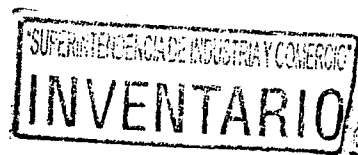




**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD  
**PATENTE DE INVENCION**

**10-54915**

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TÍTULO \_\_\_\_\_

DEPOSITO INTRAUTERINO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

71. SOLICITANTE \_\_\_\_\_

N. V. ORGANON

DOMICILIO \_\_\_\_\_

055, PAISES BAJOS

74. APODERADO \_\_\_\_\_

LUZ CLEMENCIA DEPAEZ

C.C. 35,456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., \_\_\_\_\_



PETITORIO



FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                               |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>1</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención.<br/><input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I.</div> <div><input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad.<br/><input type="checkbox"/> Capítulo II.</div>                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                               |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <div>2</div> <div>SOLICITANTE<br/>(71)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Nombre: <b>N. V. ORGANON</b><br>Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Países Bajos<br><br>Dirección: P. O. Box 20,<br>5340 BH Oss,<br>Países Bajos<br><br>Domicilio: Oss,<br>Países Bajos                                                              |                               | <div>IDENTIFICACIÓN</div> <div>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br/>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br/>Cual <input type="text"/><br/><br/>Número <input type="text"/></div>                           |
| <div>3</div> <div>REPRESENTANTE<br/>O APODERADO</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ<br>Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35<br>Teléfono: 347 36 11<br>Fax: 211 86 50<br>E-mail: <a href="mailto:clientes@cavelier.com">clientes@cavelier.com</a><br>Domicilio: Bogotá, Colombia.                                              |                               | <div>IDENTIFICACIÓN</div> <div>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br/>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br/>Cual <input type="text"/><br/><br/>Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u></div> |
| <div>4</div> <div>INVENTOR (ES)<br/>(72)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <div>1. <b>Wouter DE GRAAFF</b><br/>P.O. Box 20,<br/>5340 BH Oss,<br/>Países Bajos</div> <div>2. <b>Harm VEENSTRA</b><br/>P.O. Box 20,<br/>5340 BH Oss,<br/>Países Bajos</div> <div>3. <b>Titia MULDER</b><br/>P.O. Box 20,<br/>5349 AB Oss,<br/>Países Bajos</div> |                               |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <div>5</div> <div>PCT (86)<br/>Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2008/065149</u> Fecha: <u>7 de noviembre de 2008</u><br/>Publicación Internacional No. <u>WO 2009/060077 A3</u> Fecha: <u>14 de mayo de 2009</u></div>                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                               |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <div>6</div> <div>Título (54)<br/><b>DEPÓSITO INTRAUTERINO</b> <i>(Folio 43)</i></div>                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                               |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <div>7</div> <div>Clasificación Internacional (51) <u>A61F 006/014</u> <i>A61K 9/00, A61P 6/18</i></div>                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                               |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <div>8</div> <div>Prioridad</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <div>(33) País de Origen</div>                                                                                                                                                                                                                                      | <div>(32) Fecha</div>         | <div>(31) Número de Solicitud</div>                                                                                                                                                                                                                          |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                              | <u>EP</u>                                                                                                                                                                                                                                                           | <u>7 de noviembre de 2007</u> | <u>07120191.7</u>                                                                                                                                                                                                                                            |
| <div>9</div> <div>Comprobante de pago No.: <u>10-27.438</u> Fecha: <u>12 de abril de 2010</u><br/>Comprobante de pago No.: <u>10-32.575</u> Fecha: <u>26 de abril de 2010</u><br/>Comprobante de pago No.: <u>10-34.476</u> Fecha: <u>4 de mayo de 2010</u><br/>Comprobante de pago No.: <u>10-34.591</u> Fecha: <u>4 de mayo de 2010</u></div> |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                               |                                                                                                                                                                                                                                                              |

