

OPG



QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PGT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-1028

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPOSICION FARMACEUTICA DE UN NUEVO SISTEMA PARA
LIBERACION VAGINAL DE ESTEROIDES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BIOHEALTH LLC y UNIVERSIDAD DE CHILES

DOMICILIO SANTIAGO, CHILE

74. APODERADO OSCAR CORREA
C.C. 79.524.634 de Bogotá

22. BOGOTÁ, D.C., _____

(FORMA P-10)

Trb., Poder, Ger
Fm 00-01-2010



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001028- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 15:50:14
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 71

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

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

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **BIOHEALTH LLC y**
UNIVERSIDAD DE CHILEsociedades constituidas y existentes bajo
las leyes del Estado de Florida, Estados
Unidos de América y Chile,
Respectivamente.Dirección: Brickell Bay Drive, Suite 1706,
Miami,
Florida 33131,
Estados Unidos de América

y

Avenida Libertador Bernardo
O'higgins No. 1058,
Santiago,
ChileDomicilio: Miami,
Florida,
Estados Unidos de América

y

Santiago,
Chile**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **OSCAR CORREA**
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 79.524.634T.P 71.027

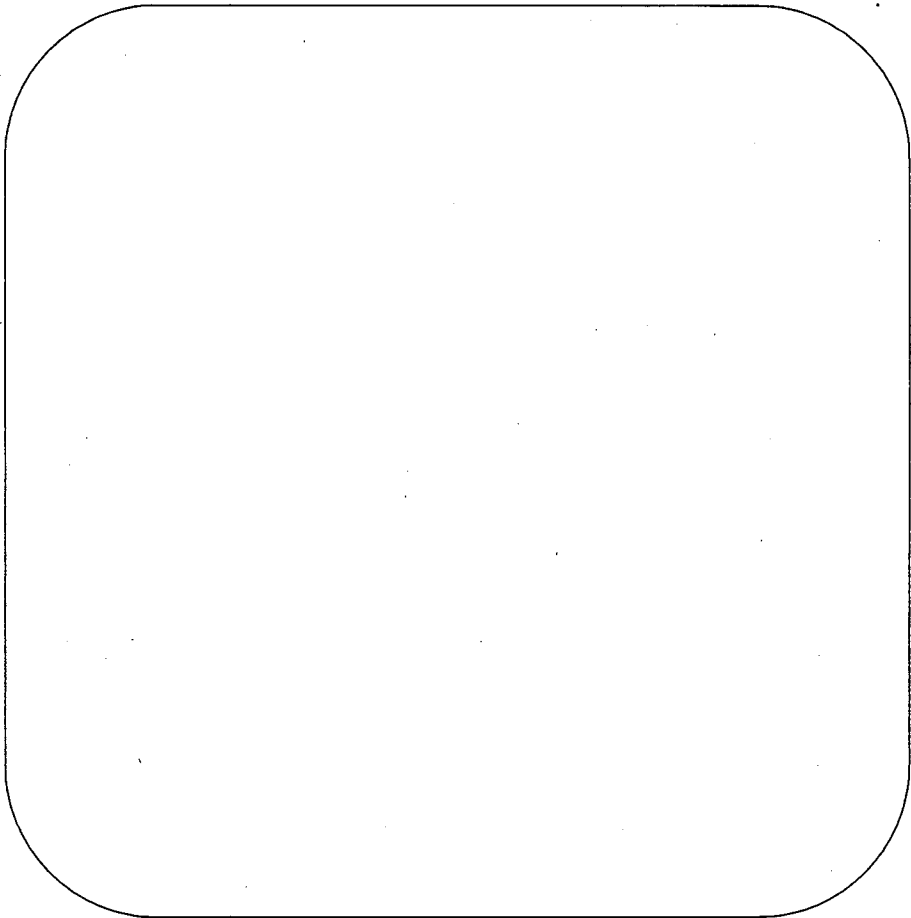
4

INVENTOR (ES)
(72)**1. Ariel FUENTES**Avenida Libertador Bernardo O'higgins
No. 1058,
Santiago,
Chile**3. Ricardo POMER**Avenida Libertador Bernardo O'higgins
No. 1058,
Santiago,
Chile**5. Pablo CÉSPEDES**Avenida Libertador Bernardo O'higgins
No. 1058,
Santiago,
Chile**2. Luigi DEVOTO**Avenida Libertador Bernardo O'higgins
No. 1058,
Santiago,
Chile**4. Hugo SOVINO**Avenida Libertador Bernardo O'higgins
No. 1058,
Santiago,
Chile**6. Leon TREJO**Avenida Libertador Bernardo O'higgins
No. 1058,
Santiago,
Chile

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2008/065722</u> Fecha: <u>4 de junio de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/154240 A1</u> Fecha: <u>18 de diciembre de 2008</u>		
6	Título (54) <u>COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE UN NUEVO SISTEMA PARA LIBERACIÓN VAGINAL DE ESTEROIDES</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61F 006/006</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>CL</u>	(32) Fecha <u>6 de junio de 2007</u>
			(31) Número de Solicitud <u>1634-2007</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>10 - 189</u> Fecha: <u>5 de enero de 2010</u> <u>10 - 229</u> <u>5 de enero de 2010</u> <u>10 - 230</u> <u>5 de enero de 2010</u>		
10	Anexos:		
	☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.		
	☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$52.000.00.		
	☐ 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: <u>VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS</u>		

11

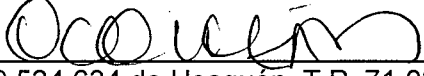
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: OSCAR CORREA

FIRMA : 
C.C. 79.524.634 de Usaquén T.P. 71.027

166

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/154240 A1

Descripción:

Páginas 26 en el idioma original

Páginas 27 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s)

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
18 December 2008 (18.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/154240 A1

(51) International Patent Classification:
A61F 6/06 (2006.01)

Avenida Libertador Bernardo O'higgins No. 1058, Santiago (CL). **TREJO, Leon** [GT/CL]; Avenida Libertador Bernardo O'higgins No. 1058, Santiago (CL).

(21) International Application Number:

PCT/US2008/065722

(74) Agents: **JENNINGS, Leo** et al.; 1050 Connecticut Avenue, NW, Suite 1100, Washington, District of Columbia 20036 (US).

(22) International Filing Date: 4 June 2008 (04.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1634-2007 6 June 2007 (06.06.2007) CL

(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.

(71) Applicants (for all designated States except US): **BIO-HEALTH LLC** [US/US]; Brickell Bay Drive, Suite 1706, Miami, Florida 33131 (US). **UNIVERSIDAD DE CHILE** [CL/CL]; Avenida Libertador Bernardo O'higgins No. 1058, Santiago (CL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FUENTES, Ariel** [CL/CL]; Avenida Libertador Bernardo O'higgins No. 1058, Santiago (CL). **DEVOTO, Luigi** [CL/CL]; Avenida Libertador Bernardo O'higgins No. 1058, Santiago (CL). **POMER, Ricardo** [CL/CL]; Avenida Libertador Bernardo O'higgins No. 1058, Santiago (CL). **SOVINO, Hugo** [CL/CL]; Avenida Libertador Bernardo O'higgins No. 1058, Santiago (CL). **CÉSPEDES, Pablo** [CL/CL];

(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

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF A NEW SYSTEM FOR VAGINAL RELEASE OF STEROIDS

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions appropriate for the vaginal administration of steroids are described, to be used in a hormone replacement therapy, during menopause and to support the luteal phase of in vitro fertilization cycles. Compositions are characterized by the incorporation of polymers and disintegrators combinations, that allow an adequate mucous adherence and bio-availability of steroid hormones in the endometrium. This administration method reduces the systemic levels of steroids, allows a longer term in between doses, thus reducing side effects, and it prevents residues gathering inside the vaginal cavity.



WO 2008/154240 A1

PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF A NEW SYSTEM FOR VAGINAL RELEASE OF STEROIDS

Descriptive Monograph:

The current invention includes a solid pharmaceutical form, containing only progesterone, or progesterone combined with estradiol, to be administered vaginally. It is a proven fact nowadays that the effector reproductive organs (hypophysis-ovary and uterus) receive impulses rather of permissive than controlling type from the hormones addressed to them (de Ziegler, 1995). On the other hand, another even more unexpected phenomenon has been recently disclosed regarding hormones and their effect when vaginally administered. A high efficiency at the endometrium tissue level has become evident, as well as a low progesterone plasmatic concentration achieved with this administration means (Miles et al, 1994; Fanchin et al, 1997).

A growing clinical interest in the search for alternative means to administer drugs has been noted since the nineties. The reason for this interest is mainly the need of avoiding the hepatic first step, with the resulting premature metabolization of orally administered drugs. Orally reached circulating progesterone concentrations are extremely low, as compared to the high concentrations of their alpha-reduced metabolites, which are known as a source of neuropsychological side effects (Nahoul et al, 1987; Arafat et al, 1988). This minimum plasmatic concentration hormone profile explains the reason why oral progesterone has been ruled out as an inducer of predecidual changes in the endometrium (Bourgain et al, 1990; Gibbons et al, 1998), and as a support in the luteal phase of in vitro fertilization cycles (Devroey et al, 1989).

On the other hand, injectable means in prolonged therapies is uncomfortable and not free of side effects, such as pain and complications, like a cold abscess. Vaginal

means have been considered one of the alternatives since ancient times. Recently we have witnessed a revival of this drug administration means, since the development of new release systems has resulted into excellent pharmacokinetic profiles, with minimum side effects.

Many of the problems associated to steroids release in the treatment of hormone replacement, and other conditions requiring them for a long term may be overcome with their intra-vaginal administration. It is known that, in general, and including estrogens, they are efficiently and fast absorbed through the epithelium of the vaginal mucous. (Chien, 1992), (Rigg, L.A., et al., 1978).

The term 'first uterine step' has been used in the literature to describe a phenomenon by which a drug reaches higher concentration levels in the pelvic organs than in peripheral circulation (Bulletti et al;1997), (Einer-Jensen et al, 2001). For this purpose, the local venous-arterial transfer of solutes is required by means of the so-called vascular counter-flow mechanism, the existence of which has been widely proven in the literature (Cicinelly et al, 1998; Alexander et al, 2004)

The vagina has a self-cleaning system, which added to the gravity law opposes to the retention of a drug inside the vaginal means. Consequently, muco-adherence is a fundamental feature for a drug release system at a vaginal level. Polymers allow the drugs to stay inside the vagina and being released at a constant speed towards the vaginal means, determining a 'concentration gradient' between vaginal lumen and the wide network of underlying veins and venous capillaries (Bernkop et al, 2004), (Gavini E. et al, 2002). The last concept is fundamental for molecules capable of achieving trans-membrane passive diffusion (Vermani and Garg, 2000).

Such diffusion in the vaginal means is favored in lipophilic molecules of low molecular weight (about 300 Daltons), (Niswender,2002).

8

Natural progesterone and estradiol possess such requirements, and their main clinical uses are related to the support of the luteal phase in assisted fertilization cycles, where analogues of the gonadotropin (GnRH) releasing hormone have been used.

The use of a continued or sequential therapy regarding progestagen is a controverted matter in the 'post WHI era' (Women's Health Initiative) and its association to breast cancer is also doubtful. Nevertheless, a recent study of two random clinical essays in Sweden showed that, after experiencing breast cancer, the recurrence does not show an increase trend with the cyclic use of a progestagen for 10 days every three months, while the essay that used a continuous combined therapy was interrupted when a significant increase of breast cancer became evident (von Schultz et al, 2005).

Recent findings of cardiovascular risks with the hormone replacement therapy have risen fears in post-menopause women, who have chosen not to use it for the alleviation of climacteric symptoms. Within this context, measures have been implemented not to harm, which have led to propose hormone therapy through alternative means. Among such regimes, vaginal progesterone (45-100 mg) has been administered ten days a month, or bi-weekly. Recently, a study by the Health National Institute of France (INSERM) indicated that micronized progesterone does not increase the risk of breast cancer, as compared to what occurs with progestagens (Fournie et al, 2005). Vaginal administration of progesterone could then mean achieving a significant effect of the steroid on the effector organs (myometrium and endometrium), with little consequences at a systemic circulation level, avoiding distance effects (Norman and Mac Lennan; 2005). Both the luteal

phase support, as well as the hormone replacement therapy, require a prolonged use of progesterone.

For these reasons, it has been established that administration by vaginal means is the most adequate for progesterone.

The vaginal release system of drug

The vaginal means has been traditionally used in the release of drugs that act locally, as anti-microbe and anti-parasite agents. Nevertheless, conventional systems such as creams, foams, pessaries and jellies remain for relatively short terms at their destination site due to the self-cleaning system of the vaginal tract. Consequently, effective therapeutic levels of a drug are limited to a short term, thus requiring a repeated administration through time. A good drug release system must provide controlled and sustained levels of the administered drug.

