve = -0.44	-0.16	(-0.30, -0.03)
P-Value for Overall Test of the Raw Means: 0.038							

NOTE: P-value for overall test of raw means based on t-test.

Fig. 4

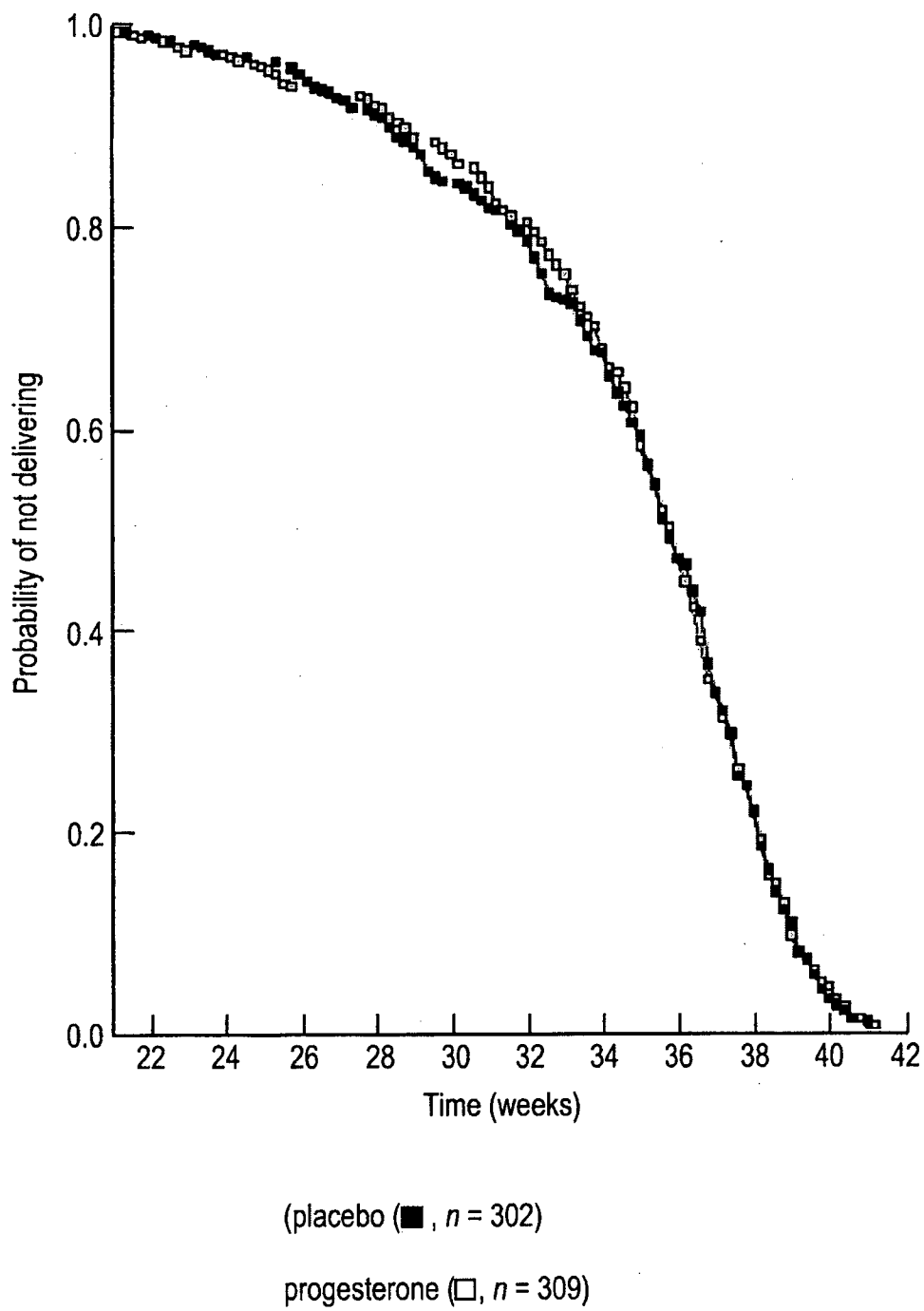


Fig. 5a

44

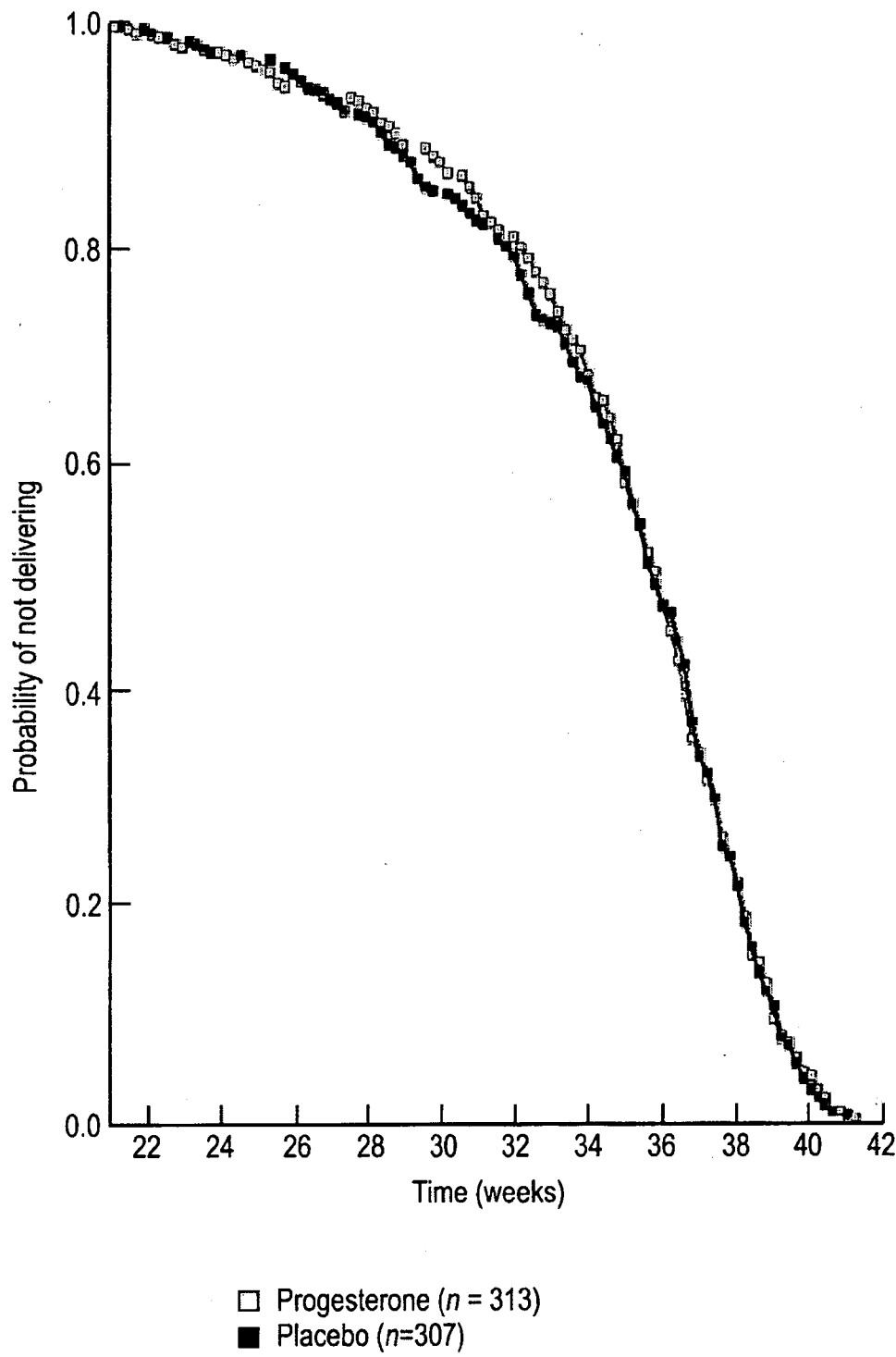


Fig. 5b

45

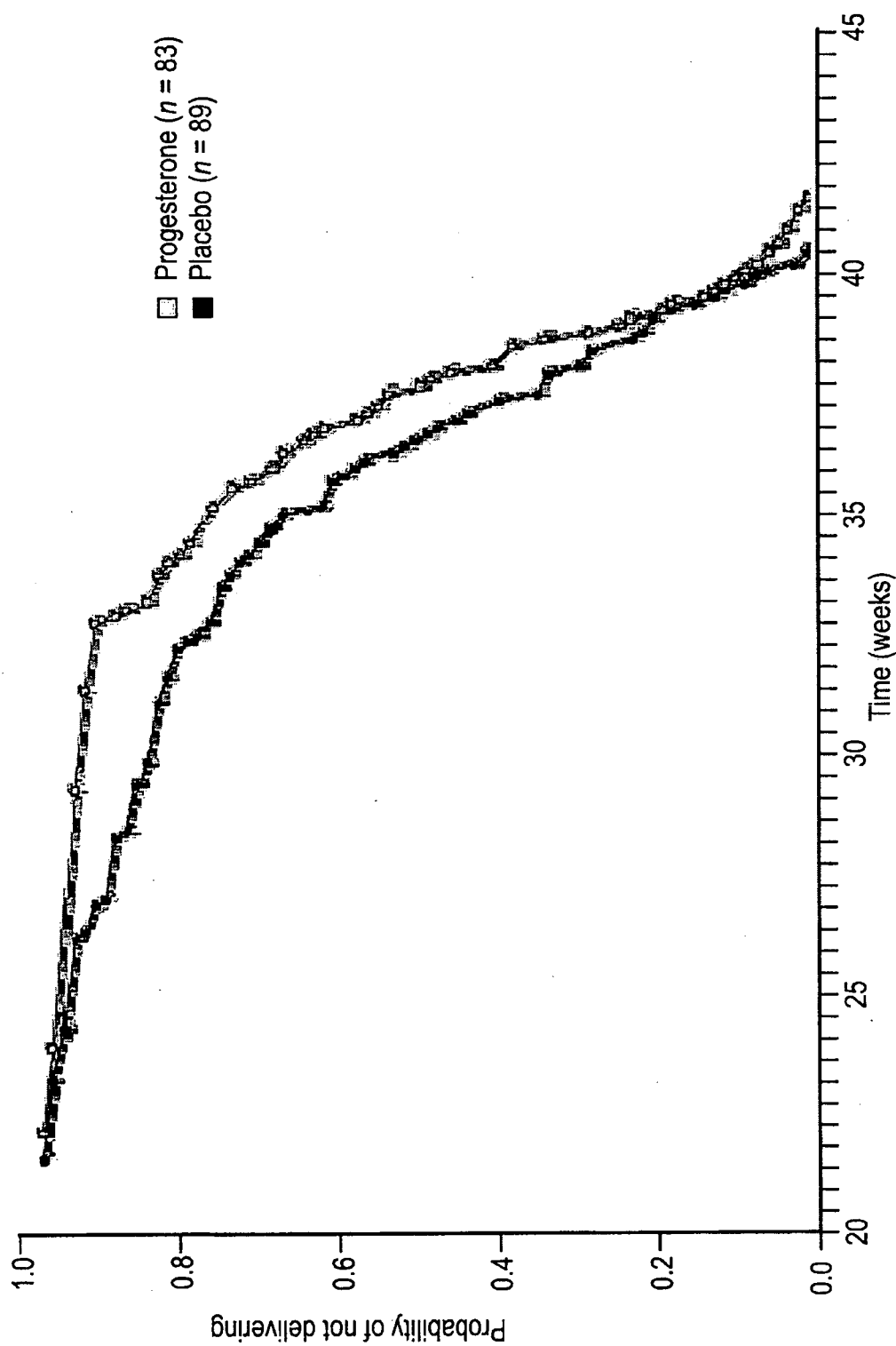


Fig. 6

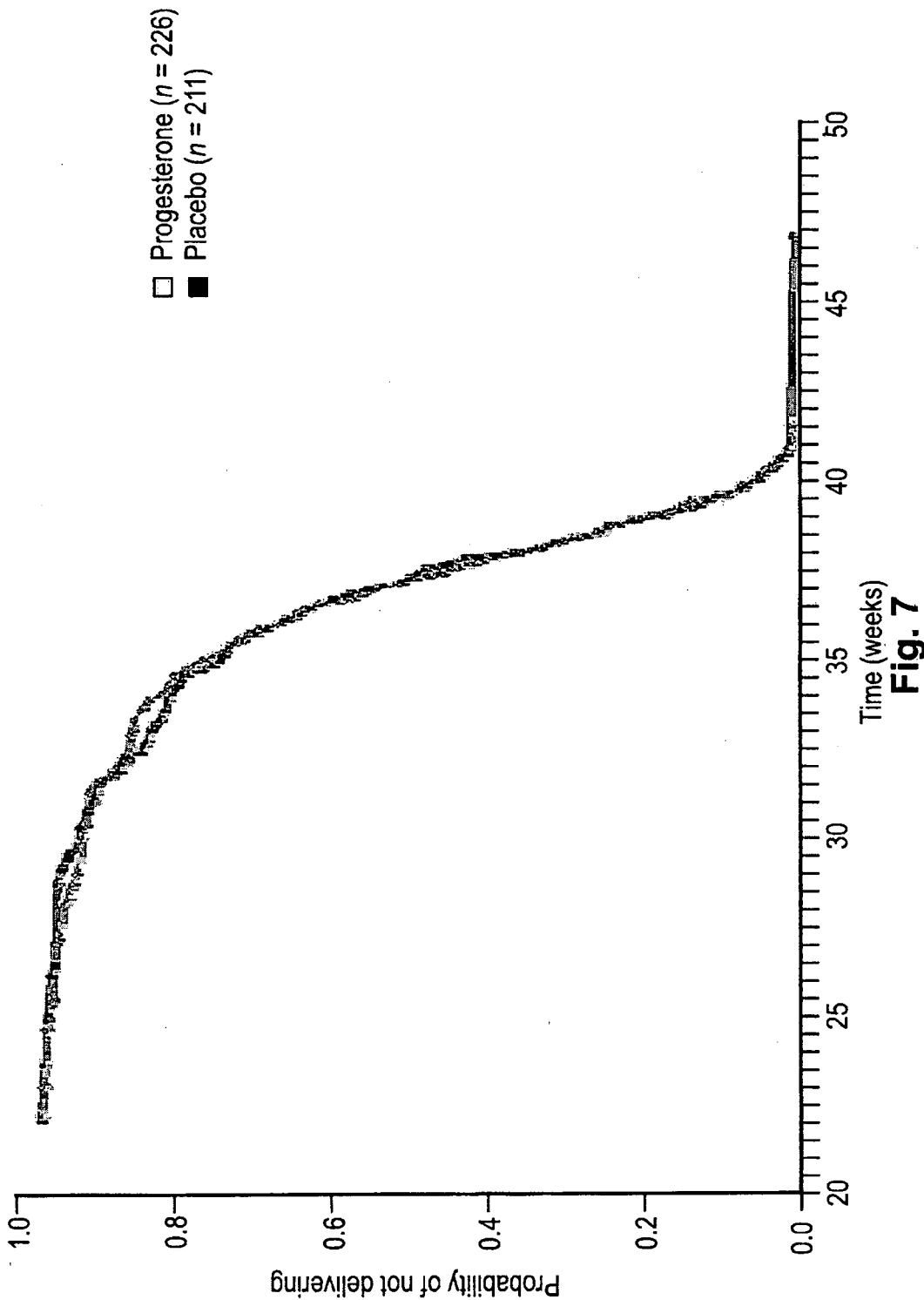
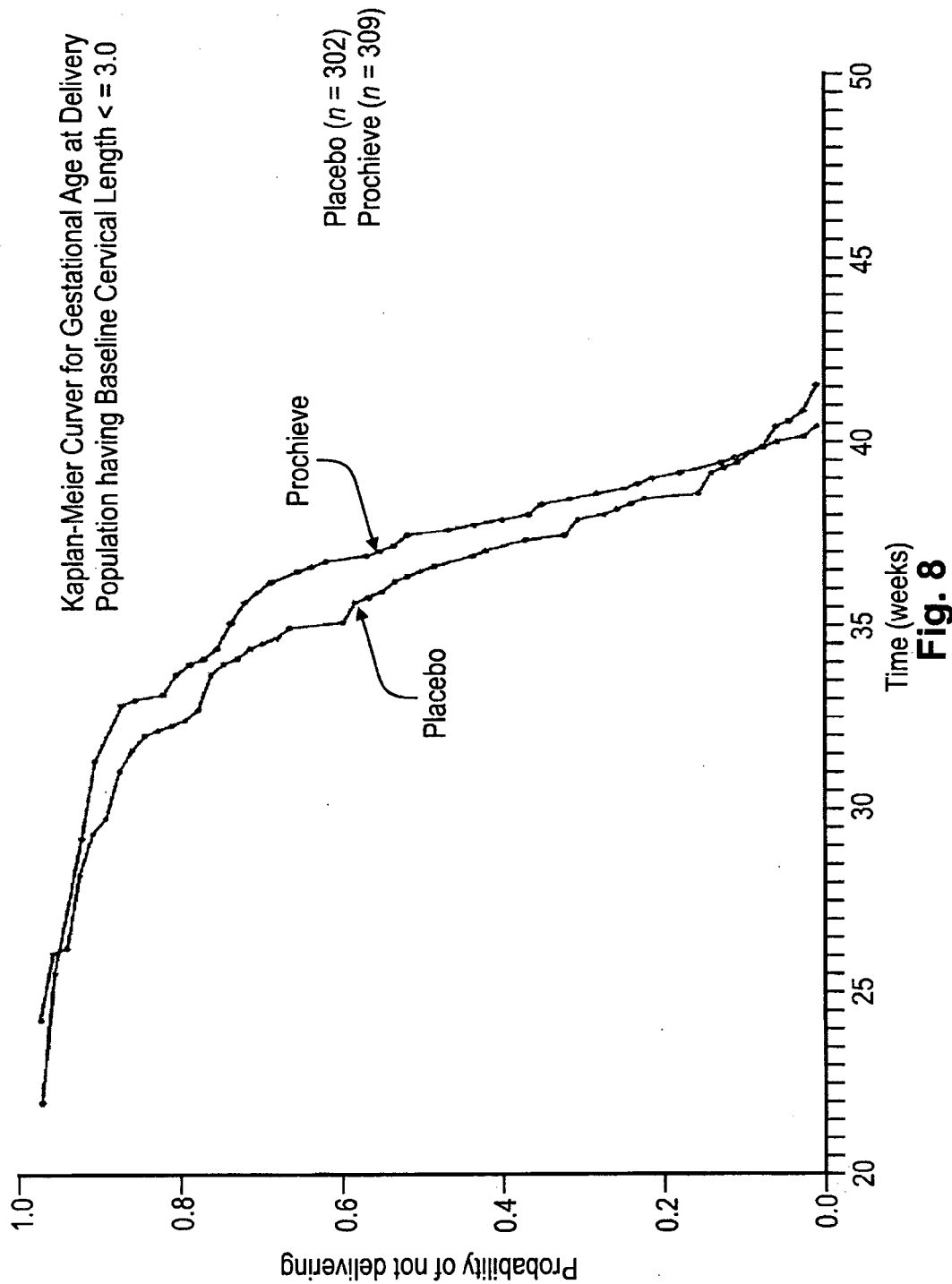


Fig. 7

Handwritten signature or initials.

47



Placebo ($n = 58$)
Progesterone ($n = 58$)

Wilcoxon test $P = 0.043$
Log rank test $P = 0.057$

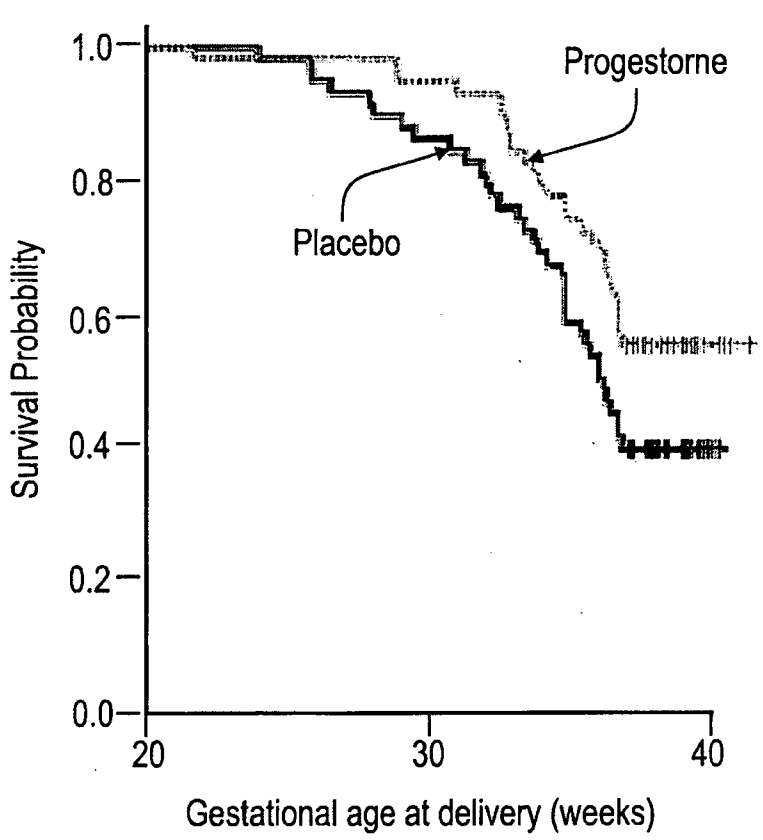


Fig. 9

22 Investigators
N = 46 (19 Prochieve, 27 Placebo)
Fisher's Exact Test at 32 weeks:
0% Prochieve vs. 29.6% Placebo; $p=0.014$