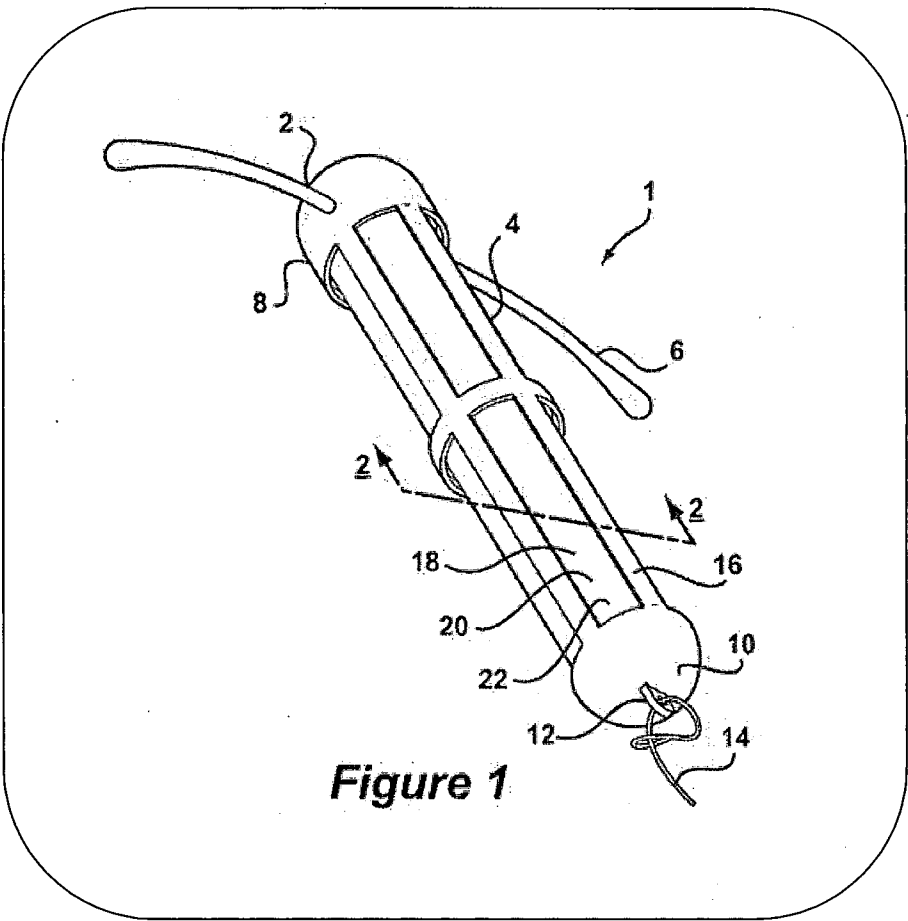
10

**Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 14 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$364.000.00.
- ☒ 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Paez  
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/060077 A3

Descripción:

Páginas 12 en el idioma original

Páginas 19 en español

Reivindicaciones: Número (s) 24

Figuras: Número (s) 9

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

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

Notaría  
Sexta



DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

COPIA NUMERO 6

DE LA ESCRITURA NUMERO: 654  
FECHA: 10/Febrero/2010

ACTO O CONTRATO:  
PODER GENERAL  
OTORGANTES:  
CAVELIER ABOGADOS  
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



CERTIFICADO SC 3980-1  
PRESTACION DEL  
SERVICIO PUBLICO  
NOTARIAL  
ISO 9001:2000  
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41  
Correo Electrónico: [notaria6debgta@etb.net.co](mailto:notaria6debgta@etb.net.co)

7 700004 311258



**ESCRITURA PUBLICA NUMERO:** 654 -----  
----- SEISCIENTOS CINCUENTA Y CUATRO -----  
**FECHA:** FEBRERO DIEZ (10) -----  
DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010) -----  
**NOTARIA SEXTA (6ª) DE BOGOTA D.C.**-----

**CLASE DE ACTO:** PODER ESPECIAL

**RAZON SOCIAL :** CAVELIER ABOGADOS NIT : 860.041.367-3

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO

----- Notario Sexto (6º) -----de éste  
Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los  
siguientes términos: -----

**CONSTANCIA SOBRE COMPARECENCIA Y DECLARACIONES ANTE EL  
NOTARIO :** -----

**COMPARECIO :** Con minuta (correo electrónico) compareció el señor  
**CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta  
ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de  
Bogotá, y dijo: -----

**ESTIPULACIONES:**

**PRIMERA.** Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad  
denominada **CAVELIER ABOGADOS**, NIT : 860.041.367-3 domiciliada en  
la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. -----

**SEGUNDA.** Que **N.V. ORGANON**, sociedad constituida y existente bajo las  
leyes de Holanda, domiciliada en Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss,  
Holanda, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para  
la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados  
tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que  
se protocoliza. -----

**TERCERA.** Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER  
ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **N.V. ORGANON**,  
confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555,  
identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen,  
**NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No. 73.366, identificada con cédula de  
ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA**



**BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027, identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá y **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. No. 65.794, identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

**CUARTO.** Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

**QUINTO.** Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día 5 de noviembre de 2009 por la



**\*01\***

\* 8 9 2 5 4 8 8 7 \*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

1 DE FEBRERO DE 2010      HORA 15:36:29

R027404463

PAGINA: 1 de 3

\* \* \* \* \*

\*\*\*\*\*  
 \* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL \*  
 \* DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE \*  
 \* CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. \*  
 \* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO \*  
 \* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2899.\*  
 \*\*\*\*\*