Many drug release systems are based on mucous adhesive polymers (Lee et al, 2000). The mucous adhesive systems of drug release have been developed both for local and systemic administration through different mucous: oral (Giunchedi et al, 2002), nasal (Lim et al, 2000) and vaginal (Valenta et al, 2001), (Lee et al, 1996).

Agents promoting absorbance, known as 'permeation enhancers' in literature, have been thoroughly studied in the last years. Among them, polymers with high and low molecular weight. Chitosane is one of them (Luessen et al, 1997), which in general shows some advantages over low molecular weight polymers, such as the increase of mucous adhesive features, thus allowing high concentrations of them to remain at the absorbance site (Uchiyama et al, 1999).

Chitosane is a polysaccharide obtained from partial chitin de-acetylation (Muzzarelli

10

et al, 1988). Due to its great bio-compatibility and bio-degrading, it is widely used as pharmaceutical excipient. Chitosane also shows anti-microbe and cicatrizing properties (Conti et al, 2000), (Kan et al, 2000). The use of chitosane as a mucous adhesive polymer in humans via oral means has already been studied (Giunchedi et al, 2002). Nevertheless, vaginal means for this purpose has not been explored.

In general, polymers can be divided into anionic and cationic, being chitosane one of the most used cationic polymers. The permeating effect of this polymer can be shown through several studies on mono-layer Caco-2 cells and in vivo models in rats (Artursson et al, 1994), (Takeuchi et al, 1996), (Tozaki et al, 1997). The underlying mechanism for the opening of tight junctions by chitosane, has been deemed as caused by the interaction of amino groups positively charged with sialic groups of glycoproteins tied to the cell membrane, negatively charged (Artursson et al, 1994). Also, anionic polymers such as polycarbophil, used in progesterone gel, has also shown permeation promoting features (Clausen et al, 2001), (Lehr et al, 1992), (Luessen et al, 1997). As compared to the direct interaction with the membrane showing chitosane, polycarbophil shows a high affinity with calcium, which depletion of the extra-cell means increases the permeability of the cell side domain.

High molecular weight polymers are not absorbed through the mucous barrier (Bar et al, 1995), (Takehisa et al, 1997). Consequently, systemic effects may be ruled out. On the other hand, chitosane is not hydro soluble with a pH over 6.5. As a result, its permeating effect does not work in environments with such a pH level. The vaginal pH of healthy women of reproductive age is acid (4 to 5). Such value is maintained by the lactobacillus that converts the glycogen of exfoliated epithelium cells into lactic acid. The pH changes with age, the menstrual cycle, infections and sexual

activity. Menstruation, cervix and uterus secretion and semen act as alkalinizing agents, increasing the pH (Richardson and Illum, 1992).

On the other hand, Carbomer is a polymer of the acrylic acid that shows a crossed reaction with poly alkenyl glycol or divinyl glycol ethers. They are produced from polymer primary particles of about 0.2 to 6 microns average diameter. Floculated agglomerates cannot be divided in the last particles when synthesized. Each particle may be seen as a structural network of the polymer interconnected with others.

Carbomer, which was discovered and patented in 1957, is also known as Carbomer, Carboxipolymethylene and its commercial name, Carbopol®. Since then a wide range of formulations in oral tablets has been patented. Carbomer has a great affinity with water, under which contact it swallows and hydrates. Besides its hydrophilic nature, its inter-crossed structure is essentially insoluble in water. Consequently, it is a potential candidate for its use in drug controlled release systems.

The carboxile groups, provided with acrylic acid, are responsible for many benefits of the product. Carbomer polymers have a weight equivalent to 76 per carboxile group, and are manufactured with an inter-crossing process. Depending from the inter-crossing degree and the manufacturing conditions, there are several carbomer degrees available. Each degree has a different meaning, depending on its use for pharmaceutical preparations.

Carbomer 974 is inter-crossed with erythritol penta allyl and polymerized in ethyl acetate. All polymers manufactured this way are neutralized by a 1% and a 3% potassium hydroxide.

The tri-dimensional nature of this polymer provides it with some unique features, such as being biologically inert. Carbomer is a hydrophilic substance not soluble in water: instead of dissolving in the presence of water, carbomer swallows, forming a mucilaginous colloid. Carbomer polymers have a remarkable water absorbance feature, they swallow in the presence of water until reaching over 1,000 times their original volume, and 10 times their diameter until forming a gel, when exposed to a pH between 4 and 6.

The polymer chains start to turn and the turning radius becomes longer and longer. Macroscopically, this phenomenon is perceived as swallowing.

It has been reported (Maggi et al, 2000; Fazeli et al, 2006; Prabhu et al, 2008) that the polymer carbomer 974 disintegrates more slowly than other polymers, and consequently it has a high degree of disintegration/dissolution. This represents an important disadvantage of this polymer, as compared to other, such as Sodium Carboxymethylcellulose (SCMC), polycarbophil and Hydroxypropylmethylcellulose-W (HPMC-W). Due to the addition of two disintegrators, the current invention decreases such index, both in-vitro as well as in-vivo, preventing the accumulation of residues in the vaginal cavity. On the other hand, the appropriate weighing weight-weight ratio of polymers and of the rest of the excipients allows a higher spacing in-between the doses to be administered. These two features of the current invention represent an innovating advantage over the known vaginal preparations that are a part of the previous art.

In the veterinarian area, one with the highest application of drugs controlled release is that of disease prevention and control, with the release of anthelmintic, antibiotics, anti-parasite agents, growth promoting and nutrition agents. Consequently, the

development of mucous adhesive systems of vaginal release is an important target in veterinarian medicine.

A recent veterinarian study, addressed the acriflavine release using an in-vitro model (Gavini et al, 2002). Acriflavine was chosen as a model because of being highly soluble in water, because of having a bacteriostatic activity against Gram positive germs, and due to its effectiveness against bovine trichomoniasis. This study compared the combination of different promoting agents of mucous adhesion, such as: methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, sodium alginate, chitosane and carbopol, and it showed that the use of tablets containing two of them, associated to carbopol 974, greatly swelled in the dissolution means and did not disintegrate in more than 24 hours. Besides, among the different excipients studied, carbopol showed the best results in terms of active principle release and showed excellent mucous adhesive properties in the in vitro mucous adherence essays. Preliminary studies carried out by us showed that this polymers combination, used under the same conditions, can be used in the women's vagina, without any significant collateral effect. In these studies the vaginal release of gonadotropins (LH and FSH) was tried, with in vitro fertilization purposes. Such peptide hormones have an extraordinarily high molecular weight as compared to progesterone (≈ 30.000 vs. 300 Daltons). The results showed a modest vaginal absorbance of gonadotropins, not compatible with its clinical use.

One of the greatest inconveniences shown by this type of polymers is in achieving an industrial formulation that may be conveniently compressed, that is, that the granulate formed mainly by the gelifying agents has an adequate flow, and that the tablet formed does not adhere to the compressor punchers; that it has an adequate

size, allowing its vaginal administration; that it has a local action, and that it does not leave residues in the application zone.

Surprisingly, we have found that progesterone administration through this new release system, made of a polymers mixture with well defined ratios, formulated with a disintegrating agent which is formed, in turn, by the combination of at least two of the following agents: Sodium glycolate starch, microcrystalline cellulose, crospovidone or sodium croscarmellose, a diluent and a mixture of lubricants, where at least one of them has a weight between 0.05% and 3.5%, leads to good results, decreasing the disintegration /dissolution index, preventing the residues accumulation in the vaginal cavity.

Progesterone was associated to this new vaginal release system of drugs in replacement of synthetic progestagens, as a hormone replacement therapy during post menopause.

The introduction of this new luteal phase support scheme for in vitro fertilization cycles consists in the administration of a vaginal tablet, containing this new system with natural progesterone as active principles.

The new release system contains chitosane, a polymer extremely abundant in the nature, which is part of the shell of several crustaceans. Chitosane is incorporated to pharmaceutical forms as a powder that, in contact with water, becomes a gel which molecular array that offers the features of a framework. In this invention the term chitosane is not limited only to the product obtained by chitin de-acetylation, but it also includes any chitosane derivate that has been modified with the purpose of improving its biocompatibility, biodegrading or solubility, as several derivatives known

15

in the state of the technique, such as: partially hydrolyzed chitosane, partially re-acetyled chitosane, etc.

On the other hand, the vaginal tablet also contains a carbomer, a synthetic polymer with a high mucous adhesive power, also known as carboxypolymethylene. The active principles of this pharmaceutical form are two: progesterone and estradiol, both micronized, between 1.0 microns and 30 microns.

The galleonic techniques to manufacture these vaginal tablets are known in the state of the art. For example, the gel of this invention (vaginal tablets) may be prepared with granulation and compression, and dried with 'spray-drying' or liophylization, among others.

Mucous adhesive properties are developed when the tablet is hydrated by the vaginal physiological fluids.

Pharmacokinetic parameters were determined for progesterone, such as maximum concentration, maximum time, elimination mean life, so as to ensure a local, non systemic action. For this purpose a frequent blood sampling was necessary during the first 24 hours after the administration, and then daily until the fourth day.

Unique Dose. Relative bioavailability obtained		
	100 mg New Vaginal Tablet	100 mg Intramuscular Progesterone
C_{max} (ng/mL)	14.87 ± 6.32	53.76 ± 14.9
$C_{avg\ 0-24}$ (ng/mL)	6.98 ± 3.21	28.98 ± 8.75
AUC_{0-96} (ng·hr/mL)	296.78 ± 129.90	1378.91 ± 176.39
T_{max} (hr)	6.8 ± 3.3	9.2 ± 2.7
$t_{1/2}$ (hr)	34.8 ± 11.3	19.6 ± 6.0
E (%)	27.6	19.8
C_{max} - maximum progesterone serum concentration		
$C_{avg\ 0-24}$ - average progesterone serum concentration over 24 hours		
AUC_{0-96} - area under the drug concentration versus time curve from 0-96 hours post dose		
T_{max} - time to maximum progesterone concentration		
$t_{1/2}$ - elimination half-life		
F - relative bioavailability		

The composition, according to the invention, is characterized by the fact of containing Progesterone, or Progesterone/Estradiol and excipients pharmaceutically acceptable, such as: polymers, a diluter, a disintegrating agent, a glydant and a mixture of lubricants.

One of the most relevant aspects of the composition described is the fact of possessing mucous adhesive type excipients, which allows the active principle to remain in the vaginal mucous for a longer time. In the state of the art we found that the American patent application US 2004/0132690 refers to a pharmaceutical composition for vaginosis treatment, of vaginal administration, which includes a gel based on chitosane and lactic acid.

The American patent US 7,018,992, in turn, describes a pharmaceutical composition containing estradiol for the treatment of vaginal atrophy. This composition includes a matrix with a hydrophilic cellulose film coat, which adheres to the vaginal mucous and hydrates slowly to provide a controlled release of estradiol.

The American patent US 6,465,626 mentions chitosane as a bio-adhesive material, as part of a formulation for nasal administration of an antiviral.

On the other hand, the American patent US 4,565,694 protects a tablet to be used as a contraceptive, with a vaginal administration means. Such tablet must be placed inside the vagina 10 minutes before intercourse.

Other patent applications, such as US 2005/0008694 and WO 00/28970, describe tablets for the vaginal administration of progesterone, but for a systemic use, as in patent US 5,116,619.

In US 6,905,701 a formulation for vaginal administration and its systemic use is also described. In this case, the active principle is a Biphosphonate.

Vaginal tablets containing progesterone have been described in the literature, but they must be administered twice a day (Levy et col, 1999), as well as tablets containing Clotrimazole and a combination of bio-adhesive polymers such as: Carbomer 934P, sodium carboxymethylcellulose and sodium alginate, to be administered once a day. (Sharma, G. et col, 2006).

We did not find in the previous literature any Progesterone formulation for non systemic action, as the one described in the current patent.

Thus, the current invention provides a tablet for vaginal administration of micronized progesterone for non systemic use which includes the steps of:

a) Mixing the micronized progesterone with other pharmaceutically acceptable excipients.

b) Forming a tablet by the traditional compressing system with the micronized progesterone, which has been mixed with other pharmaceutically acceptable excipients, such as: mucous adhesive excipients, diluters, a disintegrating agent, a glydant and a mixture of lubricants.

Preferably, micronized progesterone and estradiol must have a particle size between 1.0 and 30.0 microns.

Preferably, micronized progesterone must be in a weight ratio between 1 : 2 to 1 : 6, regarding the mixture of mucous adhesive polymers.