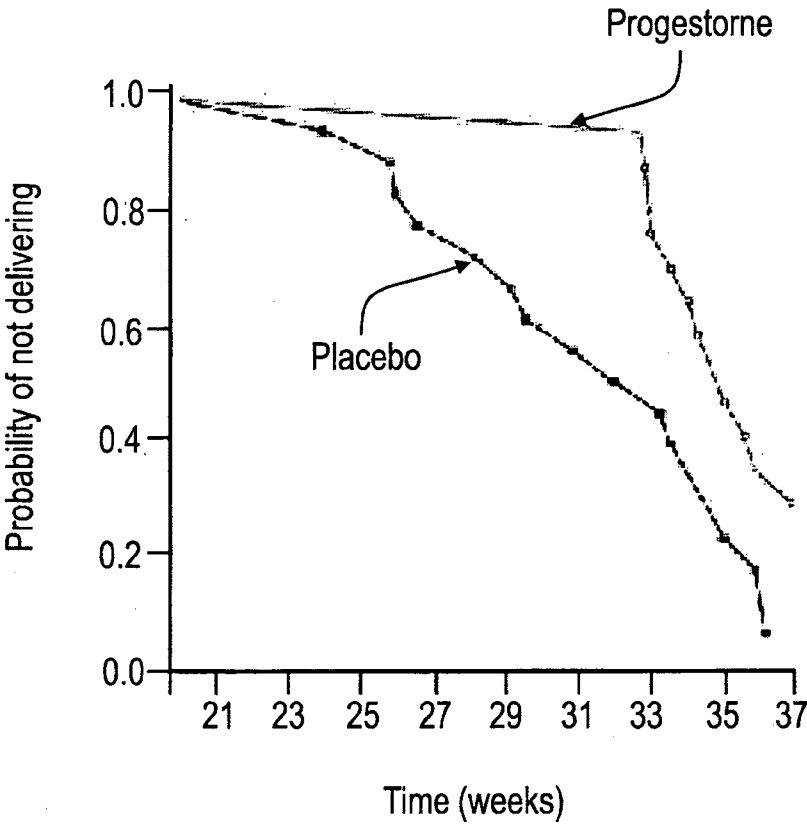


Fig. 10

Preterm birth outcomes in women with a cervical length < 28 mm at enrollment

	Progesterone (n = 19)	Placebo (n = 27)	P value
Gestational age at birth (weeks), mean (SD)	36.3 (2.4)	34.6 (4.6)	0.160
Preterm birth, n (%)			
< 37 weeks	8 (42.1)	16 (59.3)	0.370
≤35 weeks	7 (36.8)	13 (48.1)	0.551
≤32 weeks*	0	8 (29.6) [†]	0.014 [‡]
≤28 weeks	0	3 (11.1)	0.257
Cervical length at enrollment (mm)			
mean (SD)	24 (0.2)	22 (0.5)	0.07
median (range)	25 (19-27)	25 (11-27)	
Cervical length at 28 weeks (mm), mean (SD)	25 (0.8)	22 (0.8)	0.27
Change in cervical length (mm), mean (SD)	2 (0.9)	0 (0.9)	0.70
Admission for preterm labor, n (%)	6 (31.6)	7 (25.9)	1.0
Latency period to delivery after tocolysis for preterm labor (days), mean (SD)	42.7 (52.3)	10.0 (18.0)	0.287
Compliance [§] , % (SD)	93.9 (9.77)	94.7 (13.03)	

Fig. 11

5

Neonatal outcomes in women with a cervical length < 28 mm at enrollment

	Progesterone (n = 19)	Placebo (n = 27)	P value
Birth weight (g), mean (SD)	2726 (645)	2290 (937)	0.1
No. of hospital days, mean (SD)	5.8 (9)	18.2 (25.5)	0.055
NICU admission, n (%)	3 (15.8)	14 (51.9)	0.016
No. of days in NICU for admissions, mean (SD)	1.1 (2.7)	16.5 (24.9)	0.013
Respiratory distress syndrome, n (%)	1 (5.3)	8 (29.6)	0.060
Intraventricular hemorrhage, n (%)			
Grade 1	0	2 (7.4)	0.5
Grade 2	0	0	
Grade 3	0	0	
Grade 4	0	0	
Necrotizing enterocolitis, n (%)			
Surgical	0	0	
Clinical	0	1 (3.7)	1.0
Proven sepsis, n (%)	1 (5.3)	3 (11.1)	1.0
Neonatal death, n (%)	0	1 (3.7)	1.0

Fig. 12

52

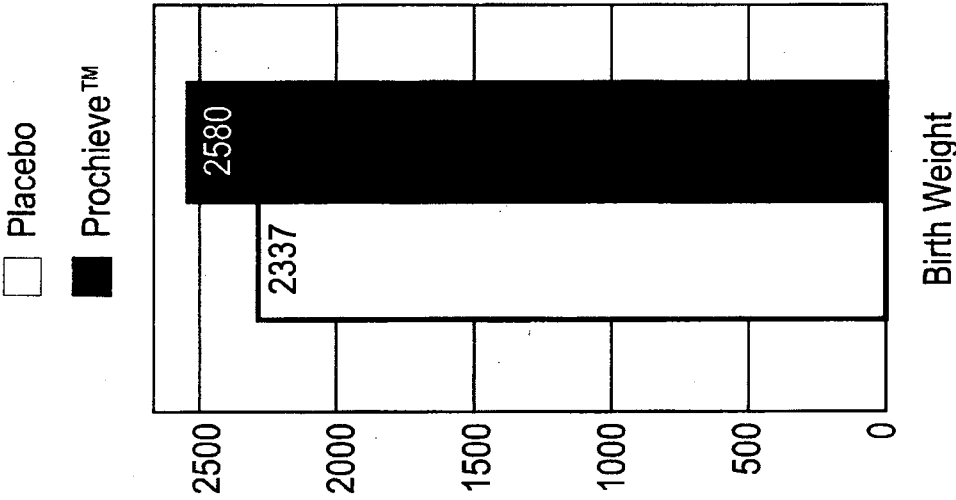


Fig. 13b

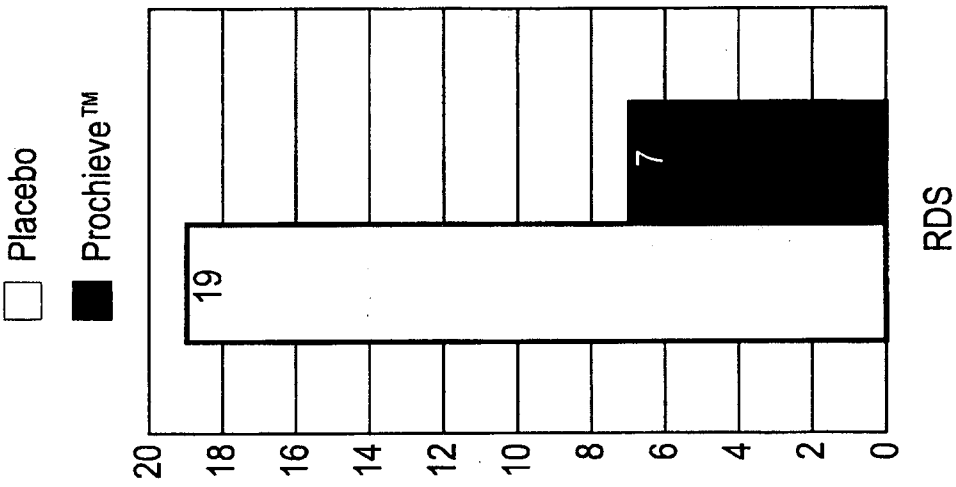


Fig. 13a

53

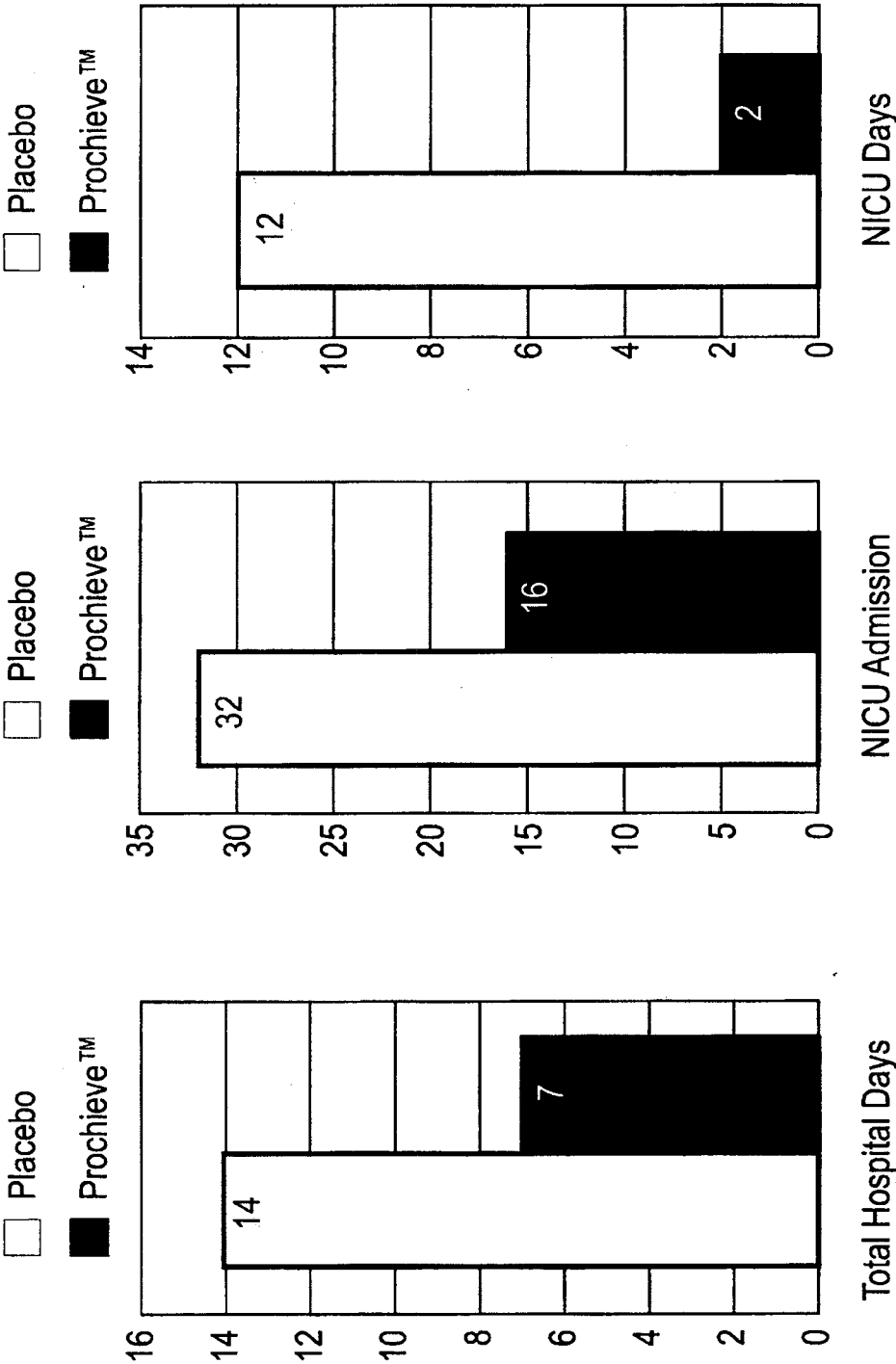


Fig. 13c

Fig. 13d

Fig. 13e

54

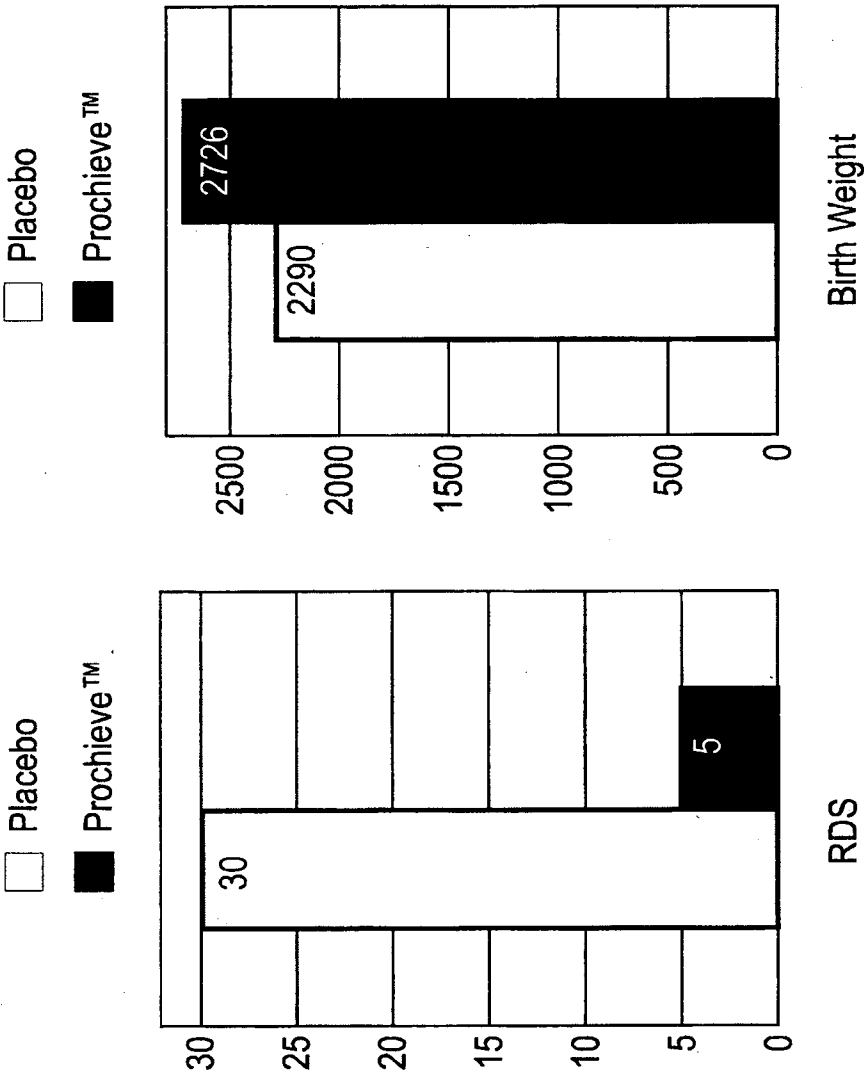


Fig. 14a

Fig. 14b

SS

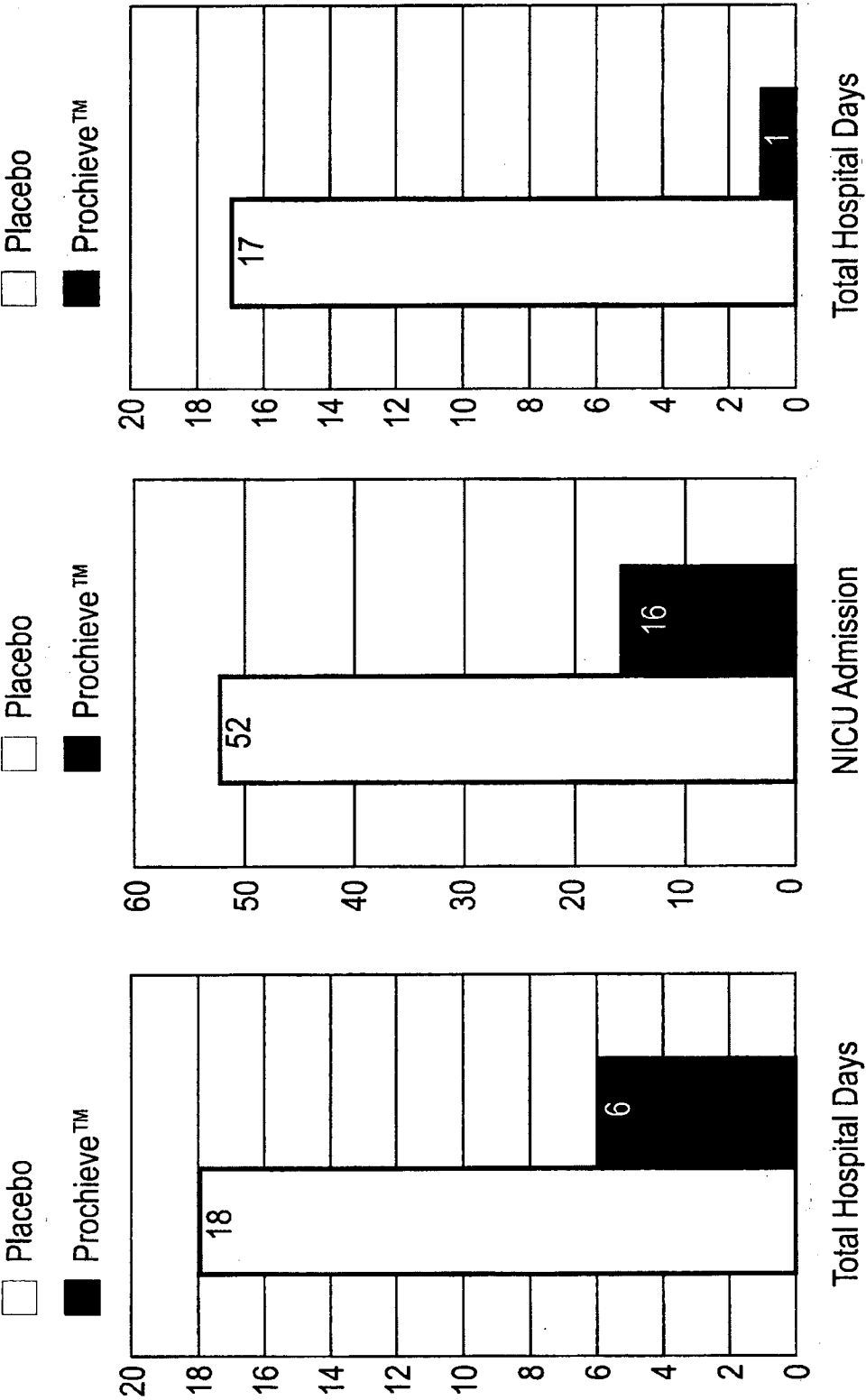


Fig. 14e

Fig. 14d

Fig. 14c

56

PROGESTERONA PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DEL PARTO**PREMATURO ESPONTÁNEO**

5

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES ANTERIORES

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/888,480; que se presentó en Febrero 6, 2007, y la Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/973,667; que se presentó en Septiembre 19, 2007, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un método para tratar o prevenir el parto prematuro espontáneo en mujeres embarazadas mientras se mejora la salud neonatal. Más particularmente, la invención se relaciona con un método para tratar o prevenir el inicio del parto prematuro que conduce a parto prematuro al administrar a una mujer embarazada una cantidad de progesterona que es suficiente para prolongar la gestación al retrasar el acortamiento o borramiento de su cuello uterino. Adicionalmente, la invención se relaciona con un método para tratar o prevenir el inicio del parto prematuro mientras se reduce la mortalidad y/o morbilidad neonatal al administrar a una mujer embarazada sintomática de un acortamiento de cuello uterino una cantidad efectiva de progesterona para retrasar el parto y para reducir la mortalidad y/o morbilidad neonatal.

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

Se sabe generalmente que las mujeres embarazadas quienes experimentan parto prematuro espontáneo (PTB) que empieza con parto prematuro (también se denomina intercambiabilmente aquí como "parto prematuro") e inicia teniendo contracciones regulares que originan que su cuello uterino empiece a abrirse o disiparse (llamado dilatación y borramiento) y se suavicen antes que ellas alcancen aproximadamente 37 semanas de gestación. Si una mujer pare un bebé antes de 37 semanas, esto típicamente y convencionalmente se llama un parto prematuro y el bebé se considera prematuro.

El parto prematuro subsiste como uno de los problemas más serios en obstetricia, con enorme impacto en los lactantes, sus familias, y nuestra sociedad. De acuerdo con un estudio reciente publicado por el Instituto de Medicina, la incidencia del parto prematuro ha crecido de 33% desde 1981, y cada año aproximadamente 500,000 mujeres tienen partos prematuramente solo en los Estados Unidos lo que resulta en un costo anual de \$26 mil millones de parto prematuro a nuestro sistema de salud nacional. Se ha reportado recientemente que los partos prematuros ocurren en 15% de las embarazadas en el mundo desarrollado y 12.7% de todos los partos en los Estados Unidos en 2006 y 12.4% de todos los partos en los Estados Unidos 2004. Ver, por ejemplo, *Use of progesterone to reduce preterm birth*, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No. 291, Vol. 102, No. 5, Noviembre 2003, páginas 1115-1116; Hamilton, B. E., Annal Summary of Vital Statistics: 2005, Pediatrics, Vol. 119, No. 2, Febrero 2007, páginas 345-360.

Se considera que un parto prematuro antes de 32 semanas de gestación representa un riesgo extremadamente alto de morbilidad y mortalidad. Adicionalmente, un parto prematuro entre 32 y 36 semanas de gestación se ha encontrado que es particularmente alarmante por tener un gran número de lactantes en riesgo. El parto prematuro cuenta con 60-70% de la mortalidad infantilidad, y es una causa líder de los gastos del cuidado de la salud en el periodo perinatal y a lo largo de la vida para los lactantes sobrevivientes. Avances recientes en la obstetricia moderna y el cuidado neonatal han conducido a mejorar la supervivencia del lactante, sin embargo, 55% de los recién nacidos con un peso al nacer extremadamente bajo (< 1000 g) o parto muy prematuro (< 28 semanas) quienes sobreviven a la mitad de la infancia muestra evidencia de deterioro del comportamiento, educacional y cognitiva clínicamente significativa.

Aproximadamente 20%-30% de los partos prematuros son el resultado de una decisión médica para lograr el parto por indicios maternos o fetales. El resto de los partos prematuros es espontáneo, usualmente luego del inicio de parto prematuro o ruptura de las membranas. Varios factores de riesgo para el parto prematuro se han identificado que incluyen: gestación multifetal, tensión materna, infección intrauterina y sistémica, raza, y estado socioeconómico. El Estudio de Predicción Prematuro encuentra que una historia del parto prematuro espontáneo anterior es un predictor fuerte del parto prematuro posterior con un parto anterior de 23-27 semanas que eleva 11 veces el incremento en el riesgo. Desafortunadamente, sin embargo, los métodos de evaluación del riesgo utilizando solo los factores de riesgo históricos tienen una sensibilidad baja inaceptable y valor predictivo pobre. El riesgo con base en la historia complementaria se evalúa con tecnología, específicamente una evaluación ultrasonográfica del cuello uterino, que agrega sensibilidad y especificidad mejorada. La identificación ultrasonido del

acortamiento cervical se correlaciona con un incremento logarítmico en el riesgo de parto prematuro. Ver Iams et al, *The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery*, N. Engl. J. Med. 1996; 334: 567-572.

- 5 De los lactantes prematuros sobrevivientes, muchos se afligen con dificultades de permanentes como parálisis cerebral, retardo mental, enfermedad de pulmón crónica, déficit de visión y auditivo, e incapacidades del aprendizaje. Cuanto más maduro es un niño al nacer, es más probable que él o ella sobrevivan y es menos probable que él o ella tengan problemas relacionados con la salud. Los bebés
- 10 prematuros que nacen entre 34 y 37 semanas son generalmente relativamente saludables. Sin embargo, si una mujer entra en parto antes de 34 semanas, se incrementan los riesgos de efectos de la salud adversos y/o complicaciones médicas.
- 15 Se sabe generalmente que la longitud del cuello uterino de una mujer es una buena indicación de si una mujer embarazada experimentará parto prematuro y nacimiento prematuro. Los médicos revisan rutinariamente la longitud del cuello uterino de una mujer en la primera visita prenatal, ya que ellos pueden monitorear cambios en la longitud cervical cuando progresa el embarazo. Si el cuello uterino
- 20 de una mujer es más corto a la mitad del embarazo, significa que el cuello uterino empieza a borrarse (disiparse), y es un buen indicio de que la mujer está en alto riesgo de parto prematuro.