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA  
SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL  
26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE  
CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y  
CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

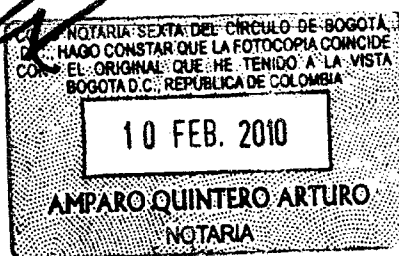
CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO ( CUNDINAMARCA ).--

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU



NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

| ESCRITURAS NO. | FECHA         | NOTARIA         | INSCRIPCION             |
|----------------|---------------|-----------------|-------------------------|
| 842            | 10-V-1.977    | 18. BTA.        | 27-V-1.977-NO. 46.204   |
| 3.430          | 1-VII-1.980   | 6A. BTA.        | 3-IX-1.980-NO. 89.582   |
| 4.844          | 10-IX-1.980   | 6A. BTA.        | 8-X-1.980-NO. 91.261    |
| 432            | 10-II-1.983   | 6A. BTA.        | 1-III-1.983-NO.129.337  |
| 7.710          | 10-X-1.984    | 6A. BTA.        | 15-XI-1.984-NO. 1.559   |
| 7.305          | 21-X-1.985    | 6A. BTA.        | 18-XI-1.985-NO. 1.906   |
| 2.567          | 29-IV-1.987   | 6A. BTA.        | 7-V- 1.987-NO. 2.386    |
| 4.278          | 3-VII-1.987   | 6A. BTA.        | 23-VII-1987 NO.215.652  |
| 2.657          | 25- IV-1.988  | 6A. BTA.        | 19- V -1988-NO. 2,740   |
| 9.033          | 21-XII-1.990  | 6A. BTA.        | 10- I - 1991-NO. 3.786  |
| 25             | 3- I -1.991   | 6A. BTA.        | 10- I - 1991-NO. 3.787  |
| 1.608          | 8-III-1.991   | 6A. BTA.        | 14-III- 1991-NO. 3.841  |
| 2.155          | 2-IV- 1.991   | 6A. BTA.        | 8-IV - 1991-NO. 3.862   |
| 797            | 7-II -1.991   | 6A. BTA.        | 7- V -1991-NO. 3.882    |
| 1.739          | 14-III-1.991  | 6A. BTA.        | 7- V -1991-NO. 3.881    |
| 5.886          | 21-VIII-1.991 | 6A. BTA         | 27-VIII-1991 NO. 4.019  |
| 8.596          | 4-XII -1.991  | 6A. BTA         | 16-III -1992 NO. 4.430  |
| 1.494          | 10-III -1.992 | 6A. BTA.        | 19-III -1992 NO. 4.436  |
| 4.205          | 8 -VII -1.992 | 6A. BTA.        | 15-VII -1992 NO. 4.554  |
| 8.829          | 16-XII -1.992 | 6A. BTA.        | 24-XII -1992 NO. 4.819  |
| 12             | 5-I -1.993    | 6 STAFE BTA     | 13-I -1993 NO. 4.850    |
| 4.877          | 29-VI -1.993  | 6 STAFE BTA     | 7-VII -1993 NO. 5.065   |
| 5.216          | 12-VII -1.993 | 6 STAFE BTA     | 16-VII -1993 NO. 5.077  |
| ACTA NO.71     | 2-IX- 1.993   | JUNTA DE SOCIOS | 29-IX- 1993 NO. 5.174   |
| 2.034          | 18-IV- 1.995  | 6 STAFE BTA     | 27- IV -1995 NO. 5.937  |
| 2.227          | 25-IV-1.995   | 6 STAFE BTA     | 18-VIII-1.995 NO. 6.092 |
| 7.594          | 12-XII-1.995  | 6 STAFE BTA     | 19- XII-1.995 NO. 6.294 |
| 676            | 11- II-1.997  | 6 STAFE BTA     | 14- II -1.997 NO. 6.873 |

CERTIFICA:

REFORMAS:

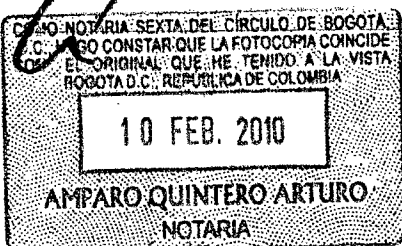
| E.P. NO. | FECHA      | NOTARIA | CIUDAD      | FECHA      | NO. INSC. |
|----------|------------|---------|-------------|------------|-----------|
| 0004506  | 1997/07/28 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1997/09/02 | 00007115  |
| 0002103  | 1998/04/08 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1998/04/21 | 00007426  |
| 0005326  | 1998/08/06 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1998/08/13 | 00007544  |
| 0005538  | 1998/08/14 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1998/08/27 | 00007564  |
| 0007760  | 1998/11/10 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1998/11/12 | 00007644  |
| 0006709  | 1997/11/04 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2000/12/04 | 00008481  |
| 0003034  | 2003/05/30 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2003/06/04 | 00882729  |
| 0003786  | 2004/07/16 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2004/07/28 | 00009703  |
| 0001432  | 2005/03/18 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2005/04/07 | 00009917  |
| 0004818  | 2005/08/22 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2005/08/26 | 00010008  |
| 0005506  | 2007/07/17 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2007/07/24 | 00010841  |
| 5453     | 2009/10/19 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2009/10/21 | 00012243  |

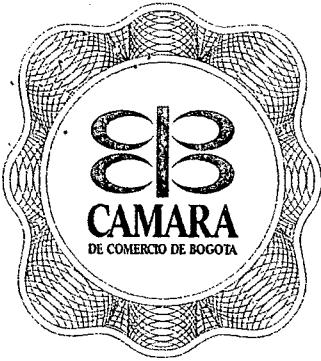
CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN





\*01\*



\* 8 9 2 5 4 8 8 8 \*

8

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

1 DE FEBRERO DE 2010

HORA 15:36:29

R027404463

PAGINA: 2 de 3

\* \* \* \* \*

INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

PEÑA VALENZUELA DANIEL

C.C. 000000079518915

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO

C.C. 000000079155665

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

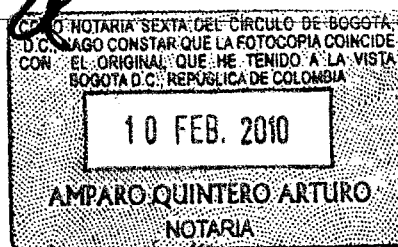
VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS ( 1200 ) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES



ESTATUTOS

CERTIFICA:

\*\* NOMBRAMIENTOS \*\*

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                                                               | IDENTIFICACION       |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------|
| DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO) |                      |
| GALLON GIRALDO CARLOS                                                | C.C. 000000019066425 |

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                                     | IDENTIFICACION       |
|--------------------------------------------|----------------------|
| PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO              |                      |
| CAVELIER GAVIRIA GERMAN                    | C.C. 000000002877924 |
| SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO |                      |
| GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE         | C.E. 000000000131100 |

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C ) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA ( 180 ) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

\*\* REVISOR FISCAL \*\*

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

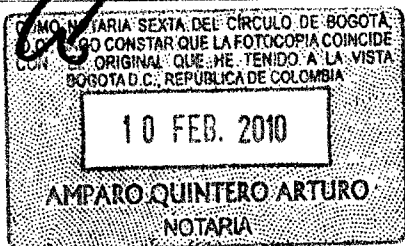
| NOMBRE                        | IDENTIFICACION       |
|-------------------------------|----------------------|
| REVISOR FISCAL                |                      |
| RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO | C.C. 000000002877024 |

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

\* \* \* EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE \* \* \*  
\* \* \* FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO \* \* \*

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE





\*01\*



\* 8 9 2 5 4 8 8 9 \*

9

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

1 DE FEBRERO DE 2010

HORA 15:36:29

R027404463

PAGINA: 3 de 3

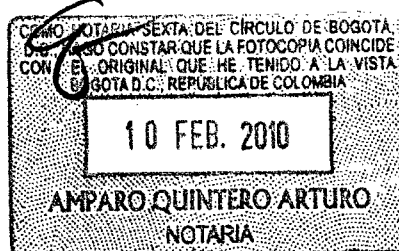
\* \* \* \* \*

75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,  
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Amparo Quintero Esteban Q



IMPRESO POR: TCS, HT 008 871-2657 TEL.: 328 2101 - 20971948



# CAVELIER

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

## REPRESENTACION

## REPRESENTATION

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

**N.V. ORGANON**

domiciliado (s) en/of Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss,  
The Netherlands

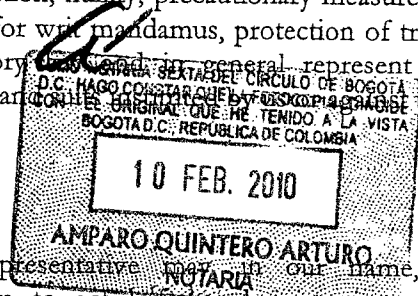
Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, jerarquizadas o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory, and in general, represent us in any actions and processes that we promote or are promoted against us.