Preferably, mucous adhesive polymers must be chitosane and carbomer 974P, in a weight ratio of 1: 3 to 1 : 5 in between them.

Preferably, the diluter must be one of the following agents: Lactose, Lactose monohydrate, Lactose Spray dried, calcium di-basic Phosphate, Sucrose, Mannitol or cellulose, with a weight between 0.05% and 50.0% of the tablet total weight.

Preferably, the disintegrating agent must be formed by the mixture of, at least, two of the following: Sodium glycolate starch, microcrystalline cellulose, crospovidone and sodium croscarmellose, with a weight between 0.02% and 30.0% of the tablet total weight for each of the agents.

Preferably, to include in the composition a glydant agent, such as colloidal silicon, with a weight between 0.01% and 5.0% of the tablet total weight.

Preferably, the lubricants mixture must be talcum and magnesium stearate, and at least one of them with a weight between 0.05% and 3.5% of the tablet total weight.

The compositions indicated in this patent are an example and they do not limit the scope and protection of the invention.

Several determinations of the tablets obtained with the formulations detailed in examples 1 to 6, are based on the methodologies and conditions required by

USP27; NF22 of 2004. Among the most significant we can mention: **Unit Dose Uniformity** (905), page 2396, for the weight variation determination and its relative standard deviation, which was carried out with an analytical scale, table 1; **Disintegration** (701), page 2302, disintegration is visualized in the state of any residue of the unit that remains in the mesh of the equipment as a soft mass. Disintegration is a guide for the preparation of the optimal formula and the comparison tests. Drugs disintegration depends on the diluter used, the kind and quantity of agglutinating, and mainly the disintegrating agent, the lubricant quantity, the compacting pressure and the incorporation method. If a tablet disintegrates, it does not mean that the drug dissolves: the disintegration time was established with the pharmacopeia equipment and criteria, using distilled water as a means, table 2; **Dissolution** (711), page 2303, as the disintegration test does not guarantee that the formulation releases the drug, the dissolution test is carried out, since tablets must dissolve before absorbance or act in the site of action. Frequently the absorbance speed of a drug is determined by the dissolution speed of the tablets; the dissolution kinetics for each of the formulations was carried out considering the equipment and criteria of pharmacopeia, using purified water at 37°C as a means, 50 rpm and the method II, Table 2 and graphs 1, 2 and 3.

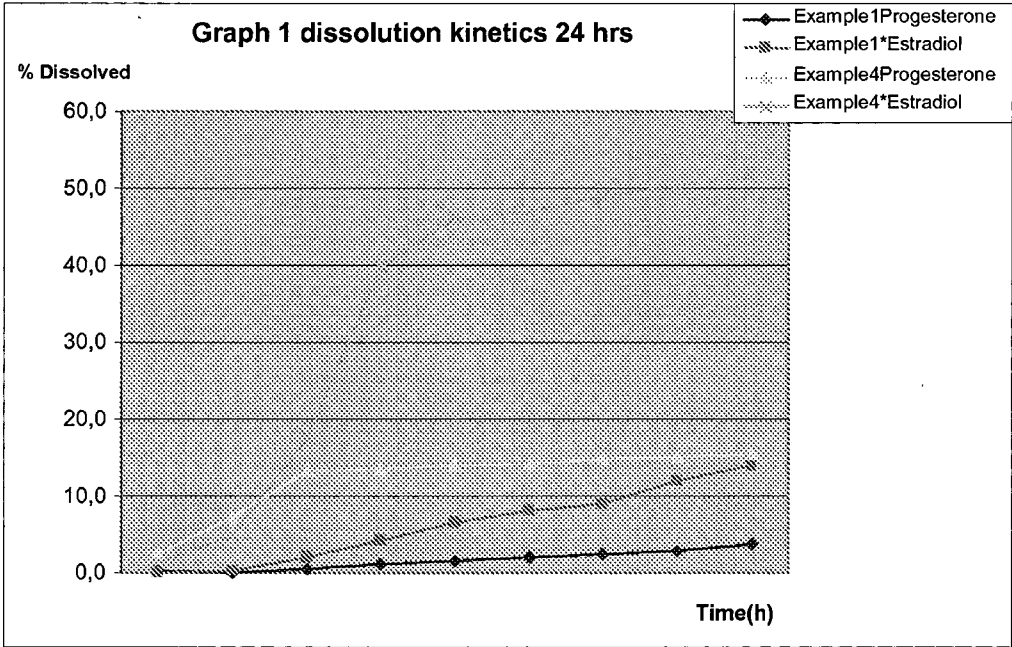
It was preferred using water as an in vitro essay means, because it is more demanding for the products to be controlled and compared than physiological conditions.

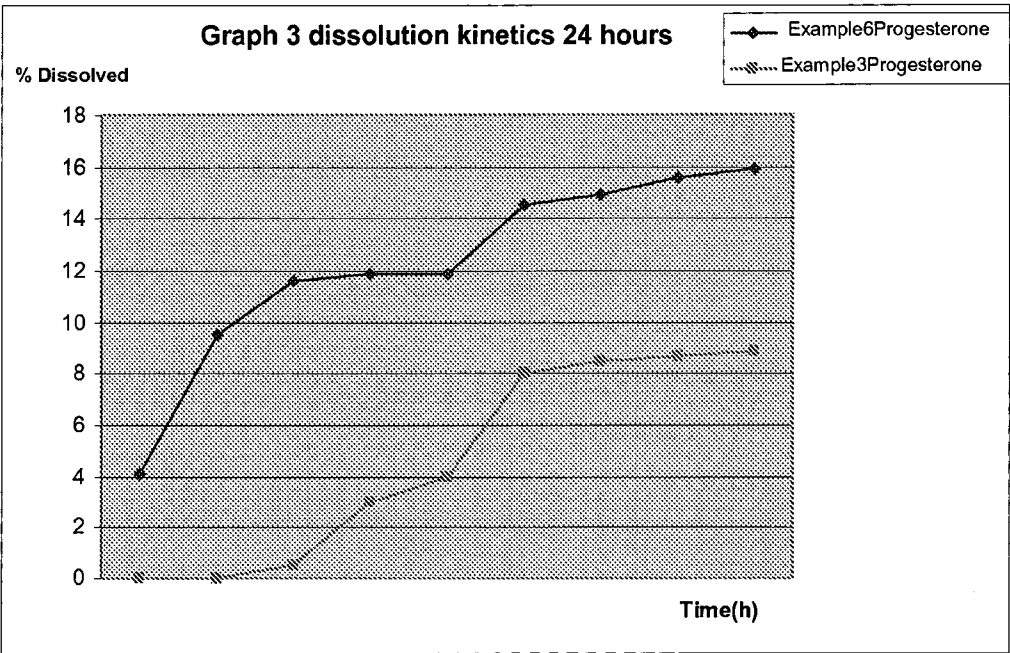
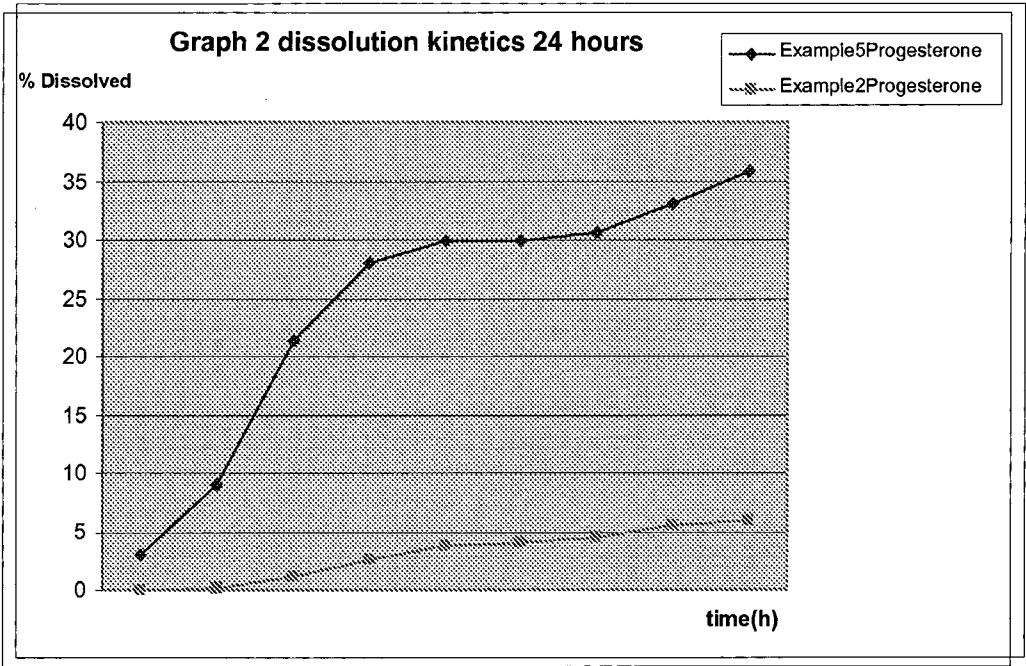
From the results, Table 2 and graphs 1, 2 and 3, from examples 4, 5 and 6 it is understood that the addition of a disaggregating agent, formed by two substances allows decreasing the disintegration times, remarkably improving the disintegration/dissolution index.

Table 1 Progesterone and *Estradiol tablets				
	Average weight (mg) and standard deviation		Average hardness (Kg)	Aspect
*Example 1	880.4	2.3%	15.0	Elyptical tablets
Example 2	427.9	3.5%	10.0	Elyptical tablets
Example 3	1710.5	2.9%	25.0	Elyptical tablets
*Example 4	686.0	2.9%	14.0	Elyptical tablets
Example 5	329.9	3.0%	9.0	Elyptical tablets
Example 6	1320,0	2,5%	26,0	Elyptical tablets

Table 2 Progesterone and *Estradiol tablets				
	Dimensions Length (mm) Width (mm)		Average disintegration (hours)	Dissolution after 12 hours
*Example 1	22.0		18.00	2.0 *8.0
	11.00			
Example 2	14.5		15.00	4.0
	9.5			
Example 3	25.0		22.00	8.0
	14.0			

*Example 4	17.0 8.00	1.500	14.17	*47.03
Example 5	12.5 7.5	1.33	29.79	
Example 6	22.0 10.0	3.00	14.52	





CITED REFERENCES

- De Ziegler D. (1995). Hormonal control of endometrial receptivity. Hum Reprod., 10, 4-7.
- Miles , R.A., Paulson, R.J., Lobo, R.A. et al. (1994) Pharmacokinetics and endometrial tissue concentrations of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. Fertile. Steril., 62, 485-490.
- Fanchin R., de Ziegler D., Bergeron C. (1997). Transvaginal administration of progesterone. Obstet. Gynecol., 90, 396-401.
- Nahoul K., Dehennin L Scholler R. (1987). Radioimmunoassay of plasma progesterone after oral administration of micronized progesterone. J. Steroid Biochem., 26, 241-249.
- Arafat ES., Hargrove JT., Maxon WS. (1988). Sedative and hypotonic effect of oral administration of micronized progesterone may be mediated through its metabolites. Am J. Obstet. Gynecol., 159, 1203-1209.
- Bourgain C., Devroey P., Van Waesberghe L. (1990). Effects of natural progesterone on the morphology of endometrium in patients with primary ovarian failure. Hum. Reprod., 12, 1073-1079.
- Gibbons WE., Toner JP., Hamacher P. (1998). Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program. Fertil Steril., 69, 96-101.
- Devroey P., Palermo G., Bourgain C. (1989). Progesterone administration en patients with absent ovaries. Int. J. Fertil., 34, 188-193.
- Chien, Y. W. (1992) Vaginal Drug Delivery and Delivery Systems. In: Novel Drug Delivery Systems, 2nd edn, Marcel Dekker, New York, pp 529-584.