- El acortamiento cervical, y en algún grado tales características como historial de
- 25 partos prematuros previos, edad, etnicidad, índice de masa corporal (IMC) y cirugía cervical, son factores de riesgo conocidos convencionalmente relacionados con el parto prematuro. Los datos soportan una relación inversa entre la longitud

cervical y el parto prematuro. En un estudio prospectivo de 2915 mujeres que se investigaron la relación entre la longitud cervical corta y el parto prematuro, los investigadores encuentran que aún una pequeña reducción en la longitud cervical entre las semanas 24 y 28 de gestación se asocia con un riesgo incrementado de parto prematuro (RR 2.03; 95% CI, 1.28-3.22). Ver Iams et al, *The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery*, N. Engl. J. Med. 1996; 334: 567- 572. En la semana 24, cuando se compara con mujeres cuya longitud cervical está por encima del percentil 75 normal, las mujeres quienes tienen una longitud cervical en el percentil 25 (< 3.0 cm) tienen un riesgo relativo de parto prematuro de 3.79 (95% CI, 2.32-6.19); aquellas en el percentil 10 (< 2.6 cm) tienen un riesgo relativo de 6.19 (95% CI, 3.84-9.97); aquellas en el percentil 5 (< 2.2 cm) tienen un riesgo relativo de 9.49 (95% CI, 5.95 a 15.15); y aquellas en el percentil 1 (< 1.3 cm) tienen un riesgo relativo de 13.99 (95% CI, 7.89 a 24.78). Id. Otros estudios han determinado que monitorear la longitud cervical puede ayudar en la identificación de mujeres con un riesgo incrementado de parto prematuro recurrente. Ver Spong, C, *Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth*, American College of Obstetricians and Gynecologists, Vol. 110, No. 2, Parte 1, Agosto 2007, páginas 407-408.

No existe actualmente terapia mejorada para prevenir los partos prematuros en los Estados Unidos. Ver Institute of Medicine Report on Preterm Birth, 2006. La práctica médica existente para tratamientos preventivos con respecto a un acortamiento del cuello uterino temprano en la gestación involucra tratamientos mecánicos/quirúrgicos. Por ejemplo, el cerclaje cervical es un procedimiento quirúrgico donde el cuello uterino se cose o se sutura, así para prevenir físicamente que el cuello uterino se acorte prematuramente o se disipe. Luego se remueven las suturas, típicamente en aproximadamente la semana 37, para

permitir la dilatación normal del cuello uterino durante el parto. Desafortunadamente, los efectos adversos típicos asociados con procedimientos de cerclaje cervical incluyen riesgo de contracciones prematuras, distocia cervical (incapacidad del cuello uterino para dilatar normalmente durante el parto),
5 infecciones cervicales, y otros riesgos generalmente asociados con procedimientos quirúrgicos, adicionalmente, existe controversia acerca de la efectividad del cerclaje en el tratamiento de un acortamiento del cuello uterino. Varios estudios recientes sugieren que este tratamiento quirúrgico no es mejor que el placebo. Aunque la longitud cervical, específicamente el acortamiento cervical
10 se conoce por estar correlacionado con el parto prematuro, ninguna intervención no quirúrgica se conoce actualmente por ser eficaz. Ver Spong, C, páginas 407-408. Esto es, no existe actualmente tratamiento médico aceptado para el factor de riesgo para el parto prematuro y parto conocido como "cuello uterino corto".

15 La administración de progesterona se ha avocado a la prevención del parto prematuro en ciertas mujeres consideradas por estar en alto riesgo, aunque el foco principal ha sido en pacientes con una historia anterior de parto prematuro. La eficacia de la progesterona administrada vaginalmente para evitar el parto prematuro en mujeres especialmente en alto riesgo de parto prematuro,
20 particularmente mujeres que experimentan acortamiento cervical, está lejos de ser concreto y es bastante desconocido. O'Brien et al., por ejemplo, ha determinado que el tratamiento profiláctico con gel vaginal de progesterona no reduce efectivamente la frecuencia de parto prematuro recurrente en mujeres en alto riesgo seleccionado por una historia de parto prematuro espontáneo. Como se
25 proporciona por The Committee on Obstetric Practice of the American College of Obstetricians and Gynecologists in the publication, *Use of Progesterone to Reduce Preterm Birth*, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee

Opinion No. 291, Vol. 102, No. 5, Noviembre 2003, páginas 1115- 1116, sin embargo se desconoce la formulación de progesterona ideal.

El uso de progesterona para tratar todas las mujeres en riesgo de parto prematuro no tiene soporte no calificado actualmente. Varios autores han expresado la necesidad de diseñar adecuadamente, los ensayos aleatorizados en poblaciones más grandes para identificar la formulación y dosificación de progesterona ideal, y para demostrar un decline en partos prematuros antes de la semana 37 y una reducción en la morbilidad y mortalidad perinatal. Ver, por ejemplo, Dodd et al, *Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth*, Cochrane Database Syst Rev 2006.

Aunque existe mucho debate con respecto al uso de progesterona con respecto al parto, específicamente con respecto al periodo de gestación, existen pocos, si no ningún, efectos de análisis de la técnica convencional para las poblaciones de neonatos con base en tratamientos para prevenir el parto prematuro. El análisis meta de ensayos aleatorizados involucra mujeres que revelan que puede haber una reducción en el riesgo de parto prematuro de menos de 37 semanas y 34 semanas. Dodd, J.M. et al, *Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth* (Review), The Cochrane collaboration, John Wiley Sons, Ltd, 2006, páginas 1-36. De manera importante, sin embargo, no existe diferencia estadísticamente significativa en la ocurrencia de muerte perinatal entre mujeres que se les administran progesterona y aquellas que se les administra placebo. Dodd, J.M. et al, páginas 4-5. De hecho, no se reportan diferencias con respecto a los resultados neonatales entre los grupos placebo y progesterona. Dodd, J.M. et al, páginas 4-5; Mackenzie, R. et al., *Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: A systematic review and meta-analysis of*

randomized controlled trials, Journal of Obstetrics and Gynecology, 194, 2006, páginas 1234-42.

Un estudio proporciona información con respecto a la prolongación del embarazo y la morbilidad del niño. Lam, F. et al., *Evaluation of the pregnancy prolongation index (PPI) as a measure of success of obstetric interventions in the prevention of preterm birth and associated morbidities, Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192, 2005, 2047-54. Este estudio, sin embargo, no proporciona datos experimentales comparativos entre los grupos de tratamiento y los grupos de control. Más aún, este estudio no se relaciona con el uso de progesterona para el tratamiento o profilaxis de parto prematuro. Finalmente, este estudio se limita a examinar la salud neonatal simple como una función de la edad gestacional del parto que como una consecuencia de un agente de tratamiento/profiláctico.

Así, subsiste una necesidad de un método para tratar o prevenir el inicio del parto prematuro y que resulta en parto prematuro en mujeres embarazadas, particularmente para mujeres que tienen un acortamiento del cuello uterino, sin los efectos de salud adversos que se asocian típicamente con los métodos conocidos actualmente. Más aún, más allá de solo enfocarse en la salud de la madre que da a luz, es necesario que haya un fuerte énfasis en, y la intervención para, mejorar el resultado neonatal. Esto es, el parto prematuro se asocia con morbilidad y mortalidad perinatal alta; y la supresión del parto prematuro no se ha asociado convencionalmente con resultados neonatales mejorados. La técnica convencional no muestra cualesquier beneficios para la salud directos al neonato. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica para el tratamiento y/o profilaxis para mejorar la salud natal, particularmente neonatal, para partos que ocurren prematuramente.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a un método para tratar o prevenir el inicio del parto prematuro y nacimiento prematuro posterior en la mujer embarazada, en una

5 modalidad preferida, el método incluye administrar a una mujer embarazada en necesidad de este una cantidad efectiva de progesterona que es suficiente para prolongar la gestación al retrasar el acortamiento o borramiento del cuello uterino. Preferiblemente, la progesterona se administra como un gel vaginal, como un supositorio vaginal, como una crema vaginal, o una forma de dosificación sólida

10 vaginal (tal como un comprimido), o a través del medio de un sistema de suministro insertado en la vagina, tal como un anillo cervical u otros dispositivos como se conoce generalmente en la técnica.

La presente invención proporciona un método para mejorar la salud neonatal, es

15 decir, morbilidad y/o mortalidad, en partos de mujeres con longitud cervical corta a la mitad del embarazo. El método para mejorar la mortalidad y morbilidad neonatal comprende administrar a una mujer embarazada con un cuello uterino corto o borrado en necesidad de este una cantidad efectiva de progesterona suficiente para prolongar la gestación. En algunas modalidades, los neonatos nacidos de

20 mujeres que reciben tratamiento de progesterona y/o profilaxis se caracterizan por la reducción de la mortalidad y morbilidad neonatal, reducir el número de días en la unidad de cuidado intensivo neonatal (NICU), reducir la probabilidad de la admisión en el NICU, o una combinación de estos, cuando se compara con bebés nacidos de madres que no proporcionan una cantidad efectiva de progesterona

25 durante gestación. En modalidades preferidas, entre aproximadamente 45 mg y 800 mg de progesterona, natural o sintética o un derivado de estas, se administra como un gel vaginal. En todavía modalidades adicionales, la progesterona se

administra diariamente al inicio de aproximadamente la semana 18 a 22 de gestación hasta aproximadamente la semana 37 de gestación, durante preferiblemente aproximadamente 14 a 19 semanas.

- 5 En todavía otras modalidades de la presente invención, la progesterona se administra a una mujer embarazada cuyo cuello uterino tiene una longitud mayor de aproximadamente 1.0 cm y más preferiblemente mayor de 1.5 cm, en donde la progesterona se administra a una mujer embarazada cuyo cuello uterino tiene una longitud entre aproximadamente 1.0 cm y 8.0 cm. En variaciones, la longitud del
- 10 cuello uterino en mujeres a quienes se les administra progesterona es de menos de o igual a aproximadamente 3.0 cm, preferiblemente menos de 2.8 cm y aún más preferiblemente menos de 2.5 cm.

- En las modalidades de la presente invención, la progesterona administrada puede
- 15 ser molécula de progesterona (de cualquier fuente, que incluye natural o sintética) o metabolitos de progesterona (de cualquier fuente, que incluye natural o sintética), o cualquier otra progestina. Se prefiere la progesterona en sí misma, aunque se pueden utilizar otras progestinas. Cuando se utiliza la progestina sintética, preferiblemente, la progesterona sintética se selecciona de un grupo que
- 20 consiste de derivados de progesterona o de testosterona o derivados de otras moléculas con actividad progestogénica. Tales progestinas incluyen, pero no se limitan a un caproato de 17-alfa- hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, noretindrona, acetato noretindrona, enantato noretindrona, desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, etinodiol diacetato, norgestrel,
- 25 norgestimato, noretinodrel, gestodeno, drospirenona, trimegestona, levodesogestrel, gestodina, nesterona, etonogestrel, y derivados de 19-nor-testosterona. En una modalidad preferida, la progesterona incluye de las

progestinas naturales, progesterona o 17- alfa-hidroxiprogesterona. Algunas progestinas se pueden suministrar vaginalmente, algunas mediante inyección intramuscular, algunas mediante administración oral, y algunas mediante administración rectal, aunque se pueden utilizar otras rutas de administración como se conoce en la técnica. En una modalidad preferida, la progesterona se administra por vía de un sistema de suministro de fármaco que comprende progesterona, un polímero de ácido policarboxílico reticulado hinchable en agua, soluble en agua y por lo menos un adyuvante.

- 10 En una modalidad preferida, la progesterona se administra diariamente por vía de la ruta vaginal. Sin embargo, la administración puede ser como infrecuente como semanalmente o como frecuente como 4 veces diariamente, que depende de las características de la progestina y la formulación de progestina. Preferiblemente, la progesterona se administra comenzando aproximadamente en la semana 18 a 22
- 15 de gestación hasta aproximadamente la semana 37 de gestación, o durante aproximadamente 14 a 19 semanas, que depende de la edad gestacional al inicio del tratamiento y la fecha de parto. En otra modalidad, la progesterona se administra comenzando aproximadamente la semana 16 de gestación hasta aproximadamente la semana 37 de gestación, o durante aproximadamente 21
- 20 semanas, en todavía otras modalidades, la progesterona se administra comenzando aproximadamente el tiempo de una prueba de embarazo positiva hasta aproximadamente la semana 37 de gestación, o empezando aproximadamente la semana 2 a 4 de gestación, durante aproximadamente 33 a 35 semanas.

25

La cantidad de progesterona administrada está preferiblemente entre aproximadamente 45 mg y 800 mg, y más preferiblemente entre aproximadamente

90 mg y 250 mg, con base en el efecto progestina de progesterona natural administrada vaginalmente, pero puede ser más o menos que depende de la potencia de la progestina y la ruta de administración. La progesterona se administra preferiblemente a una mujer embarazada comenzando tan temprano como el inicio de gestación y cuyo cuello uterino tiene una longitud mayor de aproximadamente 1.0 cm. Más preferiblemente, la progesterona se administra a una mujer embarazada comenzando tan temprano como el inicio de gestación y cuyo cuello uterino tiene una longitud que es por lo menos aproximadamente 1.0 cm y en más de aproximadamente 8.0 cm, y aún más preferiblemente, la progesterona se administra a una mujer embarazada cuyo cuello uterino tiene una longitud de menos de o igual a 2.5 cm o 3.0 cm.

Otra modalidad de la presente invención es proporcionar métodos mejorados para tratar o prevenir el inicio del parto prematuro y nacimiento prematuro al administrar a una mujer embarazada una cantidad de progesterona que es suficiente para minimizar o retrasar el acortamiento o borramiento de su cuello uterino, y posiblemente suavizarlo y dilatarlo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción que se dará, con referencia a las Figuras adjuntas, que muestran, por vía de ejemplo pero implican sin limitación, modalidades posibles de la invención.

La figura 1 es una tabla que incluye los datos de valores iniciales para las participantes en un estudio que compara la eficacia de la progesterona en el

tratamiento de partos prematuros en placebo y grupos de tratamiento, de acuerdo con una modalidad de la invención;

La figura 2 es una tabla que ilustra el perfil de ensayo de las participantes, de acuerdo con una modalidad de la invención;

La figura 3 es una tabla de datos para las participantes con un acortamiento del cuello uterino de menos de 2.8 cm, de acuerdo con una modalidad de la invención;

La figura 4 es una tabla que incluye los datos de longitud cervical en la semana 28 para las participantes en los grupos de tratamiento y placebo, de acuerdo con una modalidad de la invención;

Las figuras 5a y 5b describen una curva de tiempo de parto para las participantes en los grupos de tratamiento de placebo y progesterona, de acuerdo con una modalidad de la invención;

La figura 6 es una curva de tiempo de parto para las participantes con una longitud cervical de valores iniciales de menos de o igual a 3.2 cm, de acuerdo con una modalidad de la invención;

La figura 7 es una curva de tiempo de parto para las participantes con una longitud cervical de valores iniciales mayor de 3.2 cm, de acuerdo con una modalidad de la invención;

La figura 8 es una curva de tiempo de parto para las participantes que tiene una longitud cervical de valores iniciales de menos de o igual a 3.0 cm, de acuerdo con una modalidad de la invención;

- 5 La figura 9 es una curva de supervivencia, que evalúa el parto prematuro hasta 37 semanas para las participantes con una longitud cervical de menos de o igual a 3.0 cm, de acuerdo con una modalidad de la invención;

- 10 La figura 10 es una curva de tiempo de parto para las participantes que tienen una longitud cervical de menos de 2.8 cm, de acuerdo con una modalidad de la invención;

- 15 La figura 11 es una tabla que resume los resultados de parto prematuro en las participantes del estudio con una longitud cervical de menos de 2.8 cm vinculados, de acuerdo con una modalidad de la invención,

- La Figura 12 es una tabla que resume los resultados neonatales en las participantes con una longitud cervical de menos de 2.8 cm en los valores iniciales, de acuerdo con una modalidad de la invención;

20

Las figuras 13a-e presentan gráficas que describen los resultados de lactantes en placebo y tratamiento de pacientes con una longitud cervical de valores iniciales < 3.0 cm, de acuerdo con una modalidad de la presente invención; y

- 25 Las figuras 14a-e presentan gráficas que describen los resultados de lactantes en placebo y tratamiento de pacientes con una longitud cervical de valores iniciales < 2.8 cm, de acuerdo con una modalidad de la presente invención.



DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Se desconoce generalmente en el campo obstétrico administrar progesterona a una mujer embarazada con un cuello uterino corto o borrado para el propósito de afectar la dilatación cervical y borramiento con el fin de tratar o evitar el inicio del parto prematuro y nacimiento prematuro. En particular, y a nuestro leal saber y entender, no existe literatura u otras publicaciones que enseñen o sugieran que la progesterona se pueda administrar a una mujer embarazada con un acortamiento del cuello uterino para prolongar la gestación al minimizar el acortamiento o borramiento del cuello uterino, y posiblemente suavizarlo y dilatarlo.

La presente invención se dirige a mejorar la salud neonatal al administrar una cantidad efectiva de progesterona o un derivado de la misma a la mujer embarazada que tiene cuello uterino corto o borrado. En modalidades preferidas, el uso de progesterona reduce la morbilidad y/o mortalidad de neonatos nacidos de la mujer embarazada sintomática de una longitud cervical acortada. En algunas variaciones, neonatos, en quienes la madre se trata con progesterona, exhiben por lo menos uno de: 1) una reducción en los días en la unidad de cuidado intensivo neonatal ("NICU") y 2) poca proporción de porcentaje de admisión al NICU, (es decir, una reducción en el porcentaje de bebés admitidos en el NICU). Los neonatos nacidos de mujeres que se les administra progesterona durante el embarazo también exhiben bajas incidencias de enfermedad y trastornos neonatales, tal como síndrome de disnea respiratorio (RDS), hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, sepsia, y muerte, cuando se compara con neonatos en los que la madre no se le administra progesterona durante el embarazo. Esta evidencia es indicadora de la relación de morbilidad reducida y

71

muestra que pocos bebés se mantienen enfermos mediante tratamiento y/o profilaxis de la madre embarazada que tienen síntomas de cuello uterino corto con progesterona. De acuerdo con esta invención, el tratamiento y profilaxis de madres que exhiben síntomas de cuello uterino corto incrementa la salud clínica del
5 neonato resultante y reduce la frecuencia de partos en o antes de 37 semanas de gestación.

Las modalidades de la presente invención sugieren que el uso de progesterona en pacientes con cuello uterino corto produce una reducción significativa en el parto
10 prematuro (PTB) de menos de o igual a 32 semanas de gestación y/o un mejoramiento significativo en los resultados de lactantes seleccionados. Adicionalmente, las modalidades sugieren que las mujeres que tienen una longitud cervical corta, preferiblemente menos de 3.0 cm, y más preferiblemente menos de 2.8 cm, se benefician de la terapia de progesterona como una estrategia de
15 intervención PTB.

Como se utiliza aquí, el término "prematuro" generalmente describe la gestación humana que resulta en parto antes de 37 semanas. De acuerdo con lo anterior, "prematuro" cubre partos que ocurren en menos de 35 semanas o de menos de o
20 igual a 32 semanas de gestación. Adicionalmente, otra definición de parto prematuro incluye dilatación y/o borramiento del cuello uterino, que se detecta mediante examen digital, asociado con contracciones uterinas persistentes antes de 37 semanas de gestación. En algunas modalidades como se discute aquí, el parto prematuro se define como 6 o más contracciones uterinas por hora
25 acompañado por cambio cervical documentado, dilatación cervical mayor de 2 cm, borramiento cervical mayor de 80%, o cambio documentado en el borramiento cervical mayor de 50%.

73

Como se utiliza aquí, el cuello uterino corto describe una longitud cervical de más de 1.0 a 3.5 cm, preferiblemente de más de 1.0 a 3.0 cm, más preferiblemente de más de 1.0 a 2.5 cm, y aún más preferiblemente mayor de 1.0 a 2.0 cm. Un cuello uterino que es menos de 1.0 cm se describe comúnmente como un "cuello uterino ultracorto" y es clínicamente distinguible de "cuello uterino corto." Como para identificar y diagnosticar clínicamente la mujer embarazada que tiene cuello uterino corto se entendería por un experto en la técnica, y puede incluir tales métodos como examen sonográfico y examen clínico, por ejemplo.

10

Como se utiliza aquí, neonatos abarca niños de aproximadamente 6 meses de edad o menos, preferiblemente aproximadamente 3 meses de edad o menos, más preferiblemente aproximadamente 2 meses de edad o menos, y aún más preferiblemente aproximadamente 1 mes de edad o menos. En ciertas modalidades, neonato se utiliza para abarcar perinatal, preferiblemente el periodo después del parto.

15

Como se utiliza aquí, el resultado neonatal (se refiere intercambiabilmente aquí como "la salud neonatal") se mide por las incidencias de mortalidad y morbilidad, prevalencia, y estados clínicos. Por ejemplo, la salud se puede correlacionar directamente al peso del lactante. La salud también se puede relacionar inversamente con la incidencia de admisión de cuidado especial (es decir, NICU) en el parto, duración de permanencia en el hospital neonatal en el parto, incidencia de RSD, incidencia de hemorragia intraventricular, incidencia de enterocolitis necrotizante, incidencia de sepsia, y incidencia de muerte neonatal. Se pueden utilizar otras mediciones de morbilidad por aquellos expertos en la técnica.

20

25

El término "cantidad farmacéuticamente efectiva" (o intercambiamente referido aquí como "una cantidad efectiva") tiene su significado usual en la técnica, es decir, una cantidad de un farmacéutico que es capaz de inducir una respuesta in vivo y/o clínica que facilita la administración, profilaxis, o terapia. Este término puede abarcar cantidades terapéuticamente o profilácticamente efectivas, o ambas. Como se utiliza aquí, el término "adecuado" significa apto para el mamífero, preferiblemente humano, uso y para los propósitos farmacéuticos descritos aquí.

10

El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o trastorno en un mamífero, que incluye: prevenir o proteger contra la enfermedad o trastorno, esto es, la causa de los síntomas clínicos no desarrollados; inhibir la enfermedad o trastorno, esto es, contrarestar o suprimir el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o aliviar la enfermedad o trastorno, esto es, originar la regresión de los síntomas clínicos. En algunas modalidades, el término "tratamiento" o "tratar" incluye aliviar los síntomas de, curar o gelificar, y prevenir el desarrollo de una enfermedad dada.

15

20

El término "profilaxis" está destinado como un elemento de "tratamiento" para abarcar "prevenir" y "suprimir," como se define aquí. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica que en la medicina humana no siempre es posible distinguir entre "prevenir" "suprimir" ya que el evento o eventos inductivos ultimados se puede conocer, latente, o el paciente no se comprueba que está bien después de

25

la ocurrencia del evento o eventos.