The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial



administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

En/in

Por/by

P.M.G.F. van Wezenbeek  
Senior Patent Counsel  
N.V. Organon

R.P. Prins  
General Manager  
N.V. Organon

Firma/Signature

Nota:

#### PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada.\*

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada\* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

\*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

#### PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado

© CAVELIER ABOGADOS  
WPCL0299 / ID.159875

Note:

#### FOR CORPORATIONS

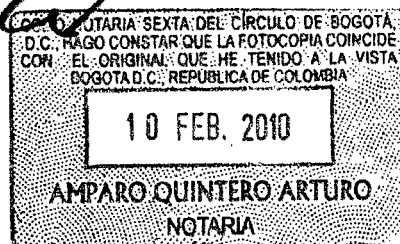
The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized.\*

In addition a legalized copy\* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

\*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

#### FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the

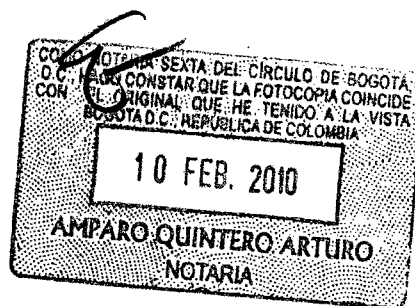


por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

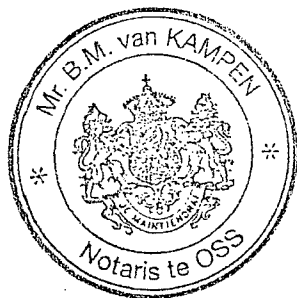
Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.



ACKNOWLEDGEMENT

On this 5th day of November, 2009, the undersigned, mr. Barbara Maria van Kampen, civil law notary, officiating in Oss (The Netherlands), hereby declares that the signature on this document is identical to the signature of Mr **P.M.G.M. van WEZENBEEK**, place of birth Tilburg, date of birth 2 November 1950, who has deposited his signature in person before the notary, on 15 May 2009, by a Deposit Act of a Signature, number 2009-327, which deposit act has been deposited under the minutes of me, civil law notary, by deed, executed by me, civil law notary, on 19 May 2009  
Oss, 5 November 2009

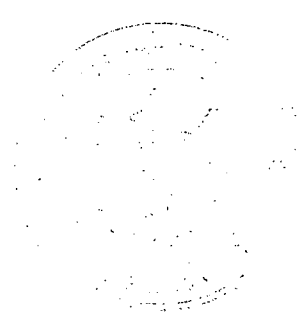
(Seal)



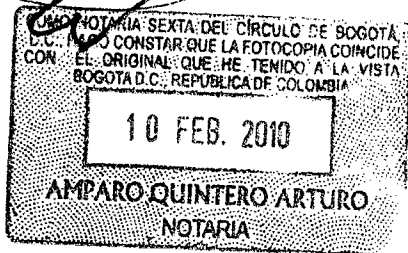
[Signature]  
Notary Public

On this 5th day of November, 2009, the undersigned, mr. Barbara Maria van Kampen, civil law notary, officiating in Oss (The Netherlands), hereby declares that the signature on this document is identical to the signature of Mr **R.P. PRINS**, place of birth Alkmaar, date of birth 30 August 1950, who has deposited his signature in person before the notary, on 15 May 2009, by a Deposit Act of a Signature, number 2009-327, which deposit act has been deposited under the minutes of me, civil law notary, by deed, executed by my, civil law notary, on 19 May 2009  
Oss, 5 November

(Seal)



[Signature]  
Notary Public



The undersigned, mr. Barbara Maria van Kampen, civil law notary, officiating in Oss, The Netherlands, declares that this document is a true copy of the original. Oss, the 5th day of November 2009.



**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The Netherlands  
This public document

2. has been signed by B.M. van Kampen

3. acting in the capacity of civil law notary

4. bears the seal/stamp of B.M. van Kampen  
OSS

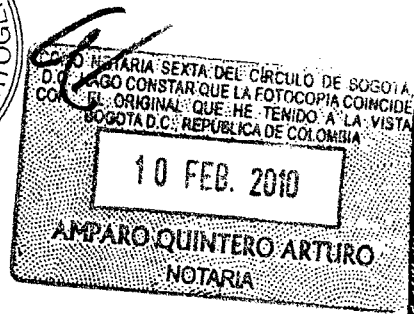
Certified

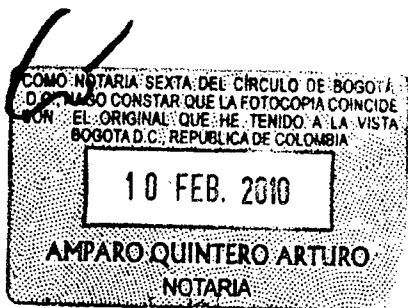
5. at 's-Hertogenbosch 6. the November 10<sup>th</sup> 2009