- Rigg. L.A. et al. (**1978**) Absorption of estrogens from vaginal creams. New England Journal of Medicine vol. 298, pp 195-197.
- Bulletti C., de Ziegler D., Flamigni C., Giacomucci E., Pollo V., Bolelli G. and Franceschetti F. (**1997**) Targeted drug delivery in gynecology: the first uterine pass effect Human Reproduction, Vol.12 No.5 pp.1073–1079.
- Einer-Jensen N., Cicinelli E., Galantito P., Pinto V. and Barba B. (**2001**) Preferential vascular-based transfer from vagina to the corpus but not to the tubal part of the uterus in postmenopausal women Human Reproduction, Vol. 16, No. 7, 1329-1333.
- Cicinelli E., Cignarelli M, Resta L. (**1998**). Plasma concentrations of progesterone are higher in the uterine artery than in the radial artery after vaginal administration of micronized progesterone in an oil based solution to postmenopausal women. Fertil. Steril., 69, 471-473.
- Alexander NJ., Baker E., Kaptein M., Karck U., Millar L., and Zampaglione E., (**2004**). Why consider vaginal drug administration? Fertil Steril, vol. 82, N° 1, 1,12.
- Bernkop-Schnu A., Hornof M., Guggi D., (**2004**) Review article Thiolated chitosans. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 57, 9–7.
- Gavini E., Sanna V., Juliano C., Bonferoni MC. and Giunchedi P. (**2002**) Mucoadhesive vaginal tablets as veterinary delivery system for the controlled release of an antimicrobial drug, acriflavine. AAPS PharmSci; 3 (3) article 20.
- Vermani K. and Garg S. (**2000**) The scope and potential of vaginal drug delivery PSTT Vol. 3, No. 10, 360-64.
- Niswender G.D. (**2002**) Molecular control of luteal secretion of progesterone. Reproduction 123, 333–339.

- von Schultz E., Rutqvist LE. and the Stockholm Breast Cancer Study Group (**2005**) Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. J Natl Cancer Inst 97,533–535.
- Fournie A, Berrino F, Riboli E., Avenel V. and Clavel-Chapelon F. (**2005**). Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int. J. Cancer: 114, 448–454.
- Norman RJ and MacLennan AH. (**2005**) Editorial: Current status of hormone therapy and breast cancer Hum Reprod Update, 11: 541-543.
- Lee JW., Park JH., Robinson JR. Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. J Pharm Sci. **2000**;89:850-866.
- Giunchedi P., Juliano C., Gavini E., Cossu M., Sorrenti M. Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug loaded chitosan microspheres. Eur J Pharm & Biopharm. **2002**;53(2):233-239.
- Lim ST., Martin GP., Berry DJ., Brown MB. Preparation and evaluation of the in vitro drug release properties and mucoadhesion of novel microspheres of hyaluronic acid and chitosan. J Control Release. **2000**;66:281-292.
- Valenta C., Kast CE., Harich I., Bernkop-Schnurch A. Development and in vitro evaluation of a mucoadhesive vaginal delivery system for progesterone. J Control Release. **2001**;77:323-332.
- Lee CH., Chien YW. Development and evaluation of a mucoadhesive drug delivery system for dual-controlled delivery of Nonoxynol-9. J Control Release. **1996**;39:93-103.
- Luessen, H.L.; Rentel, C.O.; Kotze, A.F.; Lehr, C.M.; deBoer, A.G.; Verhoef, J.C.; Junginger, H.E. J. Control. Rel., **1997**, 45,15. Progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. Fertil Steril.,62, 485-490.

- Uchiyama, T.; Sugiyama, T.; Quan, Y.-S.; Kotani, A.; Okada, N.; Fujita, T.; Muranishi, S.; Yamamoto, A. J. Pharm. Pharmacol., 1999, 51, 1241.
- Muzzarelli RAA, Baldassare V, Conti F, Gazzanelli G, Vasi V, Ferrara P, Biagini G. The biological activity of chitosan: ultrastructural study. Biomaterials. 1988;8:247-252.
- Conti B., Giunchedi P., Genta I., Conte U. The preparation and in vitro evaluation of the wound-healing properties of chitosan microspheres. STP Pharma Sci. 2000;10:101-104.
- Kan TA., Peh KK., Ch'ng HS. Mechanical, bioadhesive strength and biological evaluations of chitosan films for wound dressing. J Pharma Pharmaceut Sci (www.ualberta.ca/~csps.) 2000;3:303-311.
- Giunchedi P., Juliano C., Gavini E., Cossu M., Sorrenti M. Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug loaded chitosan microspheres. Eur J Pharm & Biopharm. 2002;53(2):233-239.
- Artursson, P.; Lindmark, T.; Davis, S.S.; Illum, I. Pharm. Res., 1994, 11, 1358.
- Takeuchi, H.; Yamamoto, H.; Niwa, T.; Hino, T.; Kawashima, Y. Pharm. Res., 1996, 13, 896.
- Tozaki, H.; Komoike, J.; Tada, C.; Maruyama, T.; Terabe, A.; Suzuki, T.; Yamamoto, A.; Muranishi, S. J. Pharm. Sci., 1997, 86, 1016.
- Clausen, A.E.; Bernkop-Schnürch, A. Eur. J. Pharm. Biopharm., 2001, 51, 25.
- Lehr, C.M.; Bouwstra, J.A.; Kok, W.; de Boer, A.G.; Tukker, J.J.; Verhoef, J.C.; Breimer, D.D.; Junginger, H.E. J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 402.
- Bar, A.; Til, H.P.; Timonen, M. Food Chem. Toxicol., 1995, 33, 909.
- Takehisa, Y.; Takaharu, S.; Eiji, T.; Osamu, N. Iyaku hin Kenkyu, 1997, 28, 23.

2A

- Richardson, J.L., Illum, L., "The vaginal route of peptide and protein drug delivery", Adv. Drug deliv. Rev., **1992**, Vol. 8, No 2-3, pp. 341-366.
- Maggi L, Mastromaria P, Macchia S, Eridi P, Pirovano F, Matteizzi D, Conte U. Technological and Biological evaluation of tablets containing different types of lactobacilli for vaginal administration. Eur J. Pharm Biopharm **2000**; 50:389-395 .
- Fazeli MR, Toliyat T, Samadi N, Hajjarian S, Jamalifar H. Viability of lactobacillus acidophilus in various vaginal tablet formulations. DARU **2006**, vol 14 N° 4, 172-177.
- Prabhu S, Kanthamneni N, Ma C. Novel combinations of rate-controlling polymers for the release of leuprolide acetate in the colon. Drug Deliv. **2008** Feb;15(2):119-25.
- Levy, T., Gurevitch, S., Bar-Hava, I., Ashkenazi, J., Magazanik, A., Homburg, R., Orvieto, R. and Ben-Rafael, Z., "Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet". Human Reproduction, Vol. 14, No. 3, 606-610, March **1999**.
- Sharma, G., Jain, S., Tiwary, A.K., Kaur, G., "Once daily bioadhesive vaginal clotrimazole tablets: Design and evaluation". Acta Phar. 56, **2006**, 337-345.

EXAMPLE 1

	Weight (mg)	%
Progesterone	100.0	11.4
Estradiol	4.0	0.5
Chitosane	104.0	11.8
Carbomer 974 P	416.0	47.3
Avicel PH 102	150.0	17.1
Lactose Spray Dried	100.0	11.4
Talcum	4.5	0.5
Magnesium stearate	0.5	0.06
Total	879.0	100.0

EXAMPLE 2

	Weight (mg)	%
Progesterone	50.0	11.7
Chitosane	50.0	11.7
Carbomer 974 P	200.0	46.8
Avicel PH 102	75.0	17.5
Lactose Spray Dried	50.0	11.7
Talcum	2.3	0.5
Magnesium stearate	0.3	0.06
Total	427.6	100.0

EXAMPLE 3

	Weight (mg)	%
Progesterone	200.0	11.7
Chitosane	200.0	11.7
Carbomer 974 P	800.0	46.8
Avicel PH 102	300.0	17.5
Lactose Spray Dried	200.0	11.7
Talcum	9.0	0.5
Magnesium stearate	1.0	0.06
Total	1710.0	100.0

EXAMPLE 4

	Weight (mg)	%
Progesterone	100.0	14.58
Estradiol	4.0	0.58
Chitosane	39.0	5.69
Carbomer 974 P	156.0	22.74
Avicel PH 102	146.6	21.37
Lactose Spray Dried	190.4	27.76
Sodium glycolate starch	27.4	3.99
Talcum	4.8	0.70
Magnesium stearate	0.6	0.09
Silice Coloidal	17.2	2.51
Total	686.0	100

30

EXAMPLE 5

	Weight (mg)	%
Progesterone	50.00	15.15
Chitosane	18.70	5.67
Carbomer 974 P	75.00	22.73
Avicel PH 102	88.80	26.91
Lactose Spray Dried	80.05	24.26
Sodium glycolate starch	6.70	2.03
Talcum	2.25	0.68
Magnesium stearate	0.25	0.08
Colloidal silicon	8.20	2.49
Total	329.95	100

EXAMPLE 6

	Weight (mg)	%
Progesterone	200.0	15.15
Chitosane	75.0	5.68
Carbomer 974 P	300.0	22.73
Avicel PH 102	355.2	26.91
Lactose Spray Dried	320.2	24.26
Sodium glycolate starch	26.8	2.03
Talcum	9.0	0.68
Magnesium stearate	1.0	0.08
Colloidal silicon	32.8	2.48
Total	1320.0	100

CLAIMS

1. Solid, compressed pharmaceutical composition for vaginal administration, **CHARACTERIZED** for containing, at least, one steroid hormone, a mucous adhesive excipient, formed by the combination of chitosane and carboxypolymethylene, a disintegrating agent, a diluter and a mixture of lubricants, where at least one of them is present at a ratio between 0.05% and 3.5% p/p.
2. The composition as per claim 1, **CHARACTERIZED** by the fact that the steroid hormone is progesterone and it can be associated to estradiol.
3. The composition as per claims 1 and 2, **CHARACTERIZED** by the fact that the steroid hormone has a weight ratio between 1 : 2 to 1 : 6 as regards the mucous adhesive polymers mixture.
4. The composition as per claims 1 to 3, **CHARACTERIZED** by the fact that steroid hormones are micronized.
5. The composition as per claims 1 to 4, **CHARACTERIZED** by the fact that the particle size of the steroid hormones is between 1.0 microns and 30 microns.
6. The composition as per claims 1 to 5, **CHARACTERIZED** by the fact the mucous adhesive polymers are chitosane and carboxypolymethylene and they are at a weight ratio between 1 : 3 to 1 : 5 in between them.

7. The composition as per claims 1 to 6, **CHARACTERIZED** by the fact that mucous adhesive polymers are chitosane and carboxypolymethylene and are preferably at a weight ratio 1 : 4, respectively.

8. The composition as per claims 1 to 7, **CHARACTERIZED** by the fact that the diluter is: lactose monohydrate, lactose, lactose Spray Dried, calcium dibasic phosphate, sucrose, mannitol or cellulose, with a weight between 0.05% and 50.0% of the tablet total weight.

9. The composition as per claims 1 to 8, **CHARACTERIZED** by the fact that the disintegrating agent is formed by at least two substances, which may be chosen among: sodium glycolate starch, microcrystalline cellulose, croscopovidone and sodium croscarmellose, and each of them with a weight between 0.02% and 30.0% of the tablet total weight.

10. The composition as per claims 1 to 9, **CHARACTERIZED** by the fact that it also includes a glydant agent, with a weight between 0.01% and 5.0% of the tablet total weight

11. The composition as per claims 1 to 10, **CHARACTERIZED** by the fact that: i) Remarkably decreases the disintegration/dissolution index of carboxypolymethylene 974, and ii) It allows a higher posology spacing.

12. The composition as per claims 1 to 11, **CHARACTERIZED** by the fact that the lubricant is a mixture which components can be chosen between: talcum,

magnesium stearate, magnesium oxide, silicon dioxide, colloidal silicon dioxide, fuming silicon dioxide, sodium aluminum silicate, calcium silicate, sodium benzoate, calcium carbonate, magnesium carbonate, metallic stearates, magnesium lauryl sulfate, sodium lauryl sulfate, magnesium trisilicate and stearic acid. At least one of them with a weight between 0.01% and 3.5% of the tablet total weight.

35

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE UN NUEVO SISTEMA PARA
LIBERACIÓN VAGINAL DE ESTEROIDES

Monografía descriptiva:

5

La invención actual incluye una forma farmacéutica sólida, que sólo contiene progesterona, o progesterona combinada con estradiol, para ser administrada vaginalmente. Es un hecho probado en la actualidad que los órganos reproductores efectores (hipófisis-ovario y útero), reciben estímulos diferentes a los permitidos que controlan el tipo de las hormonas dirigidas a ellos (de Ziegler, 1995). Por otro lado, otro fenómeno aún más inesperado ha sido descrito recientemente con respecto a las hormonas y sus efectos cuando se administran vaginalmente. Ha llegado a ser evidente una alta eficiencia en el nivel del tejido del endometrio, así como también una baja concentración plasmática de progesterona lograda con estos medios de administración (Miles et al, 1994; Fanchin et al, 1997).