Sin estar limitado por alguna teoría, se considera que en todos los partos prematuros, las mujeres que tienen cuello uterino corto cuentan durante aproximadamente 20-30%. La presente invención ha descubierto sorprendentemente e inesperadamente que la población de mujeres que sufren de

5 cuello uterino corto entre mujeres susceptibles, predispuestas, o asociadas con incidencia de parto prematuro, es responsable de tratamiento de progesterona, profilaxis, y/o otra terapia durante el embarazo para evitar, o reducir la incidencia, de partos prematuros. De forma interesante, existe mucho debate en la técnica relacionada con el uso de progesterona para reducir la incidencia de parto

10 prematuro. Las FIGURAS 5a y 5b de esta solicitud sugieren que no existen diferencias en el periodo de gestación entre una población de tratamiento de la mujer embarazada que recibe progesterona y una población de control que recibe placebo, en donde las mujeres en ambos grupos tienen una longitud cervical de valores iniciales promedio de más de 3.2 cm. Las Figuras 6 & 7 muestran que la

15 población correspondiente de pacientes de cuello uterino corto (ver FIGURA 6) se ocultan en la población total de resultados (ver FIGURAS 5a y 5b) y que la población de pacientes con cuello uterino más grande (ver FIGURA 7) no muestra efecto de progesterona similar a la población general (ver FIGURAS 5a y 5b). Esto es, la probabilidad de no parto prematuro en el término que es generalmente

20 similar entre los dos grupos, de hecho, estadísticamente, los resultados están tan ocultos, que las enseñanzas de la técnica anterior están lejos de esperar los resultados que hemos alcanzado.

Sin embargo, un examen de esta población de cuello uterino corto (por ejemplo, la

25 longitud cervical es de menos de o igual a 3.0 cm, como se muestra en la figura 8, revela que las mujeres que reciben progesterona tienen una probabilidad incrementada para el parto posterior durante el término del embarazo que las

75

mujeres que reciben placebo. En la figura 9, los bebés nacidos de mujeres a quienes se les administra progesterona tienen un cambio mayor de supervivencia que los bebés nacidos de mujeres que reciben placebo debido a una reducción en el parto prematuro. Ver FIGURAS 10, 11, y 12. Se han encontrado resultados
5 similares en mujeres que tienen longitudes cervicales de menos de 2.8 cm.

La progesterona administrada de acuerdo con la presente invención puede ser la molécula de progesterona (de cualquier fuente, que incluye natural o sintética) o metabolitos de progesterona (de cualquier fuente, que incluye natural o sintética),
10 tal como 17-alfa- hidroxiprogesterona, por ejemplo, o puede ser cualquier otra progestina. Cualquier combinación de estos también se puede utilizar. En ciertas modalidades, el término "progesterona natural" incluye progesterona y/o un metabolito de progesterona natural. Se prefiere progesterona en sí misma, aunque se pueden utilizar otras progestinas. Cuando se utiliza la progestina sintética,
15 preferiblemente, la progesterona sintética se selecciona de un grupo que consiste de derivados progesterona o de testosterona o derivados de otras moléculas y/o compuestos con actividad progestogénica. El término "derivado" se refiere a un compuesto químico que se puede hacer de o que conduce a un compuesto padre de una o más reacciones químicas. Como se utiliza aquí, el término "progestina"
20 abarca progesterona natural, progesterona sintética, derivados naturales o sintéticos de progesterona y/o otros compuestos progestogénicos, o combinaciones de estos.

Así las progestinas incluyen, pero no se limitan a, caproato de 17-alfa-
25 hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, noretindrona, acetato noretindrona, enantato noretindrona, desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, etinodiol diacetato, norgestrel, norgestimato, noretinodrel, gestodeno,

78

drospirenona, trimegestona, levodesogestrel, gestodina, nesterona, etonogestrel, y derivados de 19-nor-testosterona. En una modalidad preferida, la progesterona incluye las progestinas naturales, progesterona o 17-alfa- hidroxiprogesterona. Algunas progestinas se pueden suministrar vaginalmente, algunas por inyección

5 intramuscular, algunas por administración oral, y algunas por administración rectal, aunque se pueden utilizar otras rutas de administración como se conoce en la técnica. En una modalidad preferida, la progesterona se administra por vía de un sistema de suministro de fármaco que comprende progesterona, un polímero de ácido policarboxílico reticulado hinchable en agua, soluble en agua, y por lo menos

10 un adyuvante.

En una modalidad preferida, la progesterona se administra diariamente, por vía de la ruta vaginal. Sin embargo, la administración puede ser tan infrecuente como semanalmente o como frecuente como 4 veces diariamente, que depende de las

15 características de la progestina y la formulación de progestina, que incluye concentración y rutas de administración. Preferiblemente, la progesterona se administra comenzando aproximadamente en la semana 18 a 22 de gestación hasta aproximadamente la semana 37 de gestación, o durante aproximadamente

20 14 a 19 semanas, que depende de la edad gestacional al inicio del tratamiento y la fecha de parto. En otra modalidad, la progesterona se administra al comienzo aproximadamente de la semana 16 de gestación hasta aproximadamente la semana 37 de gestación, o durante aproximadamente 21 semanas. En todavía otras modalidades, la progesterona se administra al comienzo de

25 aproximadamente el tiempo de una prueba de embarazo positiva hasta aproximadamente la semana 37 de gestación, o al comienzo de aproximadamente la semana 2 a 4 de gestación, durante aproximadamente 33 a 35 semanas.

La progesterona se administra preferiblemente a una mujer embarazada empezando tan temprano como el inicio de la gestación y cuyo cuello uterino tiene una longitud mayor de aproximadamente 1.0 cm, o más preferiblemente mayor de 1.5 cm. más preferiblemente, la progesterona se administra a una mujer embarazada comenzando tan temprano como el inicio de la gestación y cuyo cuello uterino tiene una longitud es por lo menos aproximadamente 1.0 cm y en más de aproximadamente 8.0 cm, y aún más preferiblemente, la progesterona se administra a una mujer embarazada cuyo cuello uterino tiene una longitud de menos de o igual a 3.0 cm o de menos de o igual a 2.5 cm en modalidades más preferibles.

La cantidad de progesterona administrada está preferiblemente entre aproximadamente 45 mg y 800 mg, y más preferiblemente entre aproximadamente 90 mg y 250 mg, con base en el efecto de progestina de la progesterona natural administrada vaginalmente, pero puede ser más o menos lo que depende de la potencia de la progestina, el sistema de suministro, y la ruta de administración. La concentración de la progesterona es desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50%, preferiblemente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, más preferiblemente desde aproximadamente 2.5% a aproximadamente 30%, aún más preferiblemente desde aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, y todavía más preferiblemente desde aproximadamente 6% a aproximadamente 15%. En las modalidades más preferidas, la concentración de progesterona es desde aproximadamente 7% a aproximadamente 9%.

25

Para algunas modalidades, la cantidad y concentración de progesterona necesita ser suficiente por permanecer en el sujeto para proporcionar la profilaxis o

tratamiento, tal como durante aproximadamente 1 hora o más, preferiblemente mayor de aproximadamente 2 horas, aún más preferiblemente mayor de 6 horas, todavía más preferiblemente mayor de aproximadamente 12 horas, aún más preferiblemente mayor de aproximadamente 24 horas, y más preferiblemente mayor de aproximadamente 36 horas.

Para algunas modalidades, el método de administración puede incluir administrar, parenteralmente, mediante inyección, oralmente, tópicamente, intravenosamente, intraperitonealmente, subcutáneamente, transcutáneamente, intradérmicamente, subdérmicamente, intra-articularmente, intraventricularmente, intratecalmente, intravaginalmente, o intramuscularmente. Las formulaciones adicionales que son adecuadas para otros modos de administración incluyen supositorios y, en algunos casos, a través de una ruta bucal, sublingual, intraperitoneal, intravaginal, anal o intracranial. En modalidades preferidas, el método de administración es vaginal.

En ciertas modalidades, la progesterona se proporciona en la solución, tal como un aceite o de otra forma portador adecuado como se entiende por un experto en la técnica. Otros métodos de suministro, tal como cápsulas con base en aceite y supositorios, también están disponibles en ciertas modalidades. Para los supositorios, cualquier ligador tradicional y/o portador se puede utilizar, por ejemplo, uno o más polialcalenoglicoles o triglicéridos; se pueden formar tales supositorios de mezclas que contienen el ingrediente activo en el rango de preferiblemente aproximadamente 0.5% a 10%, más preferiblemente aproximadamente 1 a 2%. Las formulaciones orales pueden incluir tales excipientes normalmente empleados como, por ejemplo, manitol

79

farmacéuticamente aceptable, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, y similares, o cualquier combinación.

Las modalidades de la presente invención administran la progesterona como

5 muchas veces por día como se necesita por ser efectivo para evitar y/o tratar el parto prematuro, es decir, retrasar el parto e incrementar la gestación, preferiblemente más de o igual a 37 semanas, En ciertas variaciones de estas modalidades, la dosificación de progesterona es 1 a 4 veces por día. Se debe

entender por un experto en la técnica que la frecuencia de la administración por

10 día varía mediante la concentración y cantidad de progesterona suministrada. Por ejemplo, 90 mg de 8% de sistemas de suministro de progesterona se administran preferiblemente una vez por día. En otras modalidades, 200 mg de progesterona se administra 2 a 4 veces por día.

15 Algunas modalidades de la presente invención suministran la progesterona junto con o en una composición que tiene un portador bioadhesivo farmacéuticamente aceptable que comprende un polímero carboxílico reticulado. Ciertas variaciones de estas modalidades incluyen un polímero de ácido policarboxílico hinchable en

agua, que luego de administración proporciona niveles de tejido dirigidos locales y

20 eficacia sin niveles sanguíneos perjudiciales del agente de tratamiento.

En modalidades preferidas de la presente invención, las composiciones de la presente invención son útiles para la administración vaginal. Por ejemplo, la ruta vaginal de administración se puede seleccionar debido a su potencial para mayor

25 satisfacción del paciente comparado con dosificación intramuscular, y para mejorar la eficacia a través del suministro de fármaco mejorado para los tejidos objetivos. Las formulaciones bioadhesivas de la invención se han encontrado por

proporcionar la administración vaginal local de progesterona útil en niveles de fármaco local mientras se evitan los niveles que elevan los efectos colaterales indeseados. La administración vaginal también evita los problemas de metabolismo de primer paso, por ejemplo, proporciona un efecto de primer paso por el útero, y suministro directo al útero que permite las concentraciones de fármaco sistémicas.

En modalidades preferidas, la progesterona que se administra en una formulación de bioadhesivo de progesterona para la aplicación vaginal consiste de un gel compuesto base en policarbófilo que contiene 8% (peso/peso) de progesterona, en modalidades más preferidas, la progesterona se suministra como 8% de gel progesterona y placebo, comúnmente disponible como Prochieve[®] o Replens[®],

Que se fabrican por Columbia Laboratories, Inc., NJ. En algunas modalidades, la progesterona se suministra en aplicador precargado, de uso único, plástico desechable que suministra la dosis de 1.125 g de gel que contiene 90 mg de progesterona. Las modalidades de la presente invención suministran progesterona de acuerdo con la Patente Estadounidense No. 5,543,150 de la Solicitud de Patente Estadounidense No. 08/122,371, que se incorpora aquí en su totalidad.

20

Los métodos descritos de la presente invención se pueden utilizar en conjunto con otros métodos para prevenir y/o tratar parto prematuro y/o cuello uterino corto en la mujer embarazada, tal como cerclaje quirúrgico, administración de composiciones complementarias/suplementarias tal como antibióticos, indometacina, y composiciones poliméricas, por ejemplo. De acuerdo con lo anterior, la presente invención es adecuada para terapia de combinación.

25

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que son solamente para el propósito de ilustración y no están destinados como limitantes del alcance de la invención o la manera en la cual esta se puede practicar. Mientras que los resultados del estudio muestran que la progesterona se pueden administrar efectivamente a la mujer embarazada que tienen longitudes de cuello uterino de valores iniciales entre aproximadamente 1.0 cm y 8.0 cm para tratar o prevenir la reducción en la longitud cervical durante la gestación, y así tratar o prevenir el inicio del parto prematuro y nacimiento prematuro, los siguientes ejemplos muestran la eficacia incrementada en los subgrupos particulares.

Ejemplo 1a. Una prueba controlada placebo, doble ciego, aleatorizada de los efectos de progesterona en el parto prematuro

En claridad del estado de la técnica, se conduce un estudio para examinar los efectos de la progesterona en el parto prematuro y nacimiento prematuro en mujeres con una historia de un parto prematuro previo. Los datos de valores iniciales para este estudio se proporcionan en la figura 1. Las participantes en el estudio incluyen 611 mujeres embarazadas evaluables, de las que 308 se seleccionan en un grupo de tratamiento y 302 se seleccionan en un grupo placebo. La selección, categorización, y clasificación de los dos grupos se describe en el diagrama de flujo de la figura 2. El estudio es un ensayo prospectivo, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, multicentro en sujetos embarazadas en alto riesgo de parto prematuro espontáneo. Las participantes del estudio se detectan de 16 0/7 y 22 6/7 semanas de edad

gestacional. Los sujetos se aleatorizan para fármaco o placebo de 18 0/7 a 22 6/7 semanas.

Los sujetos que cumplen los criterios del estudio se vinculan por el investigador entre 18 0/7 y 22 6/7 semanas y reciben gel vaginal de progesterona o placebo empacada en forma idéntica numerada en forma secuencial en una relación 1:1.

Un procedimiento SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) para el tamaño de bloque variable se utiliza para generar un esquema de aleatorización estratificado por el sitio del estudio y por criterios de inclusión (antes de parto prematuro o

cuello uterino corto). Quintiles, Inc. (Kansas City, MO, USA) genera las secuencias de aleatorización, que se proporcionan confidencialmente para la compañía de empaque. El tratamiento de asignación se concilia mediante un proceso de etiquetado y empaque idéntico desarrollado por Aptuit, Inc. (Mount Laurel, NJ, USA). Las pacientes del estudio, proveedores de cuidado obstétrico, investigadores del estudio, coordinadores del estudio, y monitores del estudio se cegan al estado de exposición (progesterona o placebo) de todos las pacientes del estudio.

Una vez aleatorizados, los sujetos empiezan tratamiento con el fármaco de estudio asignado y los administran diariamente hasta 37 semanas de edad gestacional, desarrollo de ruptura de las membranas prematura, o parto. Los sujetos se aleatorizan en una relación 1:1 para recibir PROCHIEVE® 8% (administrada vaginalmente 90 mg de gel de progesterona natural) o gel placebo vaginal. Todas las mujeres desarrollan autodosificación en una base diaria de su medicación de estudio asignada, PROCHIEVE® (progesterona) o placebo.

Ejemplo Ib. Seguimiento sobre la prueba controlada de placebo, , doble ciego, de los efectos de progesterona en parto prematuro

Los datos presentados en este Ejemplo proporcionan un examen adicional de los
5 datos presentados en el Ejemplo Ia. El objetivo de este ensayo es determinar si la administración profiláctica de progesterona vaginal reduce el riesgo de parto prematuro en mujeres con una historia de parto prematuro espontáneo.

Este ensayo es un ensayo multinacional controlado por placebo, doble ciego,
10 aleatorizado que vincula y aleatoriza 659 mujeres embarazadas con una historia de parto prematuro espontáneo.

Entre 18 0/7 y 22 6/7 semanas de gestación, las pacientes se asignan aleatoriamente al tratamiento una vez diariamente con 8% de gel progesterona vaginal o placebo hasta parto, 37 semanas de edad gestacional, o desarrollo de
15 ruptura prematura de las membranas (PROM). El resultado principal es parto prematuro a ≤ 32 semanas de gestación. El análisis estadístico se basa en el principio de intento para tratar.

20 Las mujeres embarazadas son elegibles para ingresar al ensayo si ellas están entre 18 y 45 años de edad con una edad gestacional estimada entre 16 0/7 y 22 6/7 semanas, y tienen una historia de parto prematuro único espontáneo entre 20 0/7 y 35 0/7 semanas de gestación en la partos inmediatamente precedente confirmada por revisión de registros médicos de parto prematuro calificado. Las
25 pacientes también requieren entender el idioma Inglés o un idioma local común, proporcionan un formulario de consentimiento informado firmado voluntariamente,

demuestran un entendimiento del propósito del estudio, y están de acuerdo para adherirse al protocolo del estudio.

Las pacientes se excluyen del ensayo si ellas tienen una historia de reacción
5 adversa a la progesterona o cualquier componente presente en el fármaco de tratamiento; que han recibido tratamiento con progesterona dentro de 4 semanas que preceden al reclutamiento; o que han sido tratados actualmente para un trastorno convulsivo, trastorno siquiátrico, o hipertensión crónica en reclutamiento.

Las pacientes también se excluyen del ensayo si ellas tienen una historia de falla
10 cardíaca congestiva aguda o crónica, falla renal, o diabetes mellitus no controlada; un trastorno del hígado activo; una infección de VIH con una cuenta CD4 < 350 células/mm³ y que requieren múltiples agentes antivíricos; una placenta previa o placenta de recubrimiento bajo que requiere precauciones vaginales; una historia o sospecha de malignidad del tracto genital o mama; una historia o sospecha de
15 enfermedad tromboembólica; o una anomalía müllerian. Las pacientes quienes se vinculan actualmente o previamente en otro estudio investigacional dentro de 1 mes antes de detección del presente estudio no se incluyen en el ensayo. Las

pacientes también se restringen de la participación en el ensayo si el embarazo presente se complica por una anomalía fetal mayor o un trastorno de
20 cromosoma conocido, o es una gestación multifetal. Las pacientes con un cerclaje cervical en el lugar, o aquellas que pretenden tener uno colocado durante el embarazo actual, se excluyen de la participación del estudio, como son aquellas con signos de ruptura prematura de las membranas, hemorragia vaginal, amnionitis, o parto prematuro en reclutamiento. Finalmente, las pacientes quienes
25 no fueron capaces o no quisieron cumplir con los procedimientos del estudio o tienen un parto prematuro calificado que ocurre sin parto prematuro no se incluyen en el ensayo.

El fármaco de estudio se empaca y se marca de acuerdo con el esquema de aleatorización 1:1 proporcionado por Quintiles, Inc (Kansas City, MO, USA). Un procedimiento SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) para el tamaño de bloque variable se utiliza para generar el esquema de aleatorización estratificado por el sitio del estudio. Treinta y tres de los 53 centros completan por lo menos 1 bloque aleatorizado que cuenta para 92% de las pacientes vinculadas. El fármaco de estudio (Prochieve® 8% de gel progesterona) y placebo (Replens®) se proporcionan por Columbia Laboratories, Inc. (Livingston, NJ, USA). Las pacientes se instruyen para autoadministrar el aplicador completo de gel vaginal en aproximadamente el mismo tiempo diariamente, preferiblemente en la mañana. Las pacientes reciben un suministro de 2 semanas del tratamiento asignado en el momento de aleatorización, y en cada visita de estudio de dos semanas después. Todos los suministros de fármaco se llevan en cada visita en todos los centros de estudio, y conforme con la medicación del estudio se determina de las envolturas vacías regresadas y las envolturas no utilizadas. El porcentaje de conformidad se evalúa como la conformidad de duración total del tratamiento: (aplicadores totales utilizados/días de dosificación total) x 100. Los días de dosificación total se definen como el intervalo de reclutamiento para la fecha de ruptura de membranas prematura, la fecha del parto prematuro sin acompañamiento de membranas de ruptura, o 37 0/7 semanas de gestación.

En cada ocurrencia de los eventos adversos se consultó en cada visita de estudio de dos semanas en todos los centros al preguntar si la paciente tiene cualesquier complicaciones o problemas. Los sujetos que reciben un suministro de fármaco de 1 semana extra cuando se inicia el tratamiento en el caso que ellas no puedan cumplir la siguiente cita regularmente programada. La preparación del fármaco de

estudio es una formulación bioadhesiva de progesterona para aplicación vaginal que consiste de un gel con base en policarbófilo que contiene 8% (peso/peso) de progesterona. Un aplicador precargado, de uso único, plástico desechable suministra la dosis de 1.125 g de gel que contiene 90 mg de progesterona. El placebo es Replens[®], el sistema de suministro bioadhesivo sin progesterona.

Los sujetos con una historia documentada de parto prematuro espontáneo se seleccionan entre 16 0/7 y 22 6/7 semanas de gestación por el investigador o el coordinador del estudio. La edad gestacional se basa en el último periodo menstrual de la paciente y se correlaciona con un algoritmo de biometría de ultrasonido. Cada paciente tiene por lo menos un examen de ultrasonido antes de aleatorización para confirmar la edad gestacional y se descartan anomalías mayores fetales, y una exploración transvaginal para determinar la longitud del cuello uterino. Los sujetos que conocen los criterios del estudio se vinculan por el investigador entre 18 0/7 y 22 6/7 semanas para recibir la medicación del estudio cegado. Luego de aleatorización, el tratamiento diario se inicia por la paciente y se continúa hasta 37 0/7 semanas de edad gestacional, ocurrencia de ruptura prematura de las membranas, o parto prematuro. Cada paciente se evalúa en intervalos de 2 semanas. En la semana 28 de gestación todos los sujetos tienen otro ultrasonido transvaginal para determinar la longitud cervical.

Las características de valores iniciales son similares en los dos grupos de tratamiento. La progesterona no reduce la frecuencia del parto prematuro a < 32 semanas. No existe diferencia en la edad gestacional media en el suministro, morbilidad o mortalidad infantil, u otra medición del resultado maternal o neonatal. Los eventos adversos que emergen del tratamiento son similares para los dos grupos.

Con base en estos resultados, el tratamiento profiláctico con gel de progesterona vaginal no reduce efectivamente la frecuencia de parto prematuro recurrente en mujeres en alto riesgo seleccionadas por una historia de parto prematuro espontáneo. Otros métodos de evaluación del riesgo necesitan ser estudiados.

Una determinación del número exacto de pacientes predetectadas en todos los 53 sitios de estudio, que incluye oficios de referencia para estos sitios, no se considera factible. Un estimado de 1500 sujetos predetectadas se obtiene al preguntar los sitios de estudio. Un total de 711 mujeres se definen como formalmente detectadas (consentimiento informado obtenido pero no aleatorizado), y 42 se excluyen posteriormente. Las razones más comunes para exclusión después de consentimiento son cerclaje planeado, condiciones comórbidas, y falla para el parto prematuro espontáneo documentado previo en una edad gestacional calificada. Un total de 669 pacientes se consideran elegibles para vinculación en el estudio, con 659 aleatorizados en los dos grupos de tratamiento indicados por la historia maternal sola (Figura 2). Nueve pacientes vinculadas en la subinvestigación planeada para cuello uterino corto solo y una pérdida de paciente calificado para seguir antes de aleatorización se excluyen del análisis. Las pacientes quienes toman por lo menos una dosis de la medicación del estudio y que proporcionan un dato de parto se incluyen en la población de intento por tratar (ITT). Las pacientes sin una fecha de parto se consideran perdidas durante seguimiento.