7. by the clerk of the court of 's-Hertogenbosch  
A.M. Ennes

8. N<sup>o</sup> 2009 - 2070

9. Seal/stamp: 10. Signature:





2007.00800

### CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

de la compañía N.V. ORGANON

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

que la dirección de dicha compañía es

Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Holanda

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

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

Dado y firmado en

El

### NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of

P.M.G.F. van Wezenbeek and R.P. Prins  
is authentic, that the signatory currently acts in the position of  
patent Attorney and General Manager  
of the company N.V. ORGANON

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

that the address is

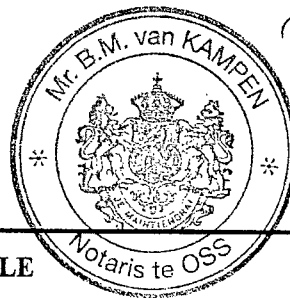
Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, The Netherlands

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

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

Given and signed in Oss

On 3 December 2009



### APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country: .....  
This public document
- has been signed by .....
- acting in the capacity of .....
- bears the seal/stamp of .....

### Certified

- at ..... 6. the .....
- by .....
- No. ....
- Seal/stamp ..... 10. Signature .....

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE SOGOTA  
HE CONSTATADO QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE  
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA  
EN SOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

10 FEB. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO  
NOTARIA



# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The Netherlands

This public document

2. has been signed by B.M. van Kampen

3. acting in the capacity of Civil Law  
notary

4. bears the seal/stamp of B.M. van Kampen  
Oss

Certified

5. at 's-Hertogenbosch 6. the 7<sup>th</sup> December 2009

7. by the clerk of the court of 's-Hertogenbosch

8. No 09-2254

9. Seal/stamp:

10. Signature:

S. Heijman



NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA  
NO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE  
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA  
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

10 FEB. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO  
NOTARIA

14

TRADUCCION OFICIAL NO. 034/2010-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGUN RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972.

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN OTORGADO POR N.V. ORGANON, DOMICILIADA EN KLOOSTERSTRAAT 6, NL-5349 AB OSS, HOLANDA, A CAVELIER ABOGADOS.

FIRMADO: P.M.G.F. VAN WEZENBEEK, ASESOR DE PATENTES SENIOR  
N.V. ORGANON

FIRMADO: R. P. PRINS, GERENTE GENERAL, N.V. ORGANON

CERTIFICACIÓN:

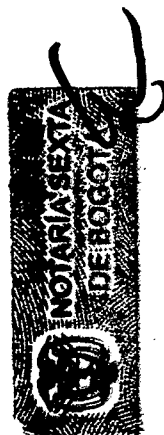
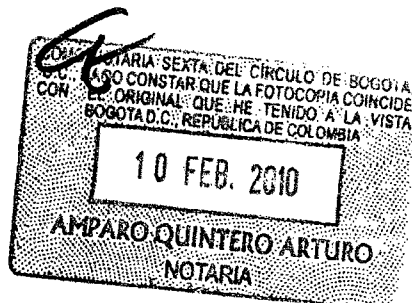
Este día 5 de Noviembre de 2009, la suscrita BARBARA MARIA VAN KAMPEN, Notario de la Ley Civil que ejerce en Oss (Países Bajos), por medio del presente declara que la firma puesta en este documento es idéntica a la firma del señor P.M.G.M. VAN WEZENBEEK, nacido en Tilburg, el día 2 de Noviembre de 1950, quien ha consignado su firma personalmente ante mí, Notario de la ley civil, el día 15 de Mayo de 2009, por medio del Acto de Firma número 2009-327, el cual ha sido depositado como escritura bajo las minutas mías, del notario de la ley civil, ejecutado por mí, notario de la ley civil, el día 19 de Mayo de 2009.