10

15

20

25

Se ha observado desde los años noventa un creciente interés clínico en la búsqueda de medios alternativos para administrar fármacos. La razón de este interés es principalmente la necesidad de evitar la primera etapa hepática, con la metabolización prematura resultante de fármacos administrados oralmente. Oralmente las concentraciones de progesterona circulantes logradas son muy bajas, en comparación con las altas concentraciones de alfa-metabolitos reducidos, que son conocidos como una fuente de efectos colaterales neuropsicológicos (Nahoul et al, 1987; Arafat et al, 1988). Este perfil hormonal de concentración plasmática mínimo explica la razón por la que la progesterona oral se ha descartado como un inductor de cambios predeciduales en el endometrio

(Bourgain et al, 1990; Gibbons et al, 1998), y como un soporte en la fase lútea de los ciclos de fertilización in vitro (Devroey et al, 1989).

Por otra parte, los medios inyectables en terapias prolongadas son incómodos y no están libres de efectos colaterales, tales como dolor y complicaciones, similares a un absceso frío. Se han considerado los medios vaginales como una de las alternativas desde la antigüedad. Recientemente hemos sido testigos de un renacimiento de estos medios de administración de fármacos, ya que el desarrollo de nuevos sistemas de liberación ha resultado en excelentes perfiles farmacocinéticos, con efectos colaterales mínimos.

Se puede superar muchos de los problemas asociados a la liberación de esteroides en el tratamiento de reemplazo de hormona, y otras afecciones que los requieren durante un largo plazo con su administración intravaginal. Se sabe que, en general, e incluyendo los estrógenos, que ellos se absorben rápido y eficientemente a través del epitelio de la mucosa vaginal. (Chien, 1992), (Rigg, LA, et al., 1978).

El término "primera etapa uterina" se ha utilizado en la bibliografía para describir un fenómeno por el cual un fármaco alcanza niveles más altos de concentración en los órganos pélvicos que en la circulación periférica (Bulletti et al, 1997), (Einer-Jensen et al, 2001). Para este propósito, se requiere la transferencia venosa-arterial local de solutos por medio de mecanismos denominados de contraflujo vascular, cuya existencia ha sido ampliamente demostrada en la bibliografía (Cicinelly et al, 1998, Alexander et al, 2004).

La vagina tiene un sistema de autolimpieza, que agregado a la ley de gravedad se

37

opone a la retención de un fármaco dentro de los medios vaginales. En consecuencia, la mucoadhesión es una característica fundamental de un sistema de liberación de fármaco a nivel vaginal. Los polímeros permiten a los fármacos permanecer dentro de la vagina y ser liberados a una velocidad constante hacia los medios vaginales, que determinan un "gradiente de concentración" entre el lumen vaginal y la amplia red de venas y capilares venosos subyacentes (Bernkop et al, 2004), (Gavini E. et al, 2002). El último concepto es fundamental para las moléculas capaces de alcanzar difusión pasiva de transmembrana (Vermani an Garg, 2000). Tal difusión en los medios vaginales se favorece en las moléculas lipófilas de bajo peso molecular (aproximadamente 300 Dalton), (Niswender, 2002).

La progesterona y el estradiol natural poseen tales requisitos, y sus principales usos clínicos se relacionan con el soporte de la fase lútea en los ciclos de fertilización asistida, en donde se han utilizado los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

El uso de una terapia continua o secuencial en relación con el progestágeno es un asunto controvertido en la "era posterior a la WHI" (Iniciativa para la Salud de la Mujer) y también se duda su asociación con cáncer de mama. No obstante, un estudio reciente de dos ensayos clínicos aleatorios en Suecia muestran que, después de sufrir cáncer de mama, la repetición no muestra una tendencia de incremento con el uso cíclico de un progestágeno durante 10 días cada tres meses, mientras que el ensayo que utiliza una terapia combinada continua se interrumpe cuando un incremento significativo del cáncer de mama llega a ser evidente (von Schultz et al, 2005).

Los hallazgos recientes de los riesgos cardiovasculares con la terapia de reemplazo de hormona han incrementado los temores de las mujeres postmenopáusicas, que han escogido no utilizarlo para el alivio de los síntomas climatéricos. Dentro de este contexto, se han implementado las medidas para no dañar, lo que ha conducido a proponer la terapia hormonal a través de medios alternativos. Entre tales regímenes, se ha administrado la progesterona vaginal (45-100 mg) diez días al mes, o cada dos semanas. Recientemente, un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud de Francia (INSERM) indica que la progesterona micronizada no incrementa el riesgo de cáncer de mama, en comparación con lo que ocurre con los progestágenos (Fournie et al, 2005). La administración vaginal de progesterona podría significar el logro de un efecto significativo del esteroide en los órganos efectores (miometrio y endometrio), con pocas consecuencias a un nivel de circulación sistémica, evitando los efectos a distancia (Norman and Mac Lennan; 2005). Tanto el soporte de la fase lútea, así como también la terapia de reemplazo hormonal, requieren un uso de progesterona prolongado.

Por estas razones, se ha establecido que la administración por medios vaginales es la más adecuada para la progesterona.

El sistema de liberación vaginal de fármaco

Se han utilizado tradicionalmente los medios vaginales en la liberación de fármacos que actúan localmente, como agentes antimicrobianos y antiparásitos.

No obstante, los sistemas convencionales tales como cremas, espumas, óvulos y jaleas permanecen durante plazos relativamente cortos en su sitio de destino debido al sistema de autolimpieza del tracto vaginal. Por consiguiente, los niveles

terapéuticos efectivos de un fármaco se limitan a un corto plazo, requiriendo así una administración repetida a través del tiempo. Un buen sistema de liberación de fármaco debe proporcionar niveles controlados y sostenidos del fármaco administrado.

5

Muchos sistemas de liberación de fármaco se basan en polímeros adhesivos para la mucosa (Lee et al, 2000). Se han desarrollado los sistemas adhesivos de mucosa de liberación de fármaco para administración local y sistémica a través de diferentes mucosas: oral (Giunchedi et al, 2002), nasal (Lim et al, 2000) y vaginal (Valenta et al, 2001), (Lee et al, 1996).

10

Los agentes que promueven la absorción, conocidos como 'mejoradores de permeación' en la literatura, se han estudiado exhaustivamente en los últimos años. Entre ellos, los polímeros con alto y bajo peso molecular. El quitosán es un de ellos (Luessen et al, 1997), el cual en general muestra algunas ventajas sobre los polímeros de bajo peso molecular, tales como el incremento de las características adhesivas de mucosa, permitiendo así altas concentraciones de los mismos para permanecer en el sitio de absorción (Uchiyama et al, 1999).

15

20

El quitosán es un polisacárido obtenido de la desacetilación de la quitina (Muzzarelli et al, 1988). Debido a su gran biocompatibilidad y biodegradación, este se utiliza ampliamente como excipiente farmacéutico. El quitosán también muestra propiedades antimicrobianas y cicatrizantes (Conti et al, 2000), (Kan et al, 2000).

25

El uso del quitosán como un polímero adhesivo de mucosa en humanos a través de medios orales ya se ha estudiado (Giunchedi et al, 2002). No obstante, no se han explorado los medios vaginales para este propósito. En general, los polímeros se pueden dividir en aniónicos y catiónicos, siendo el quitosán uno de los

20

polímeros catiónicos más utilizados. El efecto de permeación de este polímero se puede mostrar a través de varios estudios en células Caco-2 monocapa y en modelos in vivo en ratas (Artursson et al, 1994), (Takeuchi et al, 1996), (Tozaki et al, 1997). El mecanismo subyacente para la apertura de las uniones estrechas mediante quitosán, se ha considerado como originado mediante la interacción de grupos amino cargados positivamente con grupos siálicos de glucoproteínas ligadas a la membrana celular, cargada negativamente (Artursson et al, 1994). También, los polímeros aniónicos tales como policarbofil, utilizado en el gel de progesterona, también han mostrado características que promueven la permeación (Clausen et al, 2001), (Lehr et al, 1992), (Luessen et al, 1997). Cuando se compara a la interacción directa con la membrana que muestra quitosán, el policarbofil muestra una alta afinidad con el calcio, cuyo agotamiento de los medios extracelulares incrementa la permeabilidad del dominio lateral de la célula.

Los polímeros de alto peso molecular no se absorben a través de la barrera de mucosa (Bar et al, 1995), (Takehisa et al, 1997). Por consiguiente, se pueden excluir los efectos sistémicos. Por otro parte, quitosán no es hidrosoluble con un pH sobre 6.5. Como un resultado, este efecto que permea no trabaja en ambientes con tal un nivel de pH. El pH vaginal de una mujer saludable en edad reproductiva es ácido (4 a 5). Tal valor se mantiene por el lacto que convierte el glucógeno de las células epiteliales exfoliadas en ácido láctico. El pH cambia con la edad, el ciclo menstrual, las infecciones y la actividad sexual. La menstruación, la secreción del cuello y el útero y el semen actúan como agentes alcalinizantes, que incrementan el pH (Richardson and Ilium, 1992).

Por otro parte, el Carbómero es un polímero del ácido acrílico que muestra una reacción cruzada con polialquénil glicol o éteres de divinil glicol. Ellos se producen

a partir de partículas principales de polímeros de aproximadamente 0.2 a 6 micras de diámetro promedio. Los aglomerados floculados no se pueden dividir en las últimas partículas cuando se sintetizan. Se puede ver cada partícula como una red estructural del polímero interconectado con otros.

5

El Carbómero, que se descubrió y patentó en 1957, es también conocido como Carbómero, Carboxipolimetileno y su nombre comercial, Carbopol®. Desde entonces se ha patentado un amplio rango de formulaciones de comprimidos orales. El Carbómero tiene una gran afinidad con el agua, bajo cuyo contacto se hincha e hidrata. A pesar de su naturaleza hidrófila, su estructura intercruzada es esencialmente insoluble en agua. Por consiguiente, es un potencial candidato para su uso en sistemas de liberación controlada de fármaco.

10

15

20

Los grupos carboxilo, proporcionados con ácido acrílico, son responsables de muchos beneficios del producto. Los polímeros de Carbómero tienen un peso equivalente a 76 por grupo carboxilo, y se fabrican con un proceso de intercruzamiento. Dependiendo del grado de intercruzamiento y las condiciones de fabricación, existen varios grados de carbómero disponibles. Cada grado tiene un significado diferente, que depende de su uso para las preparaciones farmacéuticas.

25

El Carbómero 974 se intercruza con eritriol penta alil y se polimeriza en acetato de etilo. Todos los polímeros fabricados por esta vía se neutralizan mediante un 1 % y un 3% de hidróxido de potasio.

La naturaleza tridimensional de este polímero proporciona algunas características únicas, tales como ser inertes biológicamente. El Carbómero es una sustancia

92

hidrófila no soluble en agua: en lugar de disolverse en la presencia de agua, el carbómero se hincha, formando un coloide mucilaginoso. Los polímeros de carbómero tienen una característica de absorción de agua notable, ellos se hinchan en la presencia de agua hasta alcanzar más 1,000 veces su volumen original, y 10 veces su diámetro hasta que forma un gel, cuando se expone a un pH entre 4 y 6.

Las cadenas de polímero comienzan a cambiar y el radio de giro llega a ser más y más largo. Macroscópicamente, este fenómeno se percibe como hinchamiento. Se ha reportado (Maggi et al, 2000; Fazeli et al, 2006; Prabhu et al, 2008) que el polímero de carbómero 974 se desintegra más lentamente que otros polímeros, y por consiguiente tiene un alto grado de desintegración/disolución. Esto representa una desventaja importante de este polímero, cuando se compara con otros, tales como Carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), policarbofil y Hidroxipropilmetilcelulosa-W (HPMC-W). Debido a la adición de dos desintegradores, la actual invención disminuye tal índice, en in-vitro así como también in-vivo, que previene la acumulación de residuos en la cavidad vaginal. Por otro parte, la relación peso a peso de peso adecuado de los polímeros y del resto de los excipientes permite un mayor espaciamiento entre las dosis a ser administradas. Estas dos características de la actual invención representan una ventaja innovadora sobre las preparaciones vaginales conocidas que son parte de una técnica anterior.

En el área veterinaria, un aspecto con la mayor aplicación de liberación controlada de fármacos es el de la prevención y control de enfermedades, con la liberación de agentes antihelmínticos, antibióticos y antiparásitos, promotores de crecimiento y agentes de nutrición. Por consiguiente, el desarrollo de sistemas adhesivos de

mucosa de liberación vaginal es un objetivo importante en la medicina veterinaria.