La población ITT para los pacientes de parto prematuro incluyen 309 pacientes en el grupo progesterona y 302 pacientes en el grupo placebo. La aleatorización proporciona grupos de tratamiento que están bien pareados por la edad, etnicidad,

e índice de masa corporal (IMC). La paridad, número de partos prematuros anteriores, y abortos espontáneos también son similares. La edad gestacional media ($\pm$ DE) en la aleatorización es 19.9 ($\pm$ 2.1) y 20.1 ($\pm$ 3.3) semanas para los grupos progesterona y placebo, respectivamente. Con respecto a la historia de embarazo previa, 76.4% de pacientes progesterona y 74.5% de pacientes placebo que tienen parto prematuro espontáneo previo, y 23.6% y 25.5% de sujetos en cada grupo que tienen dos o más partos prematuros previos, respectivamente.

La relación de parto prematuro en ≤ 32 0/7 semanas de gestación, el resultado principal, no es significativamente diferente; 10.0% ($n = 31$) en el grupo progesterona y 11.3% ($n = 34$) en el grupo placebo. En el análisis del resultado principal por país/región, no se observa diferencia significativa existente entre un país o región. La edad media gestacional de parto es 36.6 semanas para los grupos progesterona y placebo. La relación de conformidad con la medicación del estudio son también similares: 96.2% para mujeres en el grupo progesterona y 96.4% para mujeres en el grupo placebo.

Otros resultados del estudio tampoco difieren entre los grupos progesterona y placebo. La relación del parto prematuro es 41.7% ($n = 129$) versus 40.7% ($n = 123$), respectivamente, en < 37 0/7 semanas; 22.7% ($n = 70$) versus 26.5% ($n = 80$), respectivamente, en ≤ 35 0/7 semanas; y 3.2% ($n = 10$) versus 3.0% ($n = 9$), respectivamente, en ≤ 28 0/7 semanas. Las curvas de supervivencia durante el tiempo para parto se muestran en la Figura 5a. Las admisiones de parto prematuro (25.6% para progesterona vs. 24.8% para placebo), la administración de medicaciones tocolíticas, y la administración de terapia corticosteroide antiparto son similares entre los dos grupos. En pacientes admitidos para el tratamiento de parto prematuro, el número de días de admisión para suministro es 30 para

progesterona y 19.6 para placebo (95% CI, -23-2.3). En adición, no existen diferencias en la relación de la ruptura prematura de las membranas (12.0% vs. 12.6%) o mortinato/muerte fetal intrauterina (1.6% vs. 1.3%) en los grupos progesterona y placebo, respectivamente.

5

El peso de nacido medio de los neonatos en los grupos progesterona y placebo es similar (2680 ± 710 vs. 2661 ± 738 gm, respectivamente), como es el perímetro encefálico (32.3 ± 3.34 vs. 32.5 ± 3.75 cm, respectivamente). No existen diferencias entre los grupos de tratamiento y placebo para la clasificación APGAR

10 1 -minuto (clasificación media = 8 para cada uno) y 5 -minutos (clasificación media = 9 para cada uno), o la relación de admisión para una unidad de cuidado intensivo neonatal (17.5% vs. 21.5%). Las ocurrencias de síndrome de disnea respiratoria del recién nacido (11.0% vs. 11.9%), hemorragia intraventricular grado 3 o 4 (0.3% vs. 0.3%), y enterocolitis necrotizante (1.0% vs. 1.7%) también son
15 similares para los grupos progesterona y placebo. Las anomalías congénitas adquiridas potencialmente en el segundo o tercer trimestres se observan en 2 recién nacidos: 1 caso de cada subluxación de la cadera y estenosis pulmonar en cada grupo. Las anomalías desarrolladas se relacionan con organogenia en el primer semestre, tal como hipospadias, dígitos extra, y tetralogía de Fallot, no se
20 incluyen. Los datos de seguimiento de lactantes durante 6, 12, y 24 meses de edad todavía se recolectan y no están disponibles en el tiempo de reporte de estos resultados.

Ejemplo 2. Ensayo aleatorizado que investiga la eficacia de progesterona vaginal para evitar parto prematuro temprano en mujeres con un acortamiento del cuello uterino en la mitad del trimestre

25

El estudio incluye adicionalmente mujeres sin una historia de parto prematuro y que tienen un acortamiento del cuello uterino en el momento de reclutamiento. Aunque el cuello uterino corto solo incluye la población de 9 pacientes, los resultados sugieren un posible efecto de progesterona con 40% (2/5) partos ≤ 32 semanas gestación en placebo y 0 (0/4) partos ≤ 32 semanas de gestación en progesterona. Como algunas participantes con una historia del parto prematuro anterior también tienen un acortamiento del cuello uterino, la población de estudio de parto prematuro se divide en cuartiles con base en la longitud cervical. El cuartil más bajo (≤ 3.2 cm) se combina con los pacientes solo con cuello uterino corto y se subdivide secuencialmente y se analizan los resultados primarios y secundarios para mujeres con longitudes cervicales de ≤ 3.0 cm y ≤ 2.8 cm al momento de reclutamiento. Existe un número insuficiente de pacientes con aún longitudes cervicales cortas disponibles para análisis adicional. Para los propósitos del estudio, el criterio para cuello uterino corto se establece en menos de 2.8 cm. Un total de 46 participantes caen en esta categoría, y sus características y demografías se establecen en la figura 3.

Generalmente, una longitud cervical < 2.8 cm se identifica en 46 mujeres aleatorizadas: 19 de 313 quienes recibieron progesterona y 27 de 307 quienes recibieron placebo. Las características de valores iniciales de los dos grupos son similares. La relación de parto prematuro a ≤ 32 semanas es significativamente inferior para progesterona que para placebo (0% vs. 29.6%, $P = 0.014$). Con progesterona, existen pocas admisiones NICU (15.8% vs. 51.9%, $P = 0.016$) y el NICU permanece más corto (1.1 vs. 16.5 días, $P = 0.013$). Existe también una tendencia hacia una velocidad reducida de síndrome de disnea respiratorio neonatal (5.3% vs. 29.6%, $P = 0.060$). Se determina que el gel de progesterona

vaginal reduce la velocidad de parto prematuro temprano y mejora el resultado neonatal en mujeres con acortamiento cervical en la mitad del tercer trimestre.

El estudio incluye mujeres con una historia documentada de parto prematuro espontáneo (< 35 semanas) en un embarazo único en el número de partos que inmediatos precedentes de longitud cervical, y mujeres sin una historia de parto prematuro pero con acortamiento cervical en la mitad del trimestre (≤ 2.5 cm) en el embarazo actual se ofrece vinculación en el estudio a 18 0/7 -22 6/7 semanas de gestación. El reclutamiento empieza en Abril 2004 y la última paciente da a luz en Enero 8, 2007.

Las mujeres se excluyen del estudio si ellas tienen una afección o complicación del embarazo antes de la detección que incrementa el riesgo materno o fetal de un resultado adverso, se incrementa significativamente el riesgo de un parto prematuro médicamente indicado (no espontáneo), o que resultaría en falta de conformidad o discontinuación temprana del estudio. Por lo tanto, las mujeres se excluyen si están presentes cualquiera de las siguientes afecciones: edad < 18 o > 45 años; gestación multifetal; historia de una reacción adversa a la progesterona o cualquier componente presente en la medicación del tratamiento; tratamiento con progesterona dentro de 4 semanas que preceden al reclutamiento; o tratamiento actual para un trastorno convulsivo, trastorno psiquiátrico, o hipertensión crónica. Las pacientes también se excluyen del ensayo si ellas tienen una historia de falla cardíaca congestiva crónica o aguda, falla renal, o diabetes mellitus no controlada; un trastorno del hígado activo; una infección de VIH con una cuenta CD4 < 350 células/mm³ y que requieren múltiples agentes antivíricos; una placenta previa o placenta de recubrimiento bajo y puesta en precauciones vaginales; una historia de malignidad de tracto genital o mama; un tromboembolismo; o una anomalía

müllerian. No se incluyen pacientes quienes se vinculan actualmente o previamente en otro estudio investigacional dentro de un mes antes de aleatorización.

- 5 Las pacientes también se restringen de participación en el ensayo si el embarazo presente se complica por una anormalidad fetal mayor o un trastorno de cromosoma conocido. Las pacientes con un cerclaje cervical en el lugar, o aquellas que pretenden tener uno colocado durante el embarazo actual, se excluyen del estudio, como son aquellas con signos de ruptura prematura de las
- 10 membranas, hemorragia vaginal, amnionitis, o parto prematuro en reclutamiento.

Las mujeres con una historia de parto prematuro espontáneo en el embarazo precedente con respecto a la longitud cervical o mujeres sin una historia de parto prematuro pero con acortamiento cervical la mitad del trimestre en el embarazo

15 actual se detectan por el investigador o el coordinador del estudio entre 16 0/7 y 22 6/7 semanas de gestación. La historia anterior de parto prematuro espontáneo se confirma mediante la evaluación de los registros médicos de las pacientes antes de reclutamiento. La edad gestacional se basa en el último periodo menstrual de la paciente y se correlaciona con un algoritmo de biometría

20 ultrasonido. Cada paciente tiene por lo menos un examen de ultrasonido antes de aleatorización para confirmar la edad gestacional y se descartan de anomalías fetales principales, y una exploración transvaginal para determinar la longitud del cuello uterino. Los sujetos que cumplen los criterios del estudio se vinculan por el investigador entre 18 0/7 y 22 6/7 semanas y reciben gel vaginal de placebo o

25 progesterona empacado en forma idéntica, numerado secuencialmente recibido en una relación 1:1. Se utiliza un procedimiento SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) para el tamaño de bloque variable para generar el esquema de

aleatorización estratificado por el sitio del estudio y por criterio de inclusión (parto prematuro anterior o cuello uterino corto). Quintiles, Inc. (Kansas City, MO, USA) genera las secuencias de aleatorización, que se proporcionan confidencialmente para la compañía de empaque. El tratamiento de asignación se concilia mediante un proceso de etiquetado y empaque idéntico desarrollado por Aptuit, Inc. (Mount Laurel, NJ, USA). Las pacientes del estudio, proveedores de cuidado obstétrico, investigadores del estudio, coordinadores del estudio, y monitores del estudio se cegan al estado de exposición (progesterona o placebo) de todos las pacientes del estudio.

10

Luego de aleatorización, el tratamiento diario se inicia por el paciente y se continúa hasta 37 0/7 semanas de edad gestacional, la ocurrencia de la ruptura prematura de las membranas, o parto. Cada paciente se evalúa en intervalos de 2 semanas. Todos los sujetos tienen otro ultrasonido transvaginal para determinar la longitud cervical a las 28 semanas de gestación.

15

Antes del inicio del estudio, las mediciones de valores iniciales de cada una de las longitudes cervicales de las participantes se toman y se resumen en la Fig. 1.

20

Durante el estudio, las mediciones de la longitud cervical se hacen mediante ultrasonido en los valores iniciales y después de 28 semanas después de un periodo de 6-10 semanas de dosificación. La longitud de cuello uterino media de 3.7 cm es la misma para los grupos de tratamiento y placebo, y el rango de longitud cervical para todas las participantes está entre 1.1 cm y 7.9 cm. En las 28 semanas de gestación, cada cuello uterino de las participantes se vuelve a medir y

25

los datos se comparan con los datos de valores iniciales, y se descubre un hallazgo inesperado y sorprendente. Como se muestra en la figura 4, la reducción media en la longitud del cuello uterino después de 28 semanas para las

participantes en el grupo placebo es 0.61 cm, mientras que la reducción media en la longitud del cuello uterino durante el mismo periodo para aquellas participantes en el grupo de tratamiento (es decir, en el régimen de progesterona) es solo 0.44 cm. Debido a que el valor p de la prueba general es 0.038, los resultados indican

5 que existe una reducción estadísticamente significativa en la cantidad de acortamiento o borramiento de la longitud del cuello uterino para mujeres en régimen de progesterona comparado con mujeres que toman placebo.

Los resultados del estudio se describen utilizando curvas Kaplan-Meier como se

10 muestra en las figuras 5b- 10, examinando el punto final del parto prematuro en el estudio. La figura 5b es una curva en el tiempo para dar a luz todas las pacientes aleatorizadas. Aunque las curvas para cada grupo en la figura 5b parecen tener una superposición sustancial, cuando los resultados se desglosan para análisis

15 adicional por longitud cervical de la paciente en los valores iniciales, la diferencia en el resultado entre los grupos de tratamiento y placebo es claramente visible.

Para las pacientes que tienen una longitud cervical de valores iniciales de menos de o igual a 3.2 cm, (figura 6), de menos de o igual a 3.0 cm (figuras 8 y 9), y

20 menos de 2.8 cm (figura 10), las participantes en el grupo de tratamiento claramente exhiben una probabilidad de no parto durante un largo periodo de gestación comparado con las participantes en el grupo placebo. Como se muestra en la figura 7, no se refleja diferencia estadísticamente significativa en el resultado entre los grupos de tratamiento y placebo en pacientes que tienen una longitud cervical de valores iniciales mayor de 3.2 cm en los valores iniciales.

25 Con referencia a la figura 10, que muestra la probabilidad de pacientes con longitud cervical de valores iniciales de menos de 2.8 cm que permanecen sin parto, el grupo participante que tiene una longitud cervical de menos de 2.8 cm

experimenta una reducción significativa en la frecuencia de parto prematuro. Como se muestra en la figura 10, entre los 46 sujetos (19 tratadas con progesterona, por ejemplo, progesterona marca Prochieve®, y 27 placebo) la frecuencia de parto prematuro en el grupo de tratamiento es 0%, vs. 29.6% en el grupo placebo ($P = 0.014$). Para los propósitos de este estudio, el parámetro para el parto prematuro se establece en menos de o igual a 32 semanas. La figura 11 incluye un desglose más detallado de suministro en varios puntos de gestación para los grupos progesterona y placebo, a saber para menos de o igual a 37, 35, 32, y 28 semanas. El resultado se mejora marcadamente para el grupo de tratamiento sobre el grupo placebo en cada punto de tiempo. Específicamente, durante menos de o igual a 37 y menos de 35 semanas, el tratamiento reduce el número de parto prematuro en aproximadamente la mitad, y durante menos de o igual a 32 y de menos de o igual a 28 semanas, no existen partos prematuros en el grupo de tratamiento, aunque existe 8 y 3 partos prematuros, respectivamente, en el grupo placebo.

Los resultados del estudio también revelan un resultado mejorado para neonatos nacidos de participantes en el grupo progesterona, que se muestra en la figura 12. Cuando se administra a mujeres con una longitud cervical < 2.8 cm, la terapia de progesterona reduce el número de admisiones a la NICU (15.8% vs. 51.9%, $P = 0.016$) y reduce la duración de permanencia en el NICU (1.1 vs. 16.5 días, $P = 0.013$). Existe un intento hacia una reducción en los días totales de hospitalización neonatal (5.8 vs. 18.2 días, $P = 0.055$) y reduce la ocurrencia de síndrome de disnea respiratoria neonatal (5.3% vs. 29.6%, $P = 0.060$) con terapia de progesterona.

En el subgrupo de mujeres reclutadas con una longitud cervical < 2.8 cm, 2 muertes fetales/lactantes ocurren en el grupo placebo ([1] el plazo expira a los 11 meses de edad, SIDS; [2] 35 semanas de gestación, neumonía por aspiración) y ninguno en el grupo de progesterona vaginal.

5

Con base en los resultados del estudio, es evidente que administrar progesterona a la mujer embarazada reduce efectivamente la cantidad de acortamiento o borramiento de su cuello uterino, más notablemente en mujeres con cuellos uterinos cortos.

10

Ejemplo 3. Población que tiene una longitud cervical de valores iniciales de < 2.8 cm

Los datos para un subgrupo de participantes que tienen una longitud cervical de valores iniciales de menos de o igual a 2.8 cm se proporciona en la Tabla 1 adelante. Los resultados muestran que 8 de los 27 participantes quienes recibieron el régimen placebo dieron a luz más temprano que a las 32 semanas, mientras que ninguna de las 19 participantes quienes recibieron el régimen progesterona dieron a luz más temprano de las 32 semanas. Como se indica por el valor p de dos lados de 0.014 y el 95% CI -0.469, -0.124, los resultados indican el efecto estadísticamente significativo en la reducción de partos antes de 32 semanas mediante la administración de progesterona comparado con placebo entre una población de mujeres embarazadas que tienen una longitud cervical de valores iniciales ≤ 2.8 cm. Ver también FIGURAS 12 y 14a-e, que proporcionan una comparación entre tratamientos para lactantes que resultan de pacientes que utilizan placebo versus pacientes que utilizan progesterona Prochieve®.

97

Tabla 1

		Partos > 32 semanas	Partos ≤ 32 semanas	Total
Grupo placebo	Número	19	8	27
Grupo de tratamiento	Número	19	0	19
	Total	38	8	46
			Prueba exacta de Fisher Valor P	0.014
			95% CI	-0.469, -0.124

Ejemplo 4. Población que tiene una longitud cervical de valores iniciales de ≤ 3.0

5 cm

Los datos para un subgrupo de participantes que tienen una longitud cervical de valores iniciales de menos de o igual a 3.0 cm se proporciona en la Tabla 2 adelante. Los resultados muestran que 11 de los 58 participantes quienes recibieron el régimen placebo dieron a luz a las 32 semanas o antes, mientras que solo 5 de las 58 participantes quienes recibieron el régimen progesterona dieron a luz a las 32 semanas o antes. Estos resultados son significativos de acuerdo con el 95% CI y el valor p de dos lados indica una tendencia al efecto en la reducción de partos antes de las 32 semanas mediante la administración de progesterona comparado con placebo entre la población de mujeres embarazadas que tienen una longitud cervical de valores iniciales ≤ 3.0 cm. Ver también FIGURAS 13a-e, que proporciona una comparación entre tratamientos para lactantes que resultan de pacientes que utilizan placebo versus pacientes que utilizan progesterona Prochieve®.

Tabla 2

		Partos > 32 semanas	Partos ≤ 32 semanas	Total
Grupo placebo	Número	47	11	58
Grupo de tratamiento	Número	54	4	58
	Total	101	15	116
			Pr ≤ P de dos lados	0.094
			95% CI	-0.214, -0.001

- 5 El término "aproximadamente," como se utiliza aquí, se debe entender generalmente para referirse al número correspondiente y un rango de números. Más aún, todos los rangos numéricos aquí se deben entender que incluyen cada entero completo dentro del rango.
- 10 Mientras se describen aquí las modalidades ilustrativas de la invención, se apreciará que numerosas modificaciones y otras modalidades se pueden concebir por aquellos medianamente expertos en la técnica. Las características de las modalidades descritas aquí se pueden combinar, separar, intercambiar, y/o
- 15 reivindicaciones adjuntas están destinadas a cubrir todas tales modificaciones y modalidades que caben dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que comprende una progesterona, para uso en el
5 tratamiento o prevención del inicio del parto prematuro y el parto prematuro
posterior en una mujer embarazada con una cuello uterino corto o borrado, en
donde la progesterona está presente en una cantidad suficiente para
minimizar el acortamiento o borramiento del cuello uterino.
- 10 2. Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 1, que está en la
forma de un gel vaginal, un supositorio vaginal, una crema vaginal o una forma
de dosificación sólida vaginal.
- 15 3. Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 1 que se formula para
administración mediante una ruta intramuscular, oral, rectal, subcutánea,
vaginal, intradérmica, tópica, intranasal, intraperitoneal, intraarticular,
intraventricular, intratecal, intravaginal, o intravenosa.
- 20 4. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones
precedentes, en donde la progesterona comprende progesterona natural o un
metabolito de progesterona.
- 25 5. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones
precedentes, en donde la progesterona comprende una progesterona sintética
seleccionada de caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona, acetato de
medroxiprogesterona, noretindrona, acetato noretindrona, enantato
noretindrona, desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, etinodiol diacetato,

norgestrel, norgestimato, noretinodrel, gestodeno, drospirenona, trimegestona, levodesogestrel, gestodina, nesterona, etonogestrel, y derivados de 19-nor-testosterona.

- 5 6. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para administración diaria.
7. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para administración desde aproximadamente la semana 18 a 22
- 10 de gestación hasta aproximadamente la semana 37 de gestación.
8. Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración durante un periodo de aproximadamente 14 a 19 semanas.
- 15 9. Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración desde aproximadamente la semana 16 de gestación hasta aproximadamente la semana 37 de gestación.
- 10 10. Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración durante un periodo de aproximadamente 21 semanas.
11. Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración desde el tiempo de una prueba de embarazo positiva hasta aproximadamente la semana 37 de gestación.
- 25 12. Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración desde aproximadamente la semana 2 a la semana 4 de gestación.

13. Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración durante aproximadamente 33 a 35 semanas.
- 5 14. Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración que depende de la edad gestacional al inicio del tratamiento y la fecha de parto.
- 10 15. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se formula para liberar una dosificación de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 800 mg de progesterona.
- 15 16. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que está en la forma de, o se contiene en, un sistema de suministro de fármaco que comprende la progesterona, un polímero de ácido policarboxílico reticulado hinchable con agua, soluble en agua, y por lo menos un adyuvante.
- 20 17. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el cuello uterino de la mujer embarazada tiene una longitud mayor de aproximadamente 1.0 cm.
- 25 18. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el cuello uterino de la mujer embarazada tiene una longitud desde aproximadamente 1.0 cm a aproximadamente 8.0 cm.

19. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el cuello uterino de la mujer embarazada tiene una longitud de menos de o igual a aproximadamente 3.0 cm.
5. 20. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la progesterona comprende una progesterona natural y 17-alfa-hidroxiprogesterona.
- 10 21. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se formula para liberar una dosis de aproximadamente 90 mg de progesterona, y en donde la progesterona es una progesterona natural.
- 15 22. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es para uso en mejorar la mortalidad y morbilidad neonatal en un neonato prematuro que se espera por, o que nace posteriormente de, la mujer embarazada con una cuello uterino corto o borrado.
- 20 23. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es para la administración en combinación con uno o más compuestos para el tratamiento o profilaxis del parto prematuro.
- 25 24. Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, que es para la administración en combinación con un procedimiento clínico para el tratamiento o profilaxis del parto prematuro.
25. Uso de una progesterona en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el inicio de parto prematuro y nacimiento prematuro posterior en una

mujer embarazada con un cuello uterino corto o borrado, en donde la progesterona se utiliza en una cantidad suficiente para minimizar el acortamiento o borramiento del cuello uterino.