OSS, 5 de Noviembre de 2009

FIRMADO: BARBARA MARIA VAN KAMPEN

HAY SELLO DEL NOTARIO

*Handwritten signature*



TRADUCCION OFICIAL NO. 034/2010-

**CERTIFICACIÓN:**

Este día 5 de Noviembre de 2009, la suscrita BARBARA MARIA VAN KAMPEN, Notario de la Ley Civil que ejerce en Oss (Países Bajos), por medio del presente declara que la firma puesta en este documento es idéntica a la firma del señor **R. P. PRINS**, nacido en Alkmaar, el día 30 de Agosto de 1950, quien ha consignado su firma personalmente ante mí, notario de la ley civil, el día 15 de Mayo de 2009, por medio del Acto de Firma número 2009-327, el cual ha sido depositado como escritura bajo las minutas mías, del Notario de la ley civil, ejecutado por mí, Notario de la ley civil, el día 19 de Mayo de 2009.

OSS, 5 de Noviembre de 2009

FIRMADO: BARBARA MARIA VAN KAMPEN

HAY SELLO DEL NOTARIO

-----

La suscrita BARBARA MARIA VAN KAMPEN, Notario de la Ley Civil que ejerce en Oss (Países Bajos), por medio del presente declara que el documento adjunto es una copia verdadera del original.

OSS, 5 de Noviembre de 2009

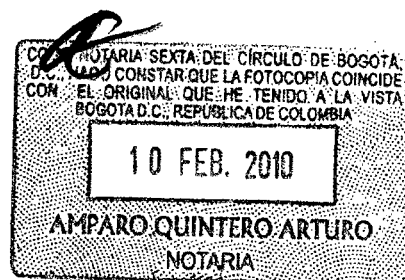
FIRMADO: BARBARA MARIA VAN KAMPEN.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

-----



2



## APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: PAÍSES BAJOS

### EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

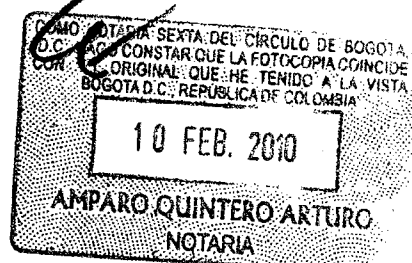
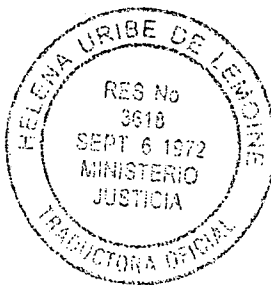
2. HA SIDO FIRMADO POR: B. M. VAN KAMPEN  
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO DE LA LEY CIVIL  
4. LLEVA EL SELLO DE: B. M. VAN KAMPEN EN OSS

### CERTIFICADO

5. EN: 'S-HERTOGENBOSCH  
6. EL: 10 DE NOVIEMBRE DE 2009  
7. POR: A.M. EN DE LA CORTE DE 'S-HERTOGENBOSCH  
8. BAJO EL NO.: **2009-2070**  
9. SELLO: TRIBUNAL DE JUSTICIA DE 'S-HERTOGENBOSCH  
10. FIRMADO: ILEGIBLE

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

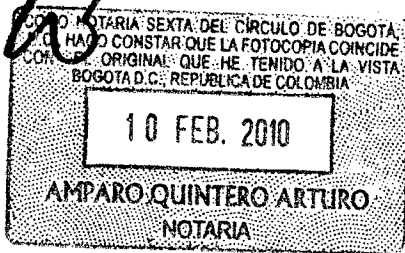
006624

Helena Ojeda  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

2010 ENE 28 A 8:31

*Ja*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTÁ D.C.



TRADUCCION OFICIAL NO. 034/2010-

**CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)**

El infrascrito Notario Certifica: que las firmas que anteceden de **P.M.G.F VAN WEZENBEEK Y R. P. PRINS** son auténticas; que los signatarios desempeñan actualmente los cargos de **ASESOR DE PATENTES Y GERENTE GENERAL** de la Compañía **N.V. ORGANON**, Sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo con las leyes de Holanda; que la dirección de dicha compañía es **KLOOSTERSTRAAT 6, NL-5349 AB OSS, HOLANDA**; y que los signatarios tienen la facultad para otorgar este documento.

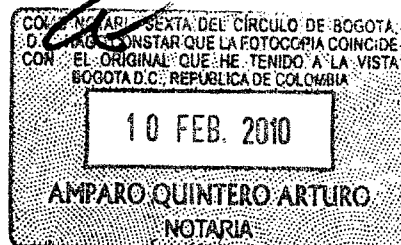
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado: en Oss, el 3 de Diciembre de 2009