Un reciente estudio veterinario, conduce la liberación de acriflavina utilizando un modelo in-vitro (Gavini et al, 2002). La acriflavina se escoge como un modelo debido a que es altamente soluble en agua, ya que tiene una actividad bacterioestática contra gérmenes Gram positivos, y debido a su eficacia contra tricomosis bovina. Este estudio compara la combinación de diferentes agentes promotores de adhesión de mucosa, tales como: metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alginato de sodio, quitosán y carbopol, y esto muestra que el uso de comprimidos que contienen dos de ellos, asociados con carbopol 974, se hinchan bastante en los medios de disolución y no se desintegran en mas de 24 horas. Además, entre los diferentes excipientes estudiados, el carbopol muestra los mejores resultados en términos de liberación de principio activo y muestra excelentes propiedades adhesivas de mucosa en los ensayos de adherencia de mucosa in vitro. Los estudios preliminares llevados a cabo por nosotros se demuestra que esta combinación de polímeros, utilizada bajo las mismas condiciones, se puede utilizar en la vagina de la mujer, sin ningún efecto colateral significativo. En estos estudios se ensaya la liberación vaginal de gonadotropinas (LH y FSH), con propósitos de fertilización in vitro. Tales hormonas de péptido tienen un peso molecular extraordinariamente en comparación con la progesterona (≥ 30.000 vs. 300 Daltons). Los resultados muestran una modesta absorbancia vaginal de las gonadotropinas, no compatible con su uso clínico.

Uno de los inconvenientes más grandes mostrados por este tipo de polímeros es la consecución de una formulación industrial que se pueda comprimir de forma conveniente, esto es, que el granulado formado principalmente mediante los

agentes de gelificación tengan un flujo adecuado, y que el comprimido formado no se adhiera a los perforadores del compresor, esto es que tenga un tamaño adecuado, que permita su administración vaginal, que tenga una acción local y que no deje residuos en la zona de aplicación.

5

De forma sorprendente, hemos encontrado que la administración de progesterona a través de este nuevo sistema de liberación, hecho de una mezcla de polímeros con proporciones bien definidas, formulados con un agente de desintegración que se forma, a su vez, mediante la combinación de por lo menos dos de los siguientes agentes: Almidón de glicolato de sodio, celulosa microcristalina, crospovidona o croscamelosa de sodio, un diluyente y una mezcla de lubricantes, en donde por lo menos uno de ellos tiene un peso entre 0.05% y 3.5%, lleva a buenos resultados, disminuyendo el índice de desintegración/disolución, previniendo la acumulación de residuos en la cavidad vaginal.

10

15

La progesterona se asocia con este nuevo sistema de liberación vaginal de fármacos en reemplazo de los progestágenos sintéticos, como una terapia de reemplazo de hormona durante la postmenopausia.

20

La introducción de este nuevo esquema de soporte de fase lútea para ciclos de fertilización in vitro consiste en la administración de un comprimido vaginal, que contiene este nuevo sistema con progesterona natural como principios activos.

25

El nuevo sistema de liberación contiene quitosán, un polímero extremadamente abundante en la naturaleza, que es parte del caparazón de varios crustáceos. El quitosán se incorpora a las formas farmacéuticas como un polvo que, en contacto con agua, llega a ser un gel cuya disposición molecular ofrece las características

45

de estructura. En esta invención el término quitosán no se limita solo al producto obtenido por la desacetilación de la quitina, sino también incluye cualquier derivado del quitosán que se ha modificado con el propósito de mejorar su biocompatibilidad, biodegradación o solubilidad, como varios derivados conocidos en el estado de la técnica, tales como: quitosán parcialmente hidrolizado, quitosán parcialmente reacetilado, etc.

Por otro parte, el comprimido vaginal también contiene un carbómero, un polímero sintético con un alto poder adhesivo de mucosa, también conocido como carboxipolimetileno. Los principios activos de esta forma farmacéutica son dos: la progesterona y el estradiol, ambos micronizados, entre 1.0 micras y 30 micras.

Las técnicas galénicas para fabricar estos comprimidos vaginales se conocen en el estado de la técnica. Por ejemplo, el gel de esta invención (comprimidos vaginales) se puede preparar con granulación y compresión, y secado con 'secado por rociado' o liofilización, entre otros.

Se desarrollan propiedades adhesivas de mucosa cuando el comprimido se hidrata por los fluidos fisiológicos vaginales.

Se determinan los parámetros farmacocinéticos para la progesterona, tales como concentración máxima, tiempo máximo, vida media de eliminación, con el fin de asegurar una acción local, no sistémica. Para este propósito es necesario un muestreo sanguíneo frecuente durante las primeras 24 horas después de la administración, y luego diariamente hasta el cuarto día.

Dosis Única. Biodisponibilidad relativa obtenida
--

46

	100 mg Nuevo comprimido vaginal	100 mg Progesterona
C_{max} (ng/mL)	14.87 ± 6.32	53.76 ± 14.9
$C_{prom\ 0-24}$ (ng/mL)	6.98 ± 3.21	28.98 ± 8.75
AUC_{0-96} (ng.hr/mL)	296.78 ± 129.90	1378.91 ± 176.39
T_{max} (hr)	6.8 ± 3.3	9.2 ± 2.7
$T_{1/2}$ (hr)	34.8 ± 11.3	19.6 ± 6.0
E (%)	27.6	19.8
C_{max} - concentración en suero de progesterona máximo		
$C_{prom\ 0-24}$ - concentración en suero de progesterona promedio durante 24 horas		
AUC_{0-96} - área bajo la concentración de fármaco versus curva de tiempo de 0-96 horas postdosis		
T_{max} - tiempo de concentración de progesterona máximo		
$T_{1/2}$ - vida media de eliminación		
F biodisponibilidad relativa		

La composición, de acuerdo con la invención, se caracteriza por el hecho de que contiene Progesterona, o Progesterona/Estradiol y excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como: polímeros, un diluyente, un agente de desintegración, un
5 deslizando y una mezcla de lubricantes.

Uno de los aspectos más relevantes de la composición descrita es el hecho de que posee excipientes tipo adhesivos de mucosa, que permiten al principio activo permanecer durante un largo tiempo. En el estado de la técnica se encuentra que
10 la solicitud de patente Americana US 2004/0132690 se refiere a una composición farmacéutica para tratamiento de vaginosis, de administración vaginal, que incluye un gel basado en quitosán y ácido láctico.

La patente Americana US 7,018,992, a su vez, describe una composición
15 farmacéutica que contiene estradiol para el tratamiento de atrofia vaginal. Esta composición incluye una matriz con un recubrimiento de película de celulosa

47

hidrófila, que se adhiere a la mucosa vaginal y la hidrata lentamente para proporcionar una liberación controlada de estradiol.

La patente Americana US 6,465,626 menciona el quitosán como un material bioadhesivo, como parte de una formulación para administración nasal de un antivírico.

Por otro parte, la patente Americana US 4,565,694 protege un comprimido a ser utilizado como un anticonceptivo, con unos medios de administración vaginal. Tal comprimido se debe colocar dentro de la vagina 10 minutos antes de intercurso.

Otras solicitudes de patente, tales como US 2005/0008694 y WO 00/28970, describen comprimidos para la administración vaginal de progesterona, pero para un uso sistémico, como en la patente US 5,116,619.

En la US 6,905,701 también se describe una formulación para administración vaginal y su uso sistémico. En este caso, el principio activo es un Bifosfonato.

Se han descrito los comprimidos vaginales que contienen progesterona en la literatura, pero ellos se deben administrar dos veces al día (Levy et al, 1999), así como también comprimidos que contienen Clotrimazol y una combinación de polímeros bioadhesivos tales como: Carbómero 934P, carboximetilcelulosa de sodio y alginato de sodio, para ser administrados una vez al día. (Sharma, G. et al, 2006).

No encontramos en la literatura anterior ninguna formulación de Progesterona para la acción no sistémica, como la descrita en la patente actual.

Así, la actual invención proporciona un comprimido para administración vaginal de progesterona micronizada para uso no sistémico que incluye las etapas de:

5 a) Mezclar la progesterona micronizada con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

b) Formar un comprimido mediante el sistema de compresión con la progesterona micronizada, que se ha mezclado con otros excipientes farmacéuticamente
10 aceptables, tales como: excipientes adhesivos de mucosa, diluyentes, un agente de desintegración, un deslizante y una mezcla de lubricantes.

Preferiblemente, la progesterona micronizada y el estradiol debe tener un tamaño de partícula entre 1.0 y 30.0 micras.

15

Preferiblemente, la progesterona micronizada debe estar en una relación en peso entre 1: 2 a 1: 6, con respecto a la mezcla de polímeros adhesivos para la mucosa.

20 Preferiblemente, los polímeros adhesivos para la mucosa deben ser quitosán y carbómero 974P, en una relación en peso de 1: 3 a 1: 5 entre ellos.

Preferiblemente, el diluyente debe ser uno de los siguientes agentes: Lactosa, monohidrato de Lactosa, Lactosa seca por Rociado, Fosfato de dibásico de calcio,

25 Sacarosa, Manitol o celulosa, con un peso entre 0.05% y 50.0% del peso total del comprimido.

Preferiblemente, el agente de desintegración se debe formar mediante la mezcla de, por lo menos, dos de los siguientes: Almidón de glicolato de sodio, celulosa microcristalina, crospovidona y croscamelosa de sodio, con un peso entre 0.02% y 30.0% del peso total del comprimido para cada uno de los agentes.

5

Preferiblemente, para incluir en la composición un agente deslizante, tal como sílice coloidal, con un peso entre 0.01 % y 5.0% del peso total del comprimido.

10

Preferiblemente, la mezcla de lubricantes debe ser talco y estearato de magnesio, y por lo menos uno de ellos con un peso entre 0.05% y 3.5% del peso total del comprimido.

Las composiciones indicadas en esta patente son un ejemplo y ellos no limitan el alcance y protección de la invención.

15

Varias determinaciones de los comprimidos obtenidos con las formulaciones detalladas en los ejemplos 1 a 6, se basan en las metodologías y condiciones requeridas por USP27; NF22 de 2004. Entre lo más significativo nosotros podemos mencionar: **Uniformidad de Dosis Unitaria** (905), página 2396, para la determinación de variación del peso y su desviación estándar relativa, que se lleva a cabo con una escala analítica, tabla 1; **Desintegración** (701), página 2302, se visualiza la desintegración en el estado de cualquier residuo de la unidad que permanece en la malla del equipo como una masa blanda. La desintegración es una guía para la preparación de la fórmula óptima y las pruebas de comparación.

20

25

La desintegración de los fármacos depende del diluyente utilizado, la clase y la cantidad de aglutinante, y principalmente el agente de desintegración, la cantidad de lubricante, la presión de compactación y el método de incorporación. Si un

50

comprimido se desintegra, esto no significa que se disuelve el fármaco: el tiempo de desintegración se establece con el equipo de la farmacopea y los criterios, utilizando agua destilada como un medio, tabla 2; **Disolución** (71 1), página 2303, como la prueba de desintegración no garantiza que la formulación libera el fármaco, se lleva a cabo la prueba de disolución, debido a que los comprimidos se deben disolver antes de la absorción o actuar en el sitio de acción. Frecuentemente la velocidad de absorción de un fármaco se determina mediante la velocidad de disolución de los comprimidos, se llevan a cabo las cinéticas de disolución para cada una de las formulaciones considerando el equipo y los criterios de farmacopea, utilizando agua purificada a 37° C como un medio, 50 rpm y el método II, Tabla 2 y gráficas 1, 2 y 3.

Se prefiere utilizar agua como un medio de ensayo in Vitro, ya que es más la demanda para los productos a ser controlados y comparados que las condiciones fisiológicas.

A partir de los resultados, la Tabla 2 y las gráficas 1, 2 y 3, de los ejemplos 4, 5 y 6 se entiende que la adición de un agente de desintegración, formado por dos sustancias permite la disminución de los tiempos de desintegración, mejorando notablemente el índice de desintegración/disolución.