- 5 26. Un dispositivo de suministro de fármaco configurado para la inserción en la vagina, que comprende un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

- 10 27. Un sistema de suministro de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el dispositivo es, o comprende, un anillo cervical.

- 15 28. Un método para tratar o prevenir el inicio de parto prematuro y nacimiento prematuro posterior en una mujer embarazada con un cuello uterino corto o borrado, cuyo método comprende administrar a la mujer una progesterona en una cantidad suficiente para minimizar el acortamiento o borramiento del cuello uterino.

- 20 29. Un método para mejorar la mortalidad y morbilidad neonatal en un neonato prematuro, cuyo método comprende administrar a una mujer embarazada con un cuello uterino corto o borrado una progesterona en una cantidad suficiente para minimizar o retrasar el acortamiento adicional o borramiento del cuello uterino o para prolongar la gestación.

104

PROGESTERONA PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DEL PARTO**PREMATURO ESPONTÁNEO****RESUMEN**

5

Un método para tratar o prevenir el parto prematuro espontáneo en las mujeres embarazadas y mejorar la mortalidad y morbilidad neonatal. El método incluye administrar a una mujer embarazada en necesidad de este una cantidad efectiva de una progesterona suficiente para prolongar la gestación al minimizar el acortamiento o borramiento de su cuello uterino. El tratamiento o profilaxis con progesterona en las mujeres embarazadas que tienen síntomas de acortamiento del cuello uterino se ha mostrado clínicamente por incrementar la salud neonatal.

15

20

25

Demografía y Características de Sujeto Pretratamiento

	Estadística descriptiva	Placebo (N = 302)	Prochieve (N = 309)	Total (N = 611)
Edad (años)	n	302	308	610
	Media	27.3	27.1	27.2
	Desv. est.	5.60	5.82	5.71
	Mediana	26.5	25.9	26.2
	Min-Max	17.9 – 40.8	16.1 – 44.2	16.1 – 44.2
Raza				
Caucásico	n (%)	99 (32.8%)	111 (35.9%)	210 (34.4%)
Afroamericano	n (%)	85 (28.1%)	76 (24.6%)	161 (26.4%)
Hispano	n (%)	14 (4.6%)	22 (7.1%)	36 (5.9%)
de Asia/islas del pacífico	n (%)	60 (19.9%)	55 (17.8%)	115 (18.8%)
Americano nativo	n (%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Otro	n (%)	43 (14.2%)	45 (14.6%)	88 (14.4%)
Longitud Cervical	n	295	305	600
	Media	3.7	3.7	3.7
	Desv. est.	0.90	0.72	0.81
	Mediana	3.6	3.7	3.6
	Min-Max	1.1 – 7.9	2.0 – 6.4	1.1 – 7.9
Primera Dosis en estado Gestacional (1)				
< 18 0/7 Semanas	n (%)	21 (7.0%)	25 (8.1%)	46 (7.9%)
18 0/7 Semanas a <= 18 67/ Semanas	n (%)	85 (28.1%)	85 (27.5%)	170 (27.8%)
19 0/7 Semanas a <= 19 67/ Semanas	n (%)	66 (21.9%)	56 (18.1%)	122 (20.0%)
20 0/7 Semanas a <= 20 67/ Semanas	n (%)	39 (12.9%)	53 (17.2%)	92 (15.1%)
21 0/7 Semanas a <= 21 67/ Semanas	n (%)	34 (11.3%)	41 (13.3%)	75 (12.3%)
>= 22 0/7 Semanas	n (%)	57 (18.9%)	49 (15.9%)	106 (17.3%)

(1)

Fig. 1

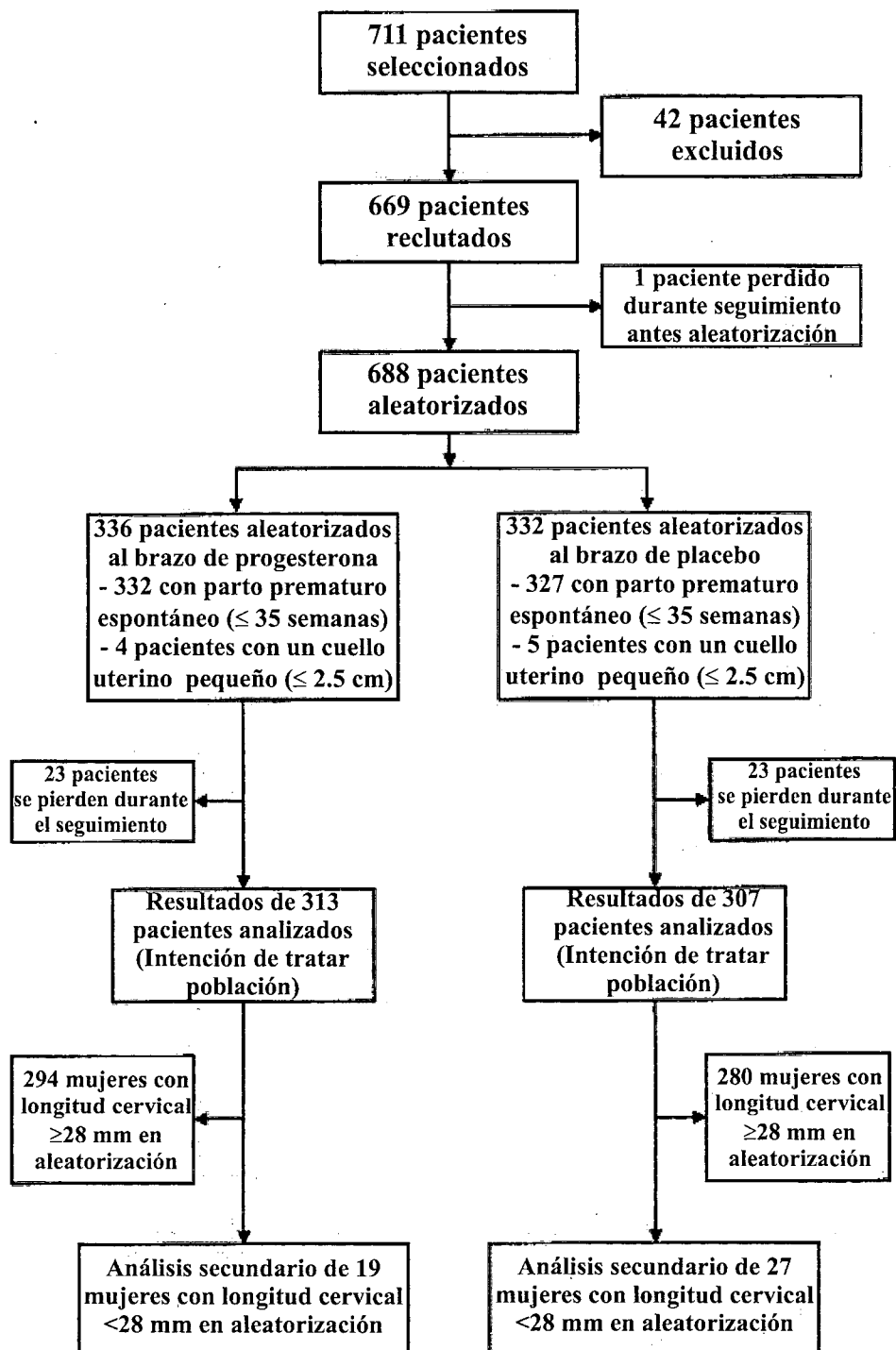


Fig. 2

Valores iniciales de características obstétricas y demográficas de mujeres con cuello uterino corto (<28 mm)

	Progesterona (n = 19)	Placebo (n = 27)	Total (n = 46)	Valor P
Edad materna (años), media (DE)	27.4 (4.9)	25.4 (4.8)	26.2 (4.9)	0.18
Raza/etnicidad , n (%)				
Caucásico	9 (47.4)	10 (37)	19 (41.3)	0.55
Afroamericano	3 (15.8)	11 (40.7)	14 (30.4)	0.10
Hispano	1 (5.3)	0	1 (2.2)	0.40
de Asia/islas del pacífico	0	4 (14.8)	4 (8.7)	0.13
Otro	6 (31.6)	2 (7.4)	8 (17.4)	0.05
Índice de masa Corporal (BMI), media (DE)	28.5 (8.3)	26.9 (6.7)	27.6 (7.3)	0.52
No. de partos, media (DE)	1.1 (0.8)	1.6 (1.1)	1.3 (1.0)	0.09
No. de partos prematuros anteriores, media (DE)	1.2 (0.5)	1.4 (0.8)	1.3 (0.7)	0.26
>1 parto prematuro anterior, n(%)	7 (37)	5 (19)	12 (26)	0.80
antes de cirugía cervical, n(%)	3 (16)	6 (22)	9 (20)	0.70
Número de abortos espontáneos, media (DE)	0.8 (1.4)	0.4 (0.7)	0.6 (1.1)	0.22
edad gestacional en aleatorización (semanas), media (DE)	19.9 (2.1)	20.1 (3.3)	20.0 (2.8)	0.98

Fig. 3

37

Longitud del cuello uterino (cm)		Placebo (n=3-2)	Prochieve (N=309)	Cambio de Selección		Intervalo de confidencia 95%
				Placebo	Prochieve	
Semana 28						
n	280	275	274	273		
Media	3.1	3.3	-0.6	-0.5		(-0.31, -0.01)
Desv. est.	0.93	0.87	0.90	0.87		
Mediana	3.1	3.2	-0.5	-0.3		
Min-Max	0.5 - 5.9	0.6 - 5.8	-3.6 - 1.9	-3.9 - 1.7		
Análisis de Covarianza (ANCOVA)						
Fuente				df		
Efecto investigador				5	0.349	
edad gestacional de los partos prematuros previos (sem)				1	0.344	
Edad del sujeto (años)				1	0.832	
Longitud del cuello uterino en Selección (cm)				1	0.015	
Índice de Masa Corporal (kg/m**2)				1	<0.001	
Raza				1	0.960	
				3	0.123	
Grupo de Tratamiento				1	0.020	
Semana 28 Cambio de Medias Ajustadas por selección (medias LS):						
			Placebo = -0.61	Prochieve = -0.44	-0.16	(-0.30, -0.03)
Valor Para las Pruebas Generales de Medias Brutas: 0.038						

NOTA: Valor P para la prueba general de medias brutas basadas en la prueba t.

Fig. 4

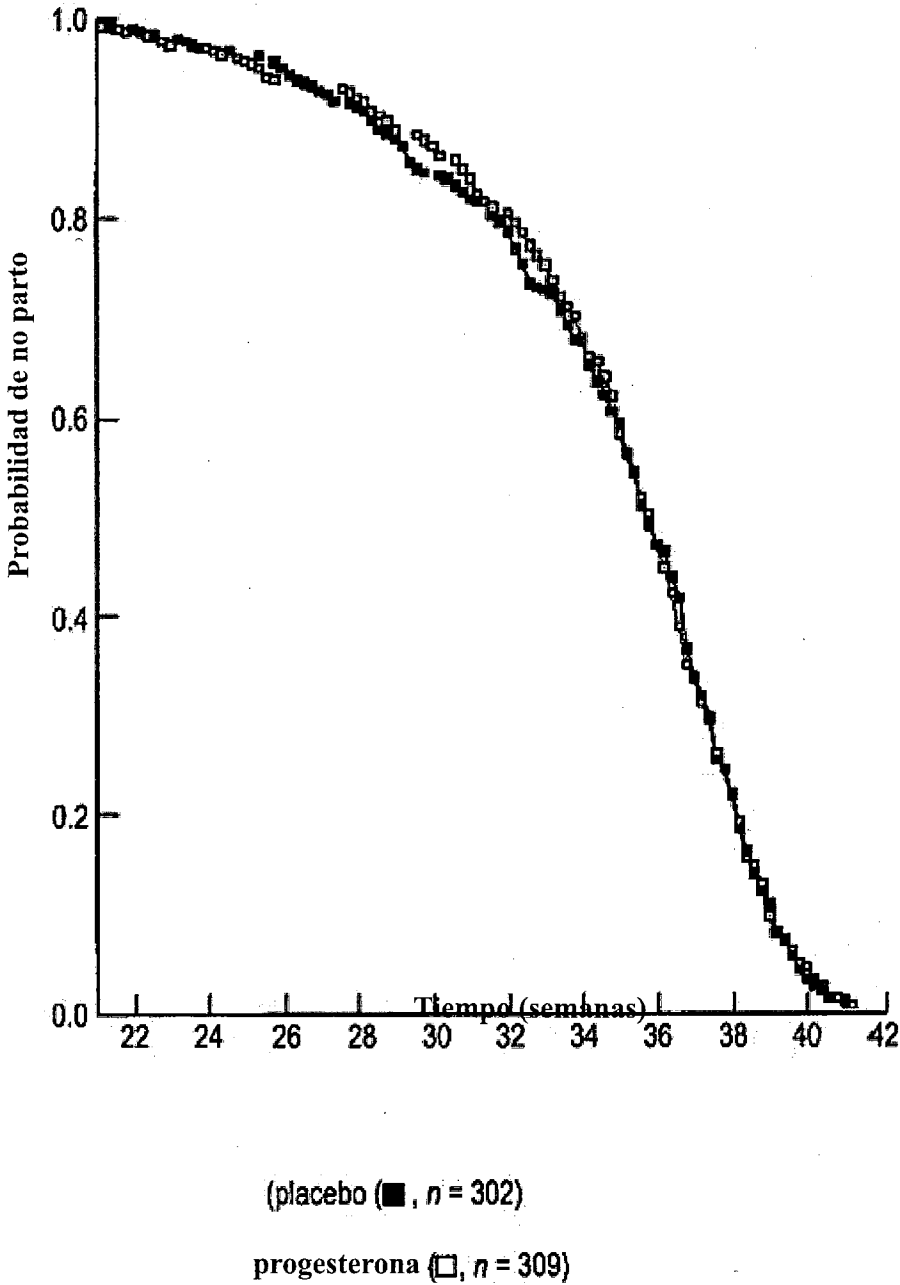


Fig. 5a

110

6/17

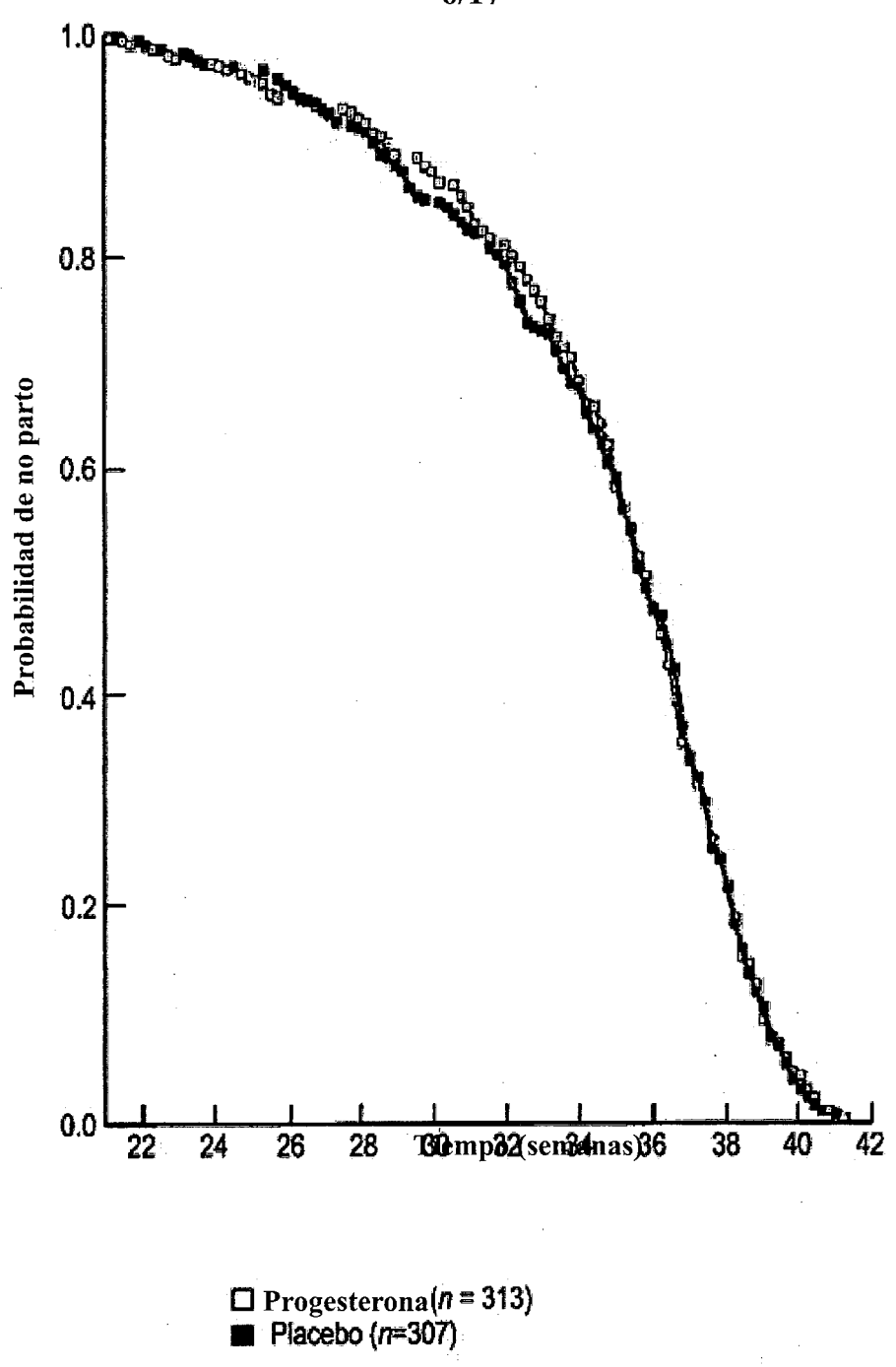


Fig. 5b

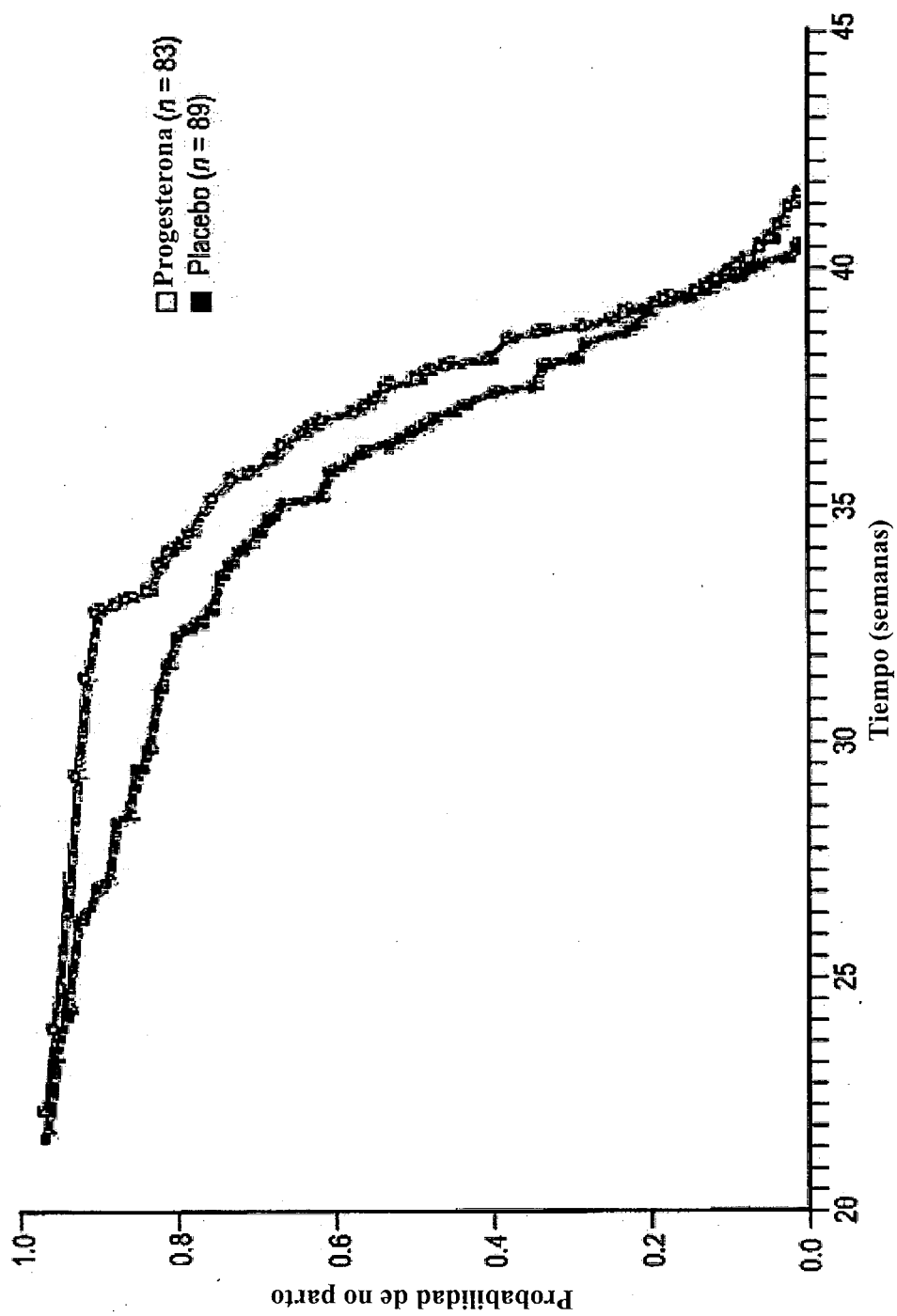
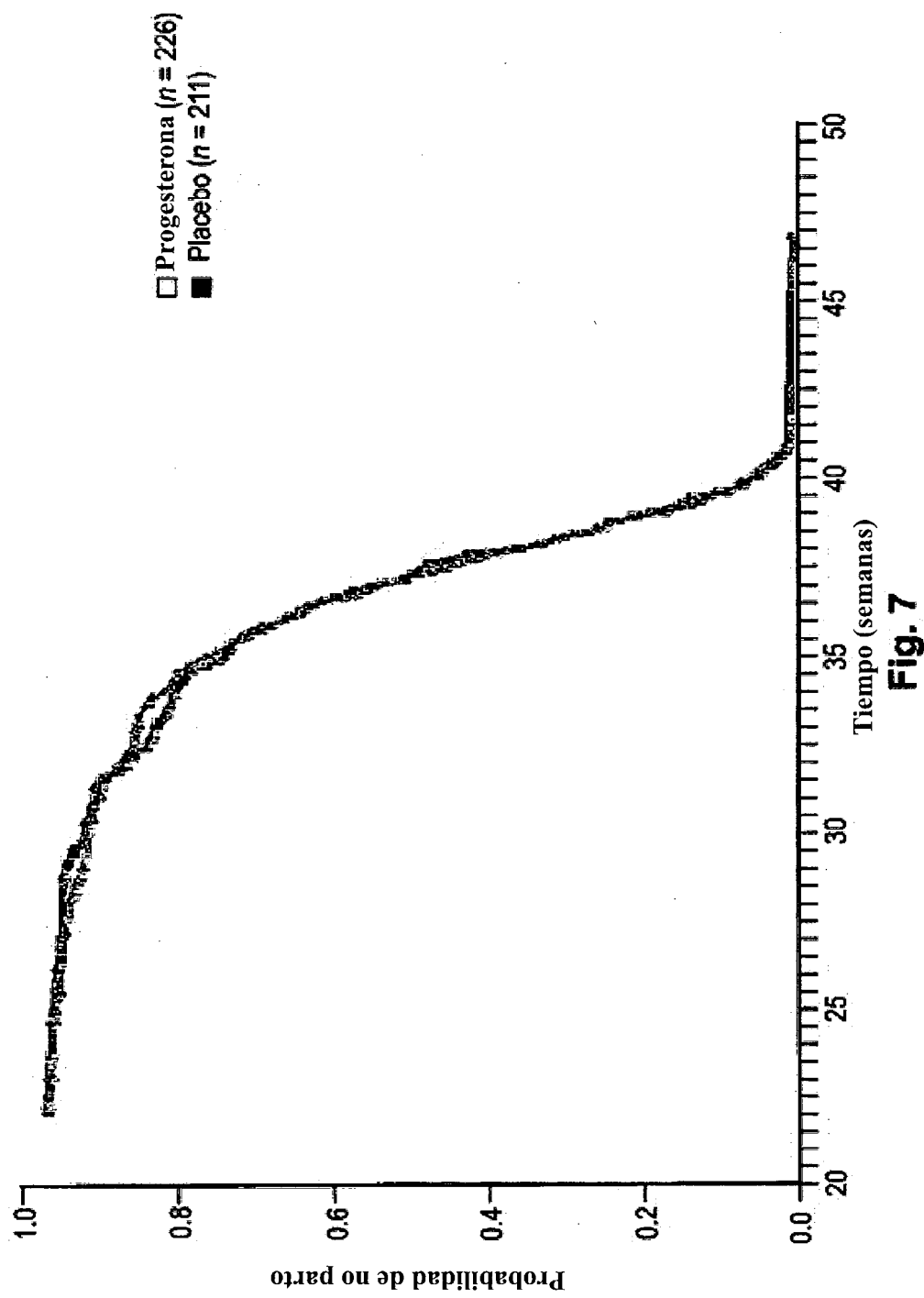