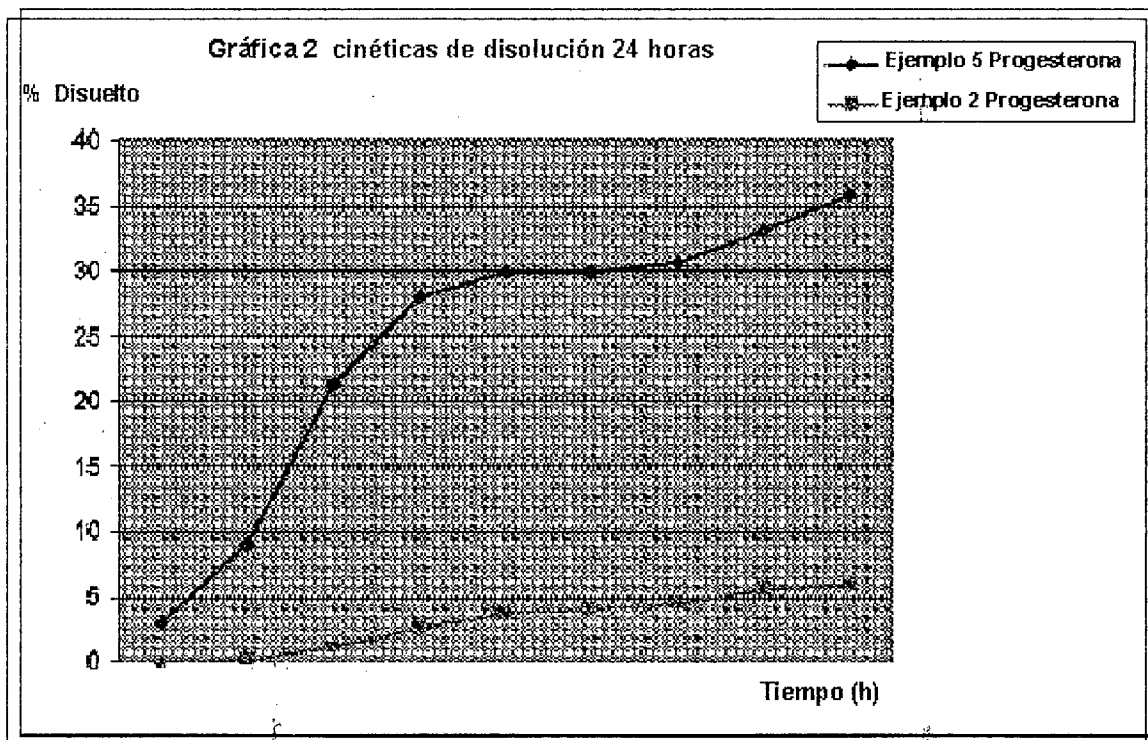
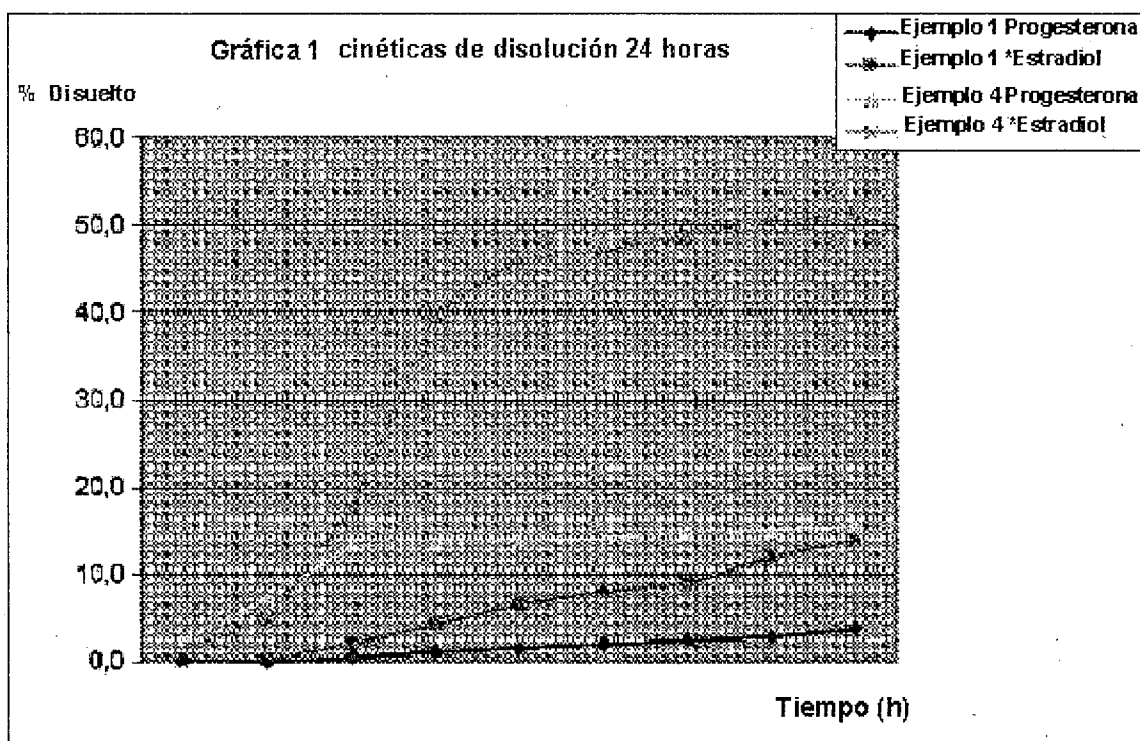
Tabla 1 comprimidos de Progesterona y *Estradiol				
*Ejemplo 1	880.4	2.3%	15.0	Comprimidos elípticos
Ejemplo 2	427.9	3.5%	10.0	Comprimidos elípticos
Ejemplo 3	1710.5	2.9%	25.0	Comprimidos elípticos
*Ejemplo 4	686.0	2.9%	14.0	Comprimidos

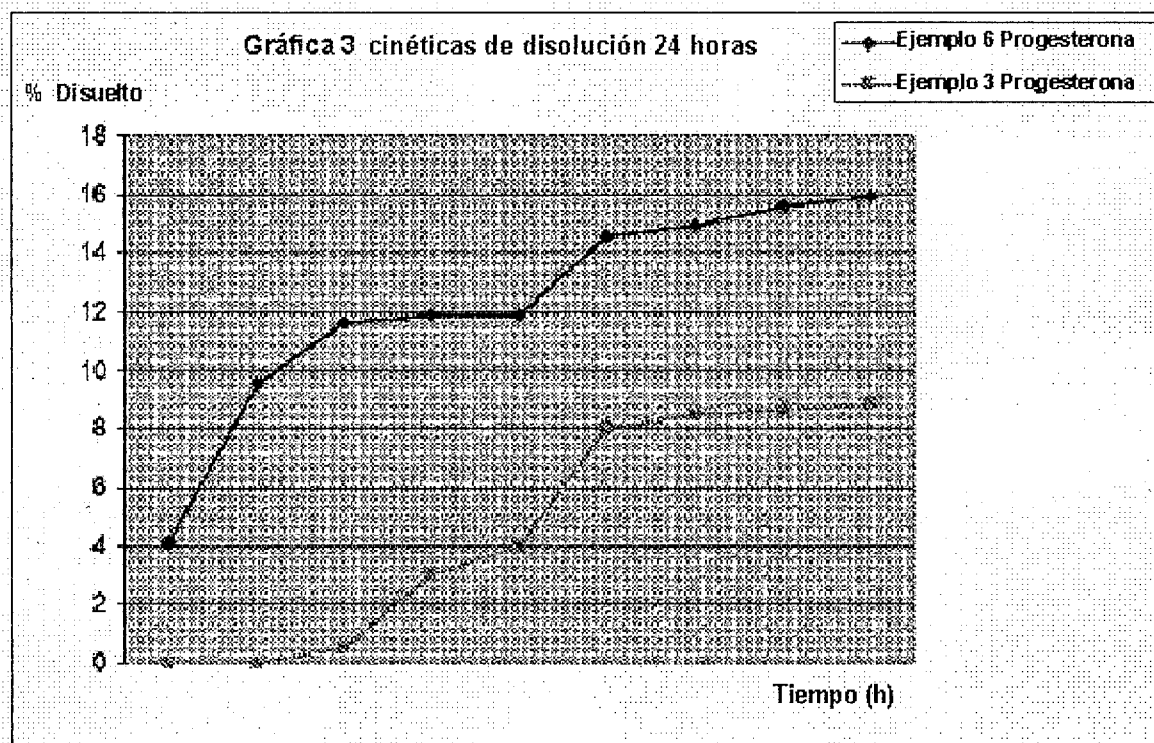
51

			elípticos
Ejemplo 5	329.9 3.0%	9.0	Comprimidos elípticos
Ejemplo 6	1320.0 2.5%	26.0	Comprimidos elípticos

Tabla 2 comprimidos de Progesterona y *Estradiol			
	Dimensiones Longitud (mm) Ancho (mm)	Promedio de desintegración (horas)	Disolución después de 12 horas
*Ejemplo 1	22.0 11.00	18.00	2.0 *8.0
Ejemplo 2	14.5 9.5	15.00	4.0
Ejemplo 3	25.0 14.0	22.00	8.0
*Ejemplo 4	17.0 8.00	1.500	14.17 *47.03
Ejemplo 5	12.5 7.5	1.33	29.79
Ejemplo 6	22.0 10.0	3.00	14.52

52





REFERENCIAS CITADAS

- De Ziegler D. (1995). Hormonal control of endometrial receptivity. Hum Reprod., 10, 4-7.

- Miles, R.A., Paulson, R. J., Lobo, R.A. et al. (1994) Pharmacokinetics and endometrial tissue concentrations of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. Fertile. Steril., 62, 485-490.

- Fanchin R., de Ziegler D., Bergeron C. (1997). Transvaginal administration of progesterone. Obstet. Gynecol., 90, 396-401.

- Nahoul K., Dehennin L Scholler R. (1987). Radioimmunoassay of plasma progesterone after oral administration of micronized progesterone. J. Steroid Biochem., 26, 241-249.

54

- Arafat ES., Hargrove JT., Maxon WS. (**1988**). Sedative and hipotonic effect of oral administration of micronized progesterone may be mediated through its metabolites. Am J. Obstet. Gynecol., 159, 1203-1209.

5 - Bourgain C, Devroey P., Van Waesberghe L. (**1990**). Effects of natural progesterone on the morphology of endometrium in patients with primary ovarian failure. Hum. Reprod., 12, 1073-1079.

10 - Gibbons WE., Toner JP., Hamacher P. (**1998**). Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program. Fertil Steril., 69, 96-101.

- Devroey P., Palermo G., Bourgain C. (**1989**). Progesterone administration en patients with absent ovaries. Int. J. Fertil., 34, 188-193.

15 - Chien, Y. W. (**1992**) Vaginal Drug Delivery and Delivery Systems. In: Novel Drug Delivery Systems, 2nd edn, Marcel Dekker, New York, pp 529-584.

20 - Rigg. L.A. et al. (**1978**) Absorption of estrogens from vaginal creams. New England Journal of Medicine vol. 298, pp 195-197.

- Bulletti C, de Ziegler D., Flamigni C, Giacomucci E., Polio V., Bolelli G. and Franceschetti F. (**1997**) Targeted drug delivery in gynecology: the first uterine pass effect Human Reproduction, Vol.12 No.5 pp.1073-1079.

25 - Einer-Jensen N., Cicinelli E., Galantito P., Pinto V. and Barba B. (**2001**) Preferential vascular-based transfer from vagina to the corpus but not to the tubal

part of the uterus in postmenopausal women Human Reproduction, Vol. 16, No. 7, 1329-1333.

- Cicinelli E., Cignarelli M, Resta L. (1998). Plasma concentrations of progesterone are higher in the uterine artery than in the radial artery after vaginal administration of micronized progesterone in an oil based solution to postmenopausal women. Fertil. Steril., 69, 471-473.

- Alexander NJ., Baker E., Kaptein M., Karck U., Millar L., and Zampaglione E., (2004). Why consider vaginal drug administration? Fertil Steril, vol. 82, N° 1, 1,12.

- Bernkop-Schnu A., Hornof M., Guggi D., (2004) Review article Thiolated chitosans. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 57, 9-7.

- Gavini E., Sanna V., Juliano C, Bonferoni MC. and Giunchedi P. (2002) Mucoadhesive vaginal tablets as veterinary delivery system for the controlled release of an antimicrobial drug, achflavine. AAPS PharmSci; 3 (3) article 20.

- Vermani K. and Garg S. (2000) The scope and potential of vaginal drug delivery PSTT Vol. 3, No. 10, 360-64.

- Niswender G. D. (2002) Molecular control of luteal secretion of progesterone. Reproduction 123, 333-339.

- von Schultz E., Rutqvist LE. and the Stockholm Breast Cancer Study Group (2005) Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. J Natl Cancer Inst 97,533-535.

56

- Fournie A, Berrino F, Riboli E., Avenel V. and Clavel-Chapelon F. (**2005**). Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N- EPIC cohort. Int. J. Cancer: 1 14, 448-454.

5

- Norman RJ and MacLennan AH. (**2005**) Editorial: Current status of hormone therapy and breast cancer Hum Reprod Update, 1 1 : 541-543.

10

- Lee JW., Park JH., Robinson JR. Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. J Pharm Sci. **2000**:89:850-866.

- Giunchedi P., Juliano C, Gavini E., Cossu M., Sorrenti M. Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug loaded chitosan microspheres. Eur J Pharm & Biopharm. **2002**;53(2):233-239.

15

- Lim ST., Martin GP., Berry DJ., Brown MB. Preparation and evaluation of the in vitro drug release properties and mucoadhesion of novel microspheres of hyaluronic acid and chitosan. J Control Release. **2000**:66:281-292.