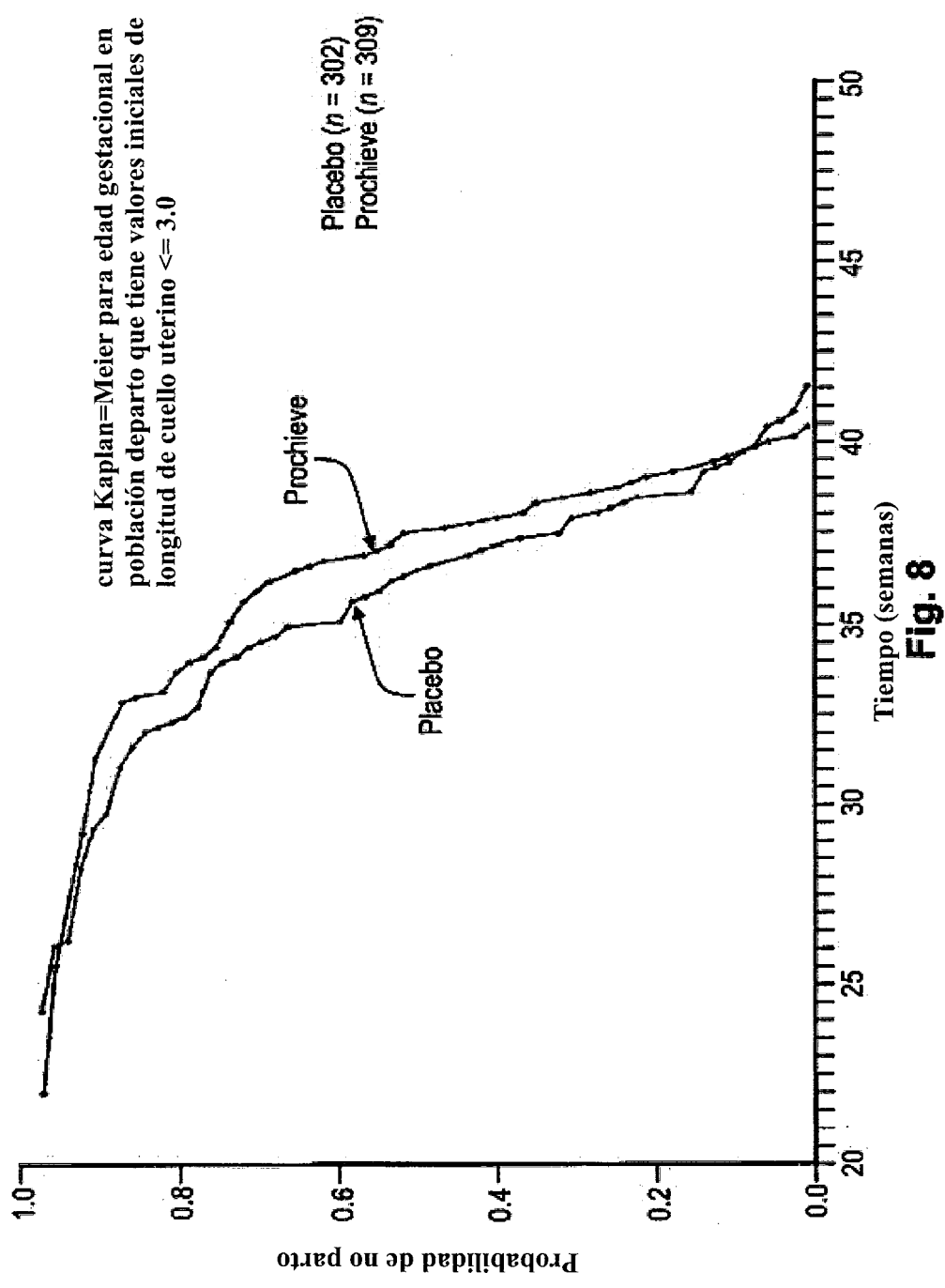
Fig. 6

111

8/17



9/17



04

10/17

Placebo ($n = 58$)

Progestorone ($n = 58$)

Prueba P de Wilcoxon $P = 0.043$

Prueba P de clasificación Log $P = 0.057$

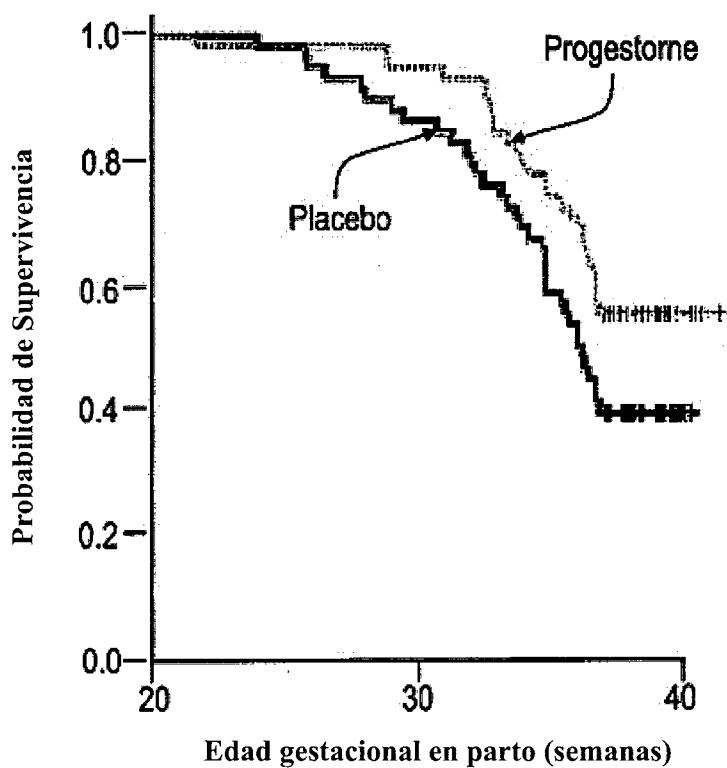


Fig. 9

11/17

22 investigadores
N = 46 (19 Prochieve, 27 Placebo)
Prueba Exacta de Fisher en 32 semanas:
0% Prochieve vs. 29.6% Placebo; P=0.014

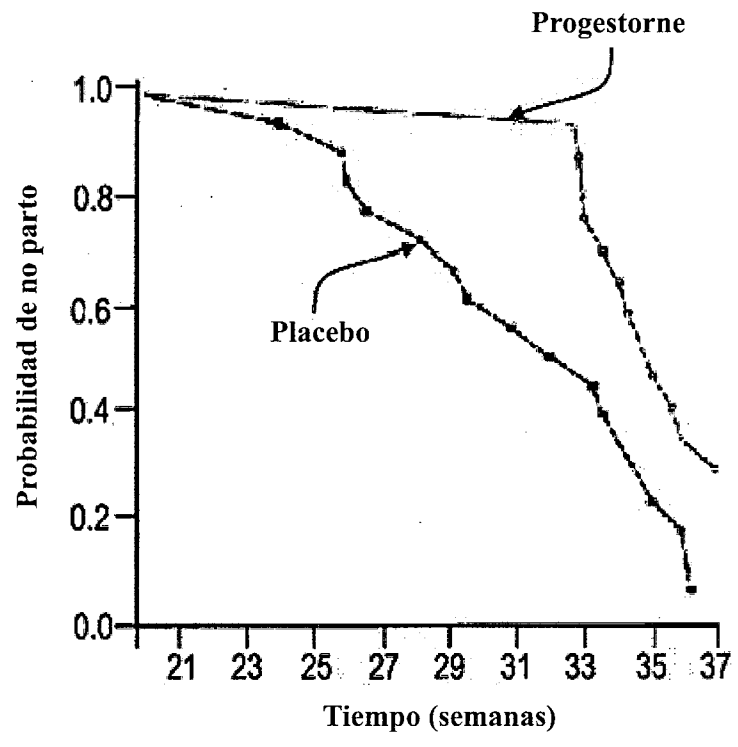


Fig. 10

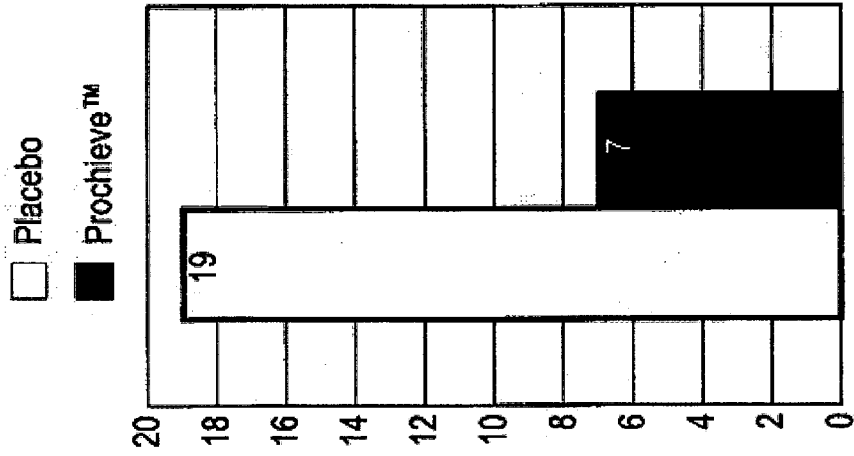
Resultados de parto prematuro en mujeres con longitud de cuello uterino <28 mm vinculadas			
	Progesterona (n = 19)	Placebo (n = 27)	Valor P
Edad gestacional en parto (semanas), media (DE) de parto prematuro, n(%)			
<37 semanas	36.3 (2.4)	34.6 (4.6)	0.160
≤35 semanas	8 (42.1)	16 (59.3)	0.370
≤32 semanas*	7 (36.8)	13 (48.1)	0.551
≤28 semanas	0	8 (29.6) [†]	0.014 [‡]
Longitud de cuello uterino en inscripción (mm)	0	3 (11.1)	0.257
media (DE)			
mediana (rango)	24 (0.2)	22 (0.5)	0.07
Longitud de cuello uterino en 28 semanas (mm)	25 (19-27)	25 (11-27)	
media (DE)	25 (0.8)	22 (0.8)	0.27
Cambio en longitud de cuello uterino (mm)			
media (mm)	2 (0.9)	0 (0.9)	0.70
Admisión para parto prematuro, n(%)			
Periodo de latencia para parto después de tocolisis para parto prematuro (días), media (DE)	6 (31.6)	7 (25.9)	1.0
conformidad [§] , %(DE)	42.7 (52.3)	10.0 (18.0)	0.287
	93.9 (9.77)	94.7 (13.03)	

Fig. 11

Resultados neonatales en mujeres con una longitud de cuello uterino <28 mm vinculadas

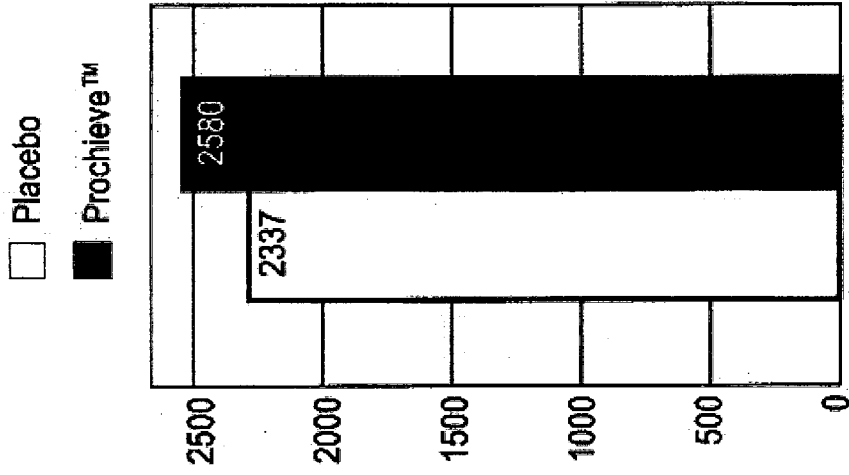
	Progesterona (n = 19)	Placebo (n = 27)	Valor P
Peso del nacido (g), media (DE)	2726 (645)	2290 (937)	0.1
No. de días Hospitalización, media (DE)	5.8 (9)	18.2 (25.5)	0.055
Admisión NICU, n(%)	3 (15.8)	14 (51.9)	0.016
No. de días en NICU para admisiones, media (DE)	1.1 (2.7)	16.5 (24.9)	0.013
Disnea n(%)	1 (5.3)	8 (29.6)	0.060
hemorragia intraventricular, n(%)			
Grado 1	0	2 (7.4)	0.5
Grado 2	0	0	
Grado 3	0	0	
Grado 4	0	0	
Enterocolitis necrotizante, n(%)			
Quirúrgica	0	0	
Clínica	0	1 (3.7)	1.0
Sepsia probada, n(%)	1 (5.3)	3 (11.1)	1.0
Muerte neonatal, n(%)	0	1 (3.7)	1.0

Fig. 12



RDS

Fig. 13a



Peso de Nacimiento

Fig. 13b

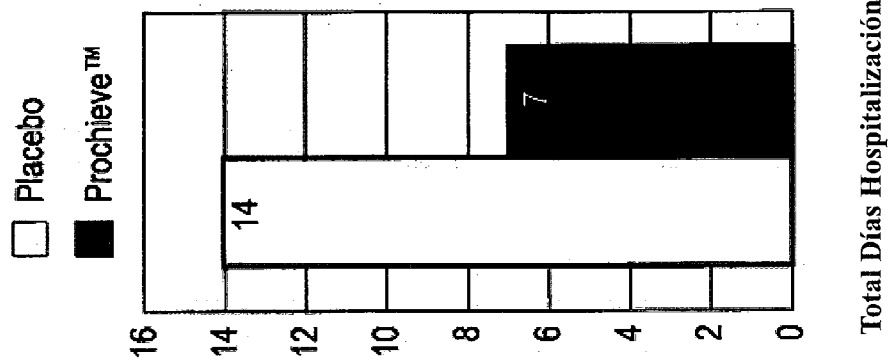


Fig. 13c

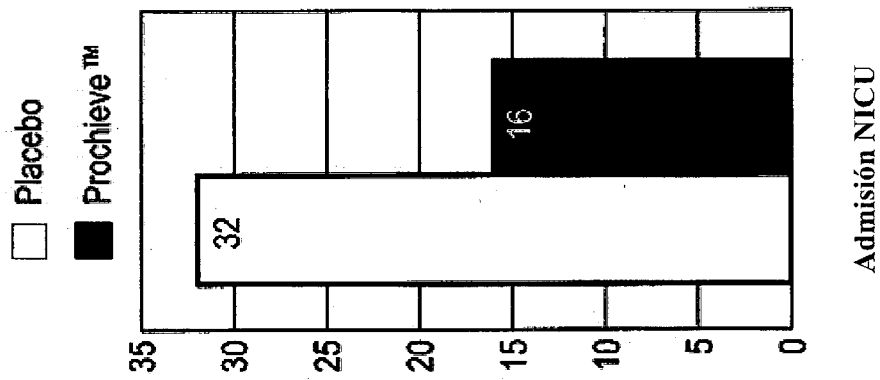


Fig. 13d

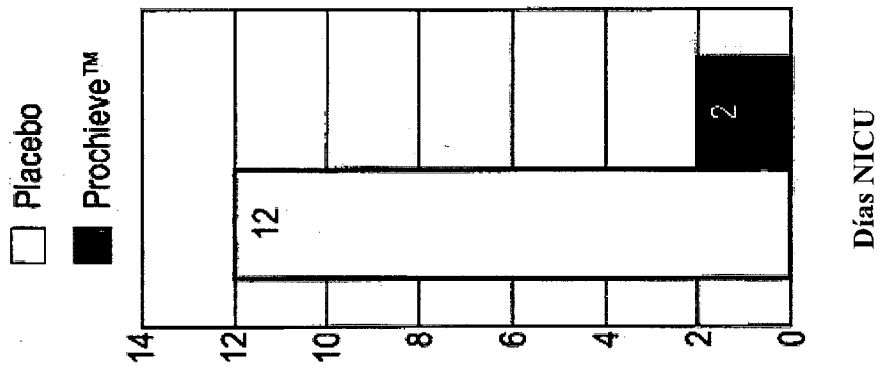


Fig. 13e

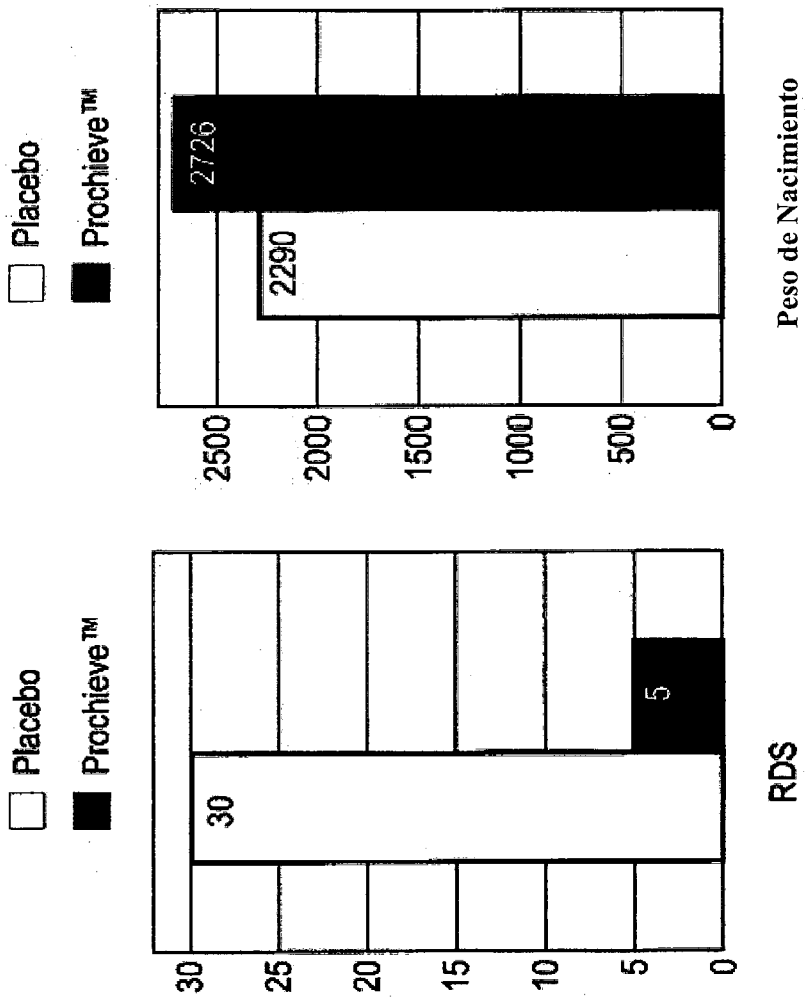


Fig. 14a

Fig. 14b

128

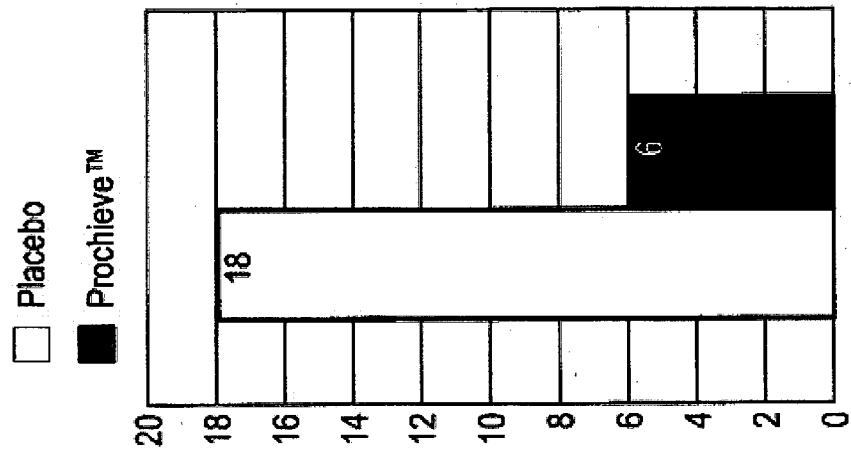


Fig. 14c

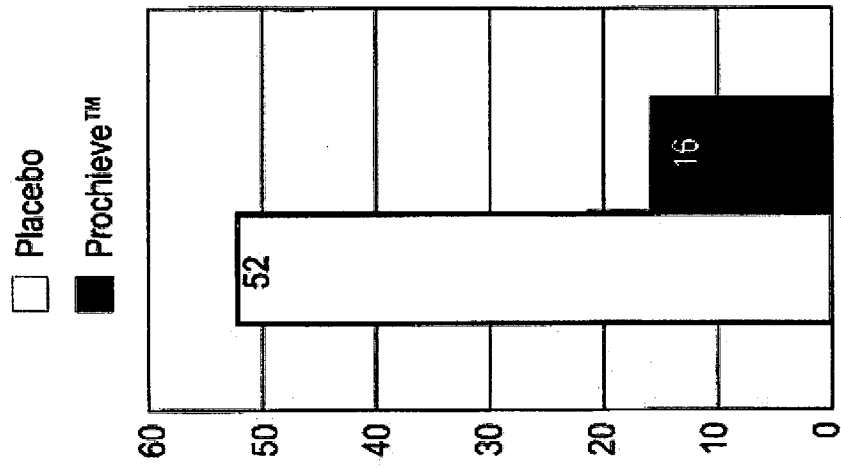


Fig. 14d

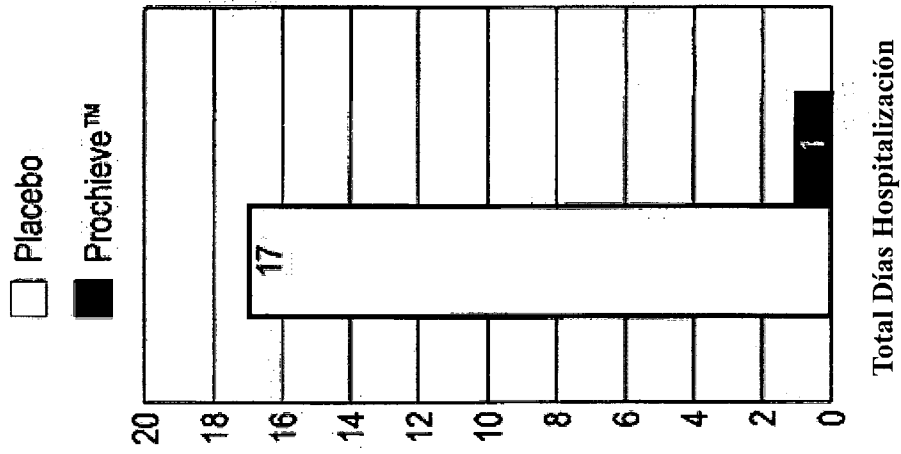


Fig. 14e

122

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000397

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/57 A61K45/06 A61P15/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FONSECA DA E B ET AL: "Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study" AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY, MOSBY, ST LOUIS, MO, US, vol. 188, no. 2, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 419-424, XP002313320 ISSN: 0002-9378 the whole document ----- -/--	1-4,6-9, 14,15, 17,18, 20-29

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

18 November 2008

Date of mailing of the international search report

11/12/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Bazzanini, Rita

123

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000397

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	IAMS J D ET AL: "Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance." AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY APR 1995, vol. 172, no. 4 Pt 1, April 1995 (1995-04), pages 1097-1103, XP002504304 ISSN: 0002-9378 abstract page 1097, right-hand column, paragraph 2 - page 1098, left-hand column, paragraph 1 page 1101, right-hand column, paragraph 2 - page 1102, left-hand column, paragraph 2	1-29
X	RUST ORION ET AL: "A randomized trial of cerclage versus 17-hydroxyprogesterone (17P) for the treatment of short cervix" AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, vol. 195, no. 6, Suppl. S, December 2006 (2006-12), page S112, XP005747231 & 27TH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY-OF-MATERNAL-FETAL-MEDICINE; SAN FRANCISCO, CA, USA; FEBRUARY 05 -10, 2007 ISSN: 0002-9378 abstract	1,3,5,7, 17-20, 22,25, 28,29
X	ESKES T K A B: "Progesterone or isoxsuprine in premature labour" BULL. SOC. ROY. BELG. GYNEC. OBSTET. 1964, vol. 34, no. 1, 1964, pages 9-13, XP008098665 the whole document	1,3,4,6, 14,15, 17,18, 20-23, 25,28,29
X	COMITEE ON OBSTETRIC PRACTICE: "Use of progesterone to reduce preterm birth" INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS 200401 IE, vol. 84, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 93-94, XP002504305 ISSN: 0020-7292 the whole document	1-6,14, 15, 17-25, 28,29
X	SOC MATERNAL-FETAL MED: "17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery" OBSTETRICS & GYNECOLOGY, vol. 105, no. 5, May 2005 (2005-05), pages 1128-1135, XP008098657 ISSN: 0029-7844 the whole document	1-6,14, 15, 17-25, 28,29
	-/--	

124

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000397

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANONYMOUS: "Progesterone for prevention of preterm births in women with short cervix: randomized controlled trial. Study NCT00422526" CLINICAL TRIALS .GOV, [Online] January 2007 (2007-01), XP002504307 Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00422526?term=PROGESTERONE+AND+PREVENTION+AND+PRETERM&rank=3 [retrieved on 2008-11-14] the whole document	1-29
P,X	FONSECA EDUARDO B ET AL: "Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix" NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 357, no. 5, August 2007 (2007-08), pages 462-469, XP002504306 ISSN: 0028-4793 the whole document	1-29
X	WO 2006/042021 A2 (DURAMED PHARMACEUTICALS INC [US]; DILIBERTI CHARLES E [US]; REAPE KATH) 20 April 2006 (2006-04-20) paragraphs [0200] - [0203] claims 111,112	26,27

125

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/000397

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006042021 A2	20-04-2006	AR 051931 A1	21-02-2007
		AU 2005294269 A1	20-04-2006
		BR PI0516247 A	26-08-2008
		CA 2582530 A1	20-04-2006
		EP 1814556 A2	08-08-2007
		JP 2008515909 T	15-05-2008

126

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
 (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference N.103955 CMK	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/GB2008/000397	International filing date (day/month/year) 05.02.2008	Priority date (day/month/year) 06.02.2007	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/57			
Applicant Columbia Laboratories (Bermuda) Limited			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>11</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2009-03-11	Date of completion of this report 02.06.2009		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer Bazzanini, Rita Telephone No. +31 70 340-2970		



127

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2008/000397

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-29 as originally filed

Claims, Numbers

1-29 as originally filed

Drawings, Sheets

1/17-17/17 as originally filed

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

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2008/000397

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

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

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 1-29 (all partially)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-29 (all partially)
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☒ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2008/000397

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>8-13,16,24</u>
	No: Claims	<u>1-7,14,15,17-23,25-29</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	<u>1-29</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-29</u>
	No: Claims	-

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

(30)

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

International application No.

PCT/GB2008/000397

Re Item III.

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

III.1. Present claims 1-18,20-29 relate to the treatment of a disease which actually is not well defined. The relative term "short " in the expression "short cervix" has no well-recognised meaning and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature (i.e. length) to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear (Article 6 PCT). In fact, no agreement exists among the specialists about the length of a short cervix. Moreover, it appears that the average length of cervix may vary depending on the stage of pregnancy. For example, in a source (non cited) it has been found that at 20 weeks gestation the average cervical length is 40 mm, and at 34 weeks gestation the average cervical length is 34 mm. Another source (non cited) reports that a cervical length of 46.3-39.3 mm was found in normal pregnancies, and the length of 34.0-21.4 mm, when a clinically incompetent cervix has been diagnosed. It is found here that a length greater than 1.0 cm as defined in present claim 17, and a length of from 1.0 cm to 8.0 cm as in claim 18, would encompass both normal and short cervix. This inconsistency casts further doubt on the meaning of the expression "short cervix" of independent claims 1,22,25,28 and 29.

Based on the definition of "short cervix" provided in the description, page 11, lines 22-26, on claim 19, and on the experimental data shown in the application, the International Authority considered the length of less than or equal to 3.0 cm to be the length of a short cervix according to present application. Therefore, the search for short cervix was focussed on a length less than or equal of 3.0 cm.

III.2. Claims 1-3,6-29 encompass compounds which are defined as "a progesterone" or "a natural progesterone". Although progesterone is a well known molecule, it is not possible for the skilled person to know which compounds would fall within said vague definitions. Moreover, claims 4 and 5 encompass compounds which are defined only by reference to a desired functional activity, said compounds being defined as a "metabolite of progesterone" (claim 4) and "derivatives from 19-nor-testosterone" (claim 5). These functional terms do not give a specific technical guidance for the selection of the suitable derivative, without proven general knowledge, to show which derivatives are suitable "metabolites" or "derivatives" in the particular case of the current problem and, thus, could be seen as a mere invitation to the skilled person to perform a research program in order to find suitable variants. Furthermore, the

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

International application No.

PCT/GB2008/000397

description does not provide support and disclosure within the meaning of Article 6 PCT and, in addition, does not appear to be sufficiently disclosed under Article 5 PCT for any such compounds having the desired function and there is no general common knowledge of this kind available to the skilled person. In such a situation, the invention cannot be carried out over the whole claimed area without imposing an undue burden, even when simple *in vivo* or *in vitro* tests are available to determine whether or not a particular compound is covered by the claims.

Therefore, the search for the term "a progesterone" was limited to natural progesterone and to the real and defined synthetic progesterones listed in claim 5. However, the terms "levodesogestrel" and "gestodyne" are unknown to the International Authority and could not be retrieved in any of the databases searched.

- III.3. Moreover, the expression "in an amount sufficient to minimize the shortening or effacing of the cervix" in claim 1 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The expression attempts to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features (i.e. amount and administration route of progesterone) necessary for achieving this result.
- III.4. The Applicant's attention is drawn to the fact that the present international preliminary report expressed as to the novelty, inventive step and industrial applicability refers only to the matter for which an International Search Report has been drawn up.

Re Item V.

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement.

Reference is made to the following documents:

- D1: FONSECA DA E B ET AL: "Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study" AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY, MOSBY, ST LOUIS, MO, US, vol. 188, no. 2, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 419-424, XP002313320 ISSN: 0002-9378
- D2: IAMS J D ET AL: "Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance." AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY APR 1995, vol. 172, no. 4 Pt 1, April 1995 (1995-04), pages

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

International application No.

PCT/GB2008/000397

1097-1103, XP002504304 ISSN: 0002-9378

- D3: RUST ORION ET AL: "A randomized trial of cerclage versus 17-hydroxyprogesterone (17P) for the treatment of short cervix" AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, vol. 195, no. 6, Suppl. S, December 2006 (2006-12), page S112, XP005747231 & 27TH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY-OF-MATERNAL-FETAL-MEDICINE; SAN FRANCISCO, CA, USA; FEBRUARY 05 -10, 2007 ISSN: 0002-9378
- D4: ESKES T K A B: "Progesterone or isoxsuprine in premature labour" BULL. SOC. ROY. BELG. GYNEC. OBSTET. 1964, vol. 34, no. 1, 1964, pages 9-13, XP008098665
- D5: COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE: "Use of progesterone to reduce preterm birth" INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS 200401 IE, vol. 84, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 93-94, XP002504305 ISSN: 0020-7292
- D6: SOC MATERNAL-FETAL MED: "17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery" OBSTETRICS & GYNECOLOGY, vol. 105, no. 5, May 2005 (2005-05), pages 1128-1135, XP008098657 ISSN: 0029-7844
- D7: DATABASE INTERNET [Online] last updated on January 16, 2007 14 November 2008 (2008-11-14), KING'S COLLEGE HOSPITAL NHS TRUST: "Progesterone for prevention of preterm births in women with short cervix: randomized controlled trial. Study NCT00422526" XP002504307 retrieved from [HTTP://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RECORD/NCT00422526?TERM=SHORT+CERVIX+AND+KING%27S+COLLEGE&RANK=1](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00422526?term=SHORT+CERVIX+AND+KING%27S+COLLEGE&rank=1)
- D8: WO 2006/042021 A (DURAMED PHARMACEUTICALS INC [US]; DILIBERTI CHARLES E [US]; REAPE KATH) 20 April 2006 (2006-04-20)

V.1. Methods of treatment

Claims 28 and 29 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

V.2. Novelty

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the

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

International application No.

PCT/GB2008/000397

subject-matter of claims 1-7,14,15,17-23,25-29 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

V.2.1. It is well known in the art that preterm neonates are subject to a high incidence of neonatal morbidity and mortality. It is also well known in obstetric practice that any efforts is to be made with women at risk of preterm delivery, in order to prolong as much as possible the gestation. This, in fact, will result in an increased weight of the infants at birth as well as in a reduced likelihood of neonatal complications. It is thus considered that, the improvement of neonatal morbidity and mortality in a preterm neonate is the direct consequence of a treatment able to prevent or delay preterm labour. Therefore, any document disclosing the use of progesterone for treating or preventing the onset of preterm labour and preterm birth in a pregnant woman with a short or effaced cervix, inherently discloses an improvement of neonatal morbidity and mortality in a preterm neonate born to said woman.

V.2.2. In view of the comments of the Applicant in his reply to the Written Opinion, D1 is not considered anymore prejudicial to the novelty of present application. In fact, D1 does not disclose any information linking the concept of successful progesterone therapy with the subgroup of patients having a short cervix. In other words, although D1 does disclose the use of progesterone in a group of patients including subjects with an incompetent cervix (i.e. short cervix, cf. D2), D1 does not unequivocally disclose that the delaying of labour actually occurs in the subset of patients characterized by short cervix.

V.2.3. The expression "in an amount sufficient to minimize the shortening or effacing of the cervix" is reported above (cf. item III.3.) as lacking clarity (Article 6 PCT), and as such cannot be considered a limiting feature for present claim 1. Said expression could also be interpreted as a mechanism of action. The applicant is made aware that the mere explanation of an effect obtained when using a compound in a known use, even if the explanation relates to a pharmaceutical effect which was not known to be due to that compound, cannot confer novelty on a known use if the skilled person was already aware of the occurrence of the desired effect.

Therefore, although D3 does not disclose the amount of 17P used in the treatment of short cervix and does not provide information on the length of cervix after the treatment, said document directly and unambiguously discloses the i.m. use of 17P in pregnant patients characterized by short cervix, with the clear objective to delay preterm labour. D3 demonstrates that 17P is actually effective in delaying preterm labour, showing a similar outcome to cerclage therapy, which is used as

134

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

International application No.

PCT/GB2008/000397

reference method for delaying preterm labour in patients with short cervix.

Therefore, it is maintained that D3 is prejudicial to the novelty of claims 1,3,5,7,17-20,22,25,28,29.

V.2.4. Document D4 compares the effects of isoxsuprine and progesterone for delaying premature labour. Progesterone is used as a control and is administered i.m. at a dose of 50 or 100 mg/day. D4 clearly discloses that the patients are characterized by effacement of the cervix (cf. page 10, last paragraph). Contrary to what stated by the applicant, D4 directly and unambiguously discloses that in certain patients treated with progesterone a significant delay of labour was obtained (cf. patients K-L, G-B, and T-B in Table 1b with 9 and 42 days gained; patient P-M in Table 1a, who received isoxsuprine and progesterone, with 73 days gained; patient S-B of table 2a, who received isoxsuprine and progesterone, with 10 days gained; patients D-O, I-H and T-R of table 2b, with 1-2 days gained; patient T-R of table 3, with 54 days gained after operation and 5 days gained after rupture of the membranes). The weight of the babies at birth was recorded (cf. tables 1b, 2a, 2b, 3). It is underlined that the doses of progesterone administered fall within the range of present claim 15. It is further underlined that the fact the progesterone does not always work or works less than isoxsuprine, does not represent a conclusion of no efficacy.

Therefore, it is maintained that D4 is prejudicial to the novelty of claims 1,2,4,6,14,15,17,18,20-23,25,28,29.

V.2.5. D8 discloses a vaginal ring comprising a progesterone (cf. paragraphs 200-203 and claims 111,112).

Therefore, D8 is prejudicial to the novelty of claims 26 and 27, which as presently worded are relating to a drug delivery device comprising progesterone not limited by any intended use.

V.3. Inventive step

Should the applicant have overcome the above raised objection of lack of novelty, an inventive step could not be acknowledged over D1,D3,D4-D7, as the subject matter of claims 1-29, as far as novel, appears to be obvious over said documents (Article 33(3) PCT).

V.3.1. The use of progesterone or 17P for reducing the incidence of preterm delivery in women with short or effaced cervix is already known from D1,D3 and D4.

V.3.2. Moreover, at the time of the priority date of present application, the international community of obstetricians and gynaecologists was already aware of the potential

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

International application No.

PCT/GB2008/000397

benefits of the use of progesterone for delaying preterm birth in women with short cervical length.

Document D5 indicates the need to evaluate the use of progesterone in patients with high-risk obstetric factors of preterm births, such as short cervical length.

Document D6 indicates that randomized trials for the use of progesterone to prevent preterm delivery in women at high risk, such as those with short cervix, were in progress before the priority date of present application.

Document D7 provides information about a clinical trial performed and completed at the King's College Hospital NHS Trust, London, UK, concerning the use of progesterone for the prevention of preterm birth in women with short cervix. Both the delay of the labour and the neonatal morbidity and mortality were going to be evaluated. However, the results of the trial are not shown. D7, which was downloaded from the Internet site clinicaltrial.gov, was last updated on January 16, 2007, i.e. before the priority date of present application.

V.3.3 The fact that documents D5-D7 do not provide any information about the actual efficacy of progesterone in preventing preterm labour in pregnant women with short cervix, is only taken into account for the assessment of novelty. When assessing inventive step, it has to be decided if, having regard to the art known at the time of the priority date of present application, it would have been obvious to the person skilled in the art to arrive at something falling within the terms of present claims.

V.3.4. It is considered that, when faced to the problem of providing a medicament for treating/preventing preterm labour/birth in women at risk, such as those with short cervix, the skilled person would, without any inventive effort, attempt to use a progesterone compound as suggested in D5 or D6 or D7, because the prior art incited him to do so. In addition, none of the dependent claims apparently contain any technical features which could be regarded as inventive "per se".

Therefore, no inventive step is acknowledged to the subject-matter of present claims 1-29.

V.4. Industrial application

The subject-matter of present claims 1-29 is considered to be industrially applicable.

Re Item VI.

Certain documents cited

The examination has been carried out assuming that the priority of the application is valid.

(36)

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

International application No.

PCT/GB2008/000397

However, attention is drawn to the fact that the document which has been cited in the search report as "P" documents may become relevant in the national/regional examination phase. Fonseca et al (August 2007) disclose that treatment with progesterone reduces the rate of spontaneous early preterm delivery in women with a short cervix (clinical trial NCT00422526).

Re Item VIII.

Certain observations on the international application (clarity)

The term "about" used in claims 7-13,15,17-19,21 is vague thus rendering the scope of protection obscure (Article 6 PCT).

137

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/057	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 60/888,480 60/973,667	(32) Fecha 06/02/2007 19/09/2007	(33) País US US
		(72) Inventor(es) GEORGE CREASY	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 06/09/2009		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 14/08/2008
	Fecha de presentación de la solicitud: 05/02/2008		N° publicación: WO 2008/096122 A3
	No. de solicitud PCT/GB2008/000397		
(54) Titulo: PROGESTERONA PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DEL PARTO PREMATURO ESPONTÁNEO			

Reivindicación(es):

- Un medicamento que comprende una progesterona, para uso en el tratamiento o prevención del inicio del parto prematuro y el parto prematuro posterior en una mujer embarazada con un cuello uterino corto o borrado, en donde la progesterona está presente en una cantidad suficiente para minimizar el acortamiento o borramiento del cuello uterino.
- Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 1, que está en la forma de un gel vaginal, un supositorio vaginal, una crema vaginal o una forma de dosificación sólida vaginal.
- Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 1 que se formula para administración mediante una ruta intramuscular, oral, rectal, subcutánea, vaginal, intradérmica, tópica, intranasal, intraperitoneal, intraarticular, intraventricular, intratecal, intravaginal, o intravenosa.
- Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la progesterona comprende progesterona natural o un metabolito de progesterona.
- Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la progesterona comprende una progesterona sintética seleccionada de caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, noretindrona, acetato noretindrona, enantato noretindrona, desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, etinodiol diacetato, norgestrel, norgestimato, noretinodrel, gestodeno, drospirenona, trimegestona, levodesogestrel, gestodina, nesterona, etonogestrel, y derivados de 19-nor-testosterona.
- Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para administración diaria.
- Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para administración desde aproximadamente la semana 18 a 22 de gestación hasta aproximadamente la semana 37 de gestación.

- Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración durante un periodo de aproximadamente 14 a 19 semanas.
- Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración desde aproximadamente la semana 16 de gestación hasta aproximadamente la semana 37 de gestación.
- Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración durante un periodo de aproximadamente 21 semanas.
- Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración desde el tiempo de una prueba de embarazo positiva hasta aproximadamente la semana 37 de gestación.
- Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración desde aproximadamente la semana 2 a la semana 4 de gestación.
- Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración durante aproximadamente 33 a 35 semanas.
- Un medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, para administración que depende de la edad gestacional al inicio del tratamiento y la fecha de parto.
- Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se formula para liberar una dosificación de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 800 mg de progesterona.
- Un medicamento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que está en la forma de, o se contiene en, un sistema de suministro de fármaco que comprende la progesterona, un polímero de ácido policarboxílico reticulado hinchable con agua, soluble en agua, y por lo menos un adyuvante.

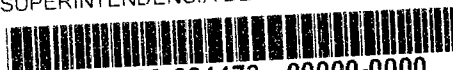
138

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 61,567
FECHA : AGOSTO 19 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-094473- -00000-0000

Fecha: 2009-09-04 15:44:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854620	19/08/2009	70,663,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL AÑOS 17 a 20 PARA MANT	872,000.00

TOTAL : \$ 872,000.00

SON: OCHOCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:10787-841-009-5.

139

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 62,616
FECHA : AGOSTO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-094473- -00000-0000

Fecha: 2009-09-04 15:44:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854631	24/08/2009	34,584,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	23,000.00
		TOTAL :	\$ 23,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

020: 10787-841-004-5



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 ☐

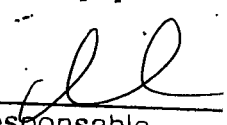
INCOMPLETA ☐

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 ☐


Firma Responsable

Fecha _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-094473- -00000-0000

Fecha: 2009-09-04 15:44:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

10 Piso 5, 7 y 10

Commutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

REFERENCIA	Radicación No.	9 94473
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/000397
	Fecha inicio fase nacional	06/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10541

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

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

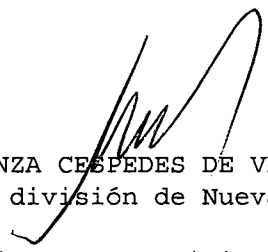
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 94473



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 11 SET. 2009
adpall