20

- Valenta C, Kast CE., Harich I., Bernkop-Schnurch A. Development and in vitro evaluation of a mucoadhesive vaginal delivery system for progesterone. J Control Release. **2001** :77:323-332.

25

- Lee CH., Chien YW. Development and evaluation of a mucoadhesive drug delivery system for dual-controlled delivery of Nonoxynol-9. J Control Release. **1996**:39:93- 103.

- Luessen, H. L.; Rentel, CO.; Kotze, A.F.; Lehr, CM.; deBoer, A.G.; Verhoef, J.C.; Junginger, H. E. J. Control. Rel., **1997**, 45,15. Progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. Fertil Steril.,62, 485-490.

5 - Uchiyama, T.; Sugiyama, T.; Quan, Y.-S.; Kotani, A.; Okada, N.; Fujita, T.; Muranishi, S.; Yamamoto, A. J. Pharm. Pharmacol., **1999**, 51, 1241.

- Muzzarelli RAA, Baldassare V, Conti F, Gazzanelli G, Vasi V, Ferrara P, Biagini G. The biological activity of chitosan: ultrastructural study. Biomaterials. **1988**;8:247- 252.

10 - Conti B., Giunchedi P., Genta I., Conte U. The preparation and in vitro evaluation of the wound-healing properties of chitosan microspheres. STP Pharma Sci. **2000**;10:101-104.

15 - Kan TA., Peh KK., Ch'ng HS. Mechanical, bioadhesive strength and biological evaluations of chitosan films for wound dressing. J Pharma Pharmaceut Sci (www.ualberta.ca/~csps.) **2000**;3:303-311.

20 - Giunchedi P., Juliano C, Gavini E., Cossu M., Sorrenti M. Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug loaded chitosan microspheres. Eur J Pharm & Biopharm. **2002**;53(2):233-239.

Artursson, P.; Lindmark, T.; Davis, S. S.; Ilium, I. Pharm. Res., **1994**, 11, 1358.

25

- Takeuchi, H.; Yamamoto, H.; Niwa, T.; Hino, T.; Kawashima, Y. Pharm. Res., **1996**, 13, 896.

58

- Tozaki, H.; Komoike, J.; Tada, C; Maruyama, T.; Terabe, A.; Suzuki, T.; Yamamoto, A.; Muranishi, S. J. Pharm. Sci., **1997**, 86,1016.

5 - Clausen, A.E.; Bernkop-Schnurch, A. Eur. J. Pharm. Biopharm., **2001**, 51, 25.

- Lehr, CM.; Bouwstra, J.A.; Kok, W.; de Boer, A.G.; Tukker, J.J.; Verhoef, J. C; Breimer, D. D.; Junginger, H. E. J. Pharm. Pharmacol., **1992**, 44, 402.

10 - Bar, A.; Til, H. P.; Timonen, M. Food Chem. Toxicol., **1995**. 33,909.

- Takehisa, Y.; Takaharu, S.; Eiji, T.; Osamu, N. Iyaku hin Kenkyu, **1997**. 28, 23.

- Richardson, J. L., Ilium, L., "The vaginal route of peptide and protein drug delivery", Adv. Drug deliv. Rev., 1992. Vol. 8, No 2-3, pp. 341-366.

-Maggi L, Mastromaha P, Macchia S, Erigid P, Pirovano F, Matteizzi D, Conte U. Technological and Biological evaluation of tablets containing different types of lactobacilli for vaginal administration. Eur J. Pharm Biopharm **2000**; 50:389-395.

20 -Fazeli MR, Toliyat T, Samadi N, Hajjarian S, Jamalifar H. Viability of lactobacillus acidophilus in various vaginal tablet formulations. DARU **2006**, vol 4 N° 4, 172-177.

-Prabhu S, Kanthamneni N, Ma C. Novel combinations of rate-controlling polymers for the release of leuprolide acetate in the colon. Drug Deliv. **2008** Feb;15(2):1 19-25.

59

- Levy, T., Gurevitch, S., Bar-Hava, I., Ashkenazi, J., Magazanik, A., Homburg, R., Orvieto, R. and Ben-Rafael, Z., "Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet". Human Reproduction, Vol. 14, No. 3, 606-610, March 1999.

5

- Sharma, G., Jain, S., Tiwary, A.K., Kaur, G., "Once daily bioadhesive vaginal clotrimazole tablets: Design and evaluation". Acta Phar. 56, 2006. 337-345.

EJEMPLO 1

10

	Peso (mg)	%
Progesterona	100.0	11.4
Estradiol	4.0	0.5
Quitosán	104.0	11.8
Carbómero 974 P	416.0	47.3
Avicel PH 102	150.0	17.1
Lactosa Secada por Rociado	100.0	11.4
Talco	4.5	0.5
Estearato de magnesio	0.5	0.06
Total	879.0	100.0

EJEMPLO 2

	Peso (mg)	%
Progesterona	50.0	11.7
Quitosán	50.0	11.7
Carbómero 974 P	200.0	46.8
Avicel PH 102	75.0	17.5
Lactosa Secada por Rociado	50.0	11.7

60

Talco	2.3	0.5
Estearato de magnesio	0.3	0.06
Total	427.6	100.0

EJEMPLO 3

	Peso (mg)	%
Progesterona	200.0	11.7
Quitosán	200.0	11.7
Carbómero 974 P	800.0	46.8
Avicel PH 102	300.0	17.5
Lactosa Secada por Rociado	200.0	11.7
Talco	9.0	0.5
Estearato de magnesio	1.0	0.06
Total	1710.0	100.0

5 EJEMPLO 4

	Peso (mg)	%
Progesterona	100.0	14.58
Estradiol	4.0	0.58
Quitosán	39.0	5.69
Carbómero 974 P	156.0	22.74
Avicel PH 102	146.6	21.37
Lactosa Secada por Rociado	190.4	27.76
Almidón glicolato de sodio	27.4	3.99
Talco	4.8	0.70
Estearato de magnesio	0.6	0.09
Sílice coloidal	17.2	2.51
Total	686.0	100

61

EJEMPLO 5

	Peso (mg)	%
Progesterona	50.00	15.15
Quitosán	18.70	5.67
Carbómero 974 P	75.00	22.73
Avicel PH 102	88.80	26.91
Lactosa Secada por Rociado	80.05	24.26
Almidón glicolato de sodio	6.70	2.03
Talco	2.25	0.68
Estearato de magnesio	0.25	0.08
Sílice coloidal	8.20	2.49
Total	329.95	100

5 EJEMPLO 6

	Peso (mg)	%
Progesterona	200.0	15.15
Quitosán	75.0	5.68
Carbómero 974 P	300.0	22.73
Avicel PH 102	355.2	26.91
Lactosa Secada por Rociado	320.2	24.26
Almidón glicolato de sodio	26.8	2.03
Talco	9.0	0.68
Estearato de magnesio	1.0	0.08
Sílice coloidal	32.8	2.48
Total	1320.0	100

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica comprimida sólida para administración vaginal, CARACTERIZADA porque contiene, por lo menos, una hormona de esteroide, un excipiente adhesivo de mucosa, formado por la combinación de quitosán y carboxipolimetileno, un agente de desintegración, un diluyente y una mezcla de lubricantes, en donde por lo menos uno de ellos está presente en una relación entre 0.05% y 3.5% p/p.
2. La composición según la reivindicación 1, CARACTERIZADA por el hecho de que la hormona esteroide es progesterona y se puede asociar al estradiol.
3. La composición según las reivindicaciones 1 y 2, CARACTERIZADA por el hecho de que la hormona esteroide tiene una relación en peso entre 1: 2 a 1: 6 con respecto a la mezcla de polímeros adhesivos para la mucosa.
4. La composición según las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA por el hecho de que se micronizan las hormonas esteroides.
5. La composición según las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA por el hecho de que el tamaño de partícula de las hormonas esteroides está entre 1.0 micras y 30 micras.
6. La composición según las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA por el hecho de que los polímeros adhesivos para la mucosa son quitosán y carboxipolimetileno y ellos están en una relación en peso entre 1:3 a 1:5

63

entre ellos.

7. La composición según las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADA por el hecho de que polímeros adhesivos para la mucosa son quitosán y carboxipolimetileno y están preferiblemente en una relación en peso de 1:4, respectivamente.

8. La composición según las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADA por el hecho de que el diluyente es: monohidrato de lactosa, lactosa, lactosa Secada por Rociado, fosfato dibásico de calcio, sacarosa, manitol o celulosa, con un peso entre 0.05% y 50.0% del peso total del comprimido.

9. La composición según las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADA por el hecho de que el agente de desintegración se forma mediante por lo menos dos sustancias, que se pueden encoger entre: almidón de glicolato de sodio, celulosa microcristalina, crospovidona y croscamelosa de sodio, y cada una de ellas con un peso entre 0.02% y 30.0% del peso total del comprimido.

10. La composición según las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADA por el hecho de que también incluye un agente deslizante, con un peso entre 0.01% y 5.0% del peso total del comprimido

11. La composición según las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADA por el hecho de que: i) se disminuye notablemente el índice de desintegración/disolución de carboxipolimetileno 974, y ii) se permite una mayor separación de posología.

64

12. La composición según las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADA por el hecho de que el lubricante es una mezcla cuyos componentes se pueden escoger entre: talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, dióxido de silicio, dióxido de sílice coloidal, dióxido de silicio humeante, silicato de aluminio sodio, silicato de calcio, benzoato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, estearatos metálicos, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio, trisilicato de magnesio y ácido esteárico. Por lo menos uno de ellos con un peso entre 0.01% y 3.5% del peso total del comprimido.

65

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE UN NUEVO SISTEMA PARA
LIBERACIÓN VAGINAL DE ESTEROIDES

RESUMEN

5

Se describen composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración vaginal de esteroides, para ser utilizados en una terapia de reemplazo de hormona, durante la menopausia y para soportar la fase lútea de ciclos de fertilización in vitro. Las composiciones son caracterizadas por la incorporación de polímeros y combinaciones desintegradoras, que permiten una adherencia de mucosa adecuada y biodisponibilidad de hormonas esteroides en el endometrio. Este método de administración reduce los niveles sistémicos de esteroides, permite un plazo más largo entre dosis, reduciendo así los efectos colaterales, y evita la recolección de residuos dentro de la cavidad vaginal.

15

20

25

66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/65722

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61F 6/06 (2008.04) USPC - 424/430 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) USPC: 424/430 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 practicable, search terms used) Electronic Databases Searched: USPTO WEST (PGPUB, EPAB, JPAB, USPT), Google Patent, Google Scholar. Search Terms Used: steroid hormone, mucous or adhesive, carboxypolymethylene, chitosane, disintegrating agent, vagina\$ admin\$, diluter, lubric\$.												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
Y	WO 1997/40792 A1 (Srinivasan et al.) 06 November 1997 (06.11.1997) abstract; pp 3-4	1-2										
Y	US 2004/0132690 A1 (Carmella et al.) 08 July 2004 (08.07.2004) abstract; para [0001], [0024]-[0025]	1-2										
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐												
* Special categories of cited documents: <table><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"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</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td><td>"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</td></tr><tr><td>"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)</td><td>"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</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td>"&" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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											
"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)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 16 August 2008 (16.08.2008)		Date of mailing of the international search report 20 AUG 2008										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774										

65

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/65722

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 3-12
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

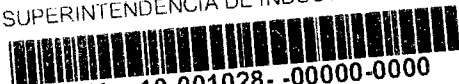
69

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 -- 189
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001028- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 15:50:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	305863	05/01/2010	57,686,000.00

***** CONCEPTO *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
------------	----------	----------------

1 50005-01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo: 17428 - 8A1 - 001-5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

VIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 229
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001028- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 15:50:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	305863	05/01/2010	57.686.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:17428-841-001-5

71

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 230
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-001028-00000-0000
Fecha: 2010-01-06 15:50:14
Tra 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 71

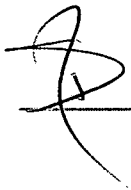
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	305863	05/01/2010	57,686,000.00

***** CONCEPTO *****

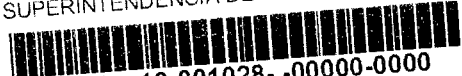
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVENDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL :	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO : 17428-841-001-5



No. 10-001028- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 15:50:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA BARBOSA OSCAR

REFERENCIA	Radicación No.	10 1028
	Solicitud internacional	PCT/US2008/065722
	Fecha inicio fase nacional	06/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2157

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

3. 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

Continúa en la página siguiente...

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



BICENTENARIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

74

Radicación No.: 10 1028

e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 19 FEB. 2010
adpell