**FIRMADO: B.M. VAN KAMPEN, NOTARIO EN OSS.**

**HAY SELLO DEL NOTARIO.**

-----



L'ESPACIO

EN

BLANCO

## APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: HOLANDA

### EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: B.M. VAN KAMPEN

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO DE LA LEY CIVIL EN OSS

4. LLEVA EL SELLO DE:

### CERTIFICADO

5. EN: 's-HERTOGENBOSCH

6. EL: 7 DE DICIEMBRE DE 2009

7. POR: OFICIAL DE LA CORTE EN 's-HERTOGENBOSCH

8. BAJO EL NO.: **09-2254**

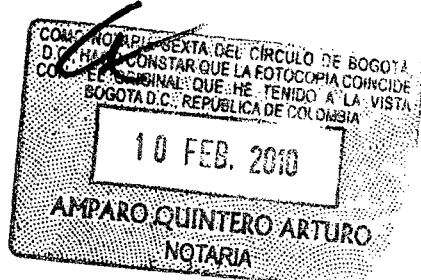
9. SELLO: CORTE DE 's-HERTOGENBOSCH

10. FIRMADO: E. MEYMAN

-----  
LA TRADUCTORA OFICIAL

*Helena Uribe de Lemone*

HELENA URIBE DE LEMONE



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

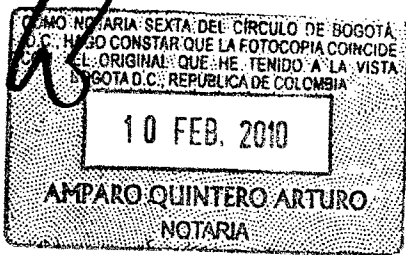
006625

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

2010 ENE 28 A 8:31

JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTÁ D.C.



7 700004 311241

3



Sociedad **N.V. ORGANON** documento que está debidamente legalizado por Apostilla. -----

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme

con el contenido de esta escritura pública. -----

HASTA AQUI LA MINUTA

**OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION** : Leída la presente escritura pública por el Compareciente y habiéndosele hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartió su aprobación y en constancia la firma por ante mí el Notario que AUTORIZA. -----

**DERECHOS NOTARIALES** : RESOLUCION 10301 del 17 de diciembre año 2009, \$ 42.860 ----- IVA \$ 15.828 -----

**PAPEL NOTARIAL** : Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado números : AA- 7-700004-311258 - 7-700004-311241 -----

ENMENDADO (10). SI VALE

**EN BLANCO... EN BLANCO**

  
**CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**

CC.No. 19066425 Ru

Representante legal **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO ARTURO  
**NOTARIO SEXTO (6°) DE BOGOTA D.C.**

ELABORO : Mac.2010-PODER 607

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO



ES FIEL Y SEXTA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 654 DE FECHA 10 DE FEBRERO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO EN 13 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES , LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 07 DE MAYO DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008



AMPARO QUINTANA  
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA.

WORLDWIDE ASSIGNMENT

WHEREAS, WE,

- (1) DE GRAAFF, Wouter, located at, Oss, Netherlands
- (2) VEENSTRA, Harm, located at, Oss, Netherlands
- (3) MULDER, Titia Martine Truce, located at, Oss, Netherlands

(hereinafter ASSIGNORS), are the inventors of the invention claimed in

INTRAUTERINE DEPOSIT

for which we have filed/will be filing an application in the European Patent Office officially identified\* as **EP Priority Application Number 07120191.7, filed on November 7, 2007**, and/or in the **EPO**. Receiving Office of the World Intellectual Property Organization officially identified\* as International Patent Application Number **EP2008/065149** filed on **November 7, 2008**; and/or we have filed/will be filing a patent application in the United States Patent and Trademark Office officially identified\* as Patent application number \_\_\_\_\_ filed on \_\_\_\_\_; and

WHEREAS, **N.V. Organon**, a corporation organized under the laws of the Netherlands, having its principal office at **Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss - Netherlands**, (hereinafter **ASSIGNEE**), is desirous of obtaining the entire right, title and interest in, to and under the invention disclosed in said application or applications;

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we, said **ASSIGNORS**, do each hereby sell, assign and transfer to said **ASSIGNEE** our entire right, title and interest in all countries of the world in and to our invention described in said patent application, in and to the right to file patent applications in the name of **ASSIGNEE**, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid invention in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that are granted from any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said invention, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which all Letters Patent therefore may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

AND WE HEREBY covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing invention, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute any additional or divisional applications for patents for said invention, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions thereof, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives.

And we further covenant and agree that we will at any time, upon request, communicate to **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives, any facts relating to the said invention and Letters Patent, or the history thereof known to us, and will testify as to the same in any interference, litigation, or any other legal proceeding, when requested to do so.

\*We hereby authorize **ASSIGNEE** to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this 04 day of MARCH, 2010.

L.S.

DE GRAAFF, Wouter,

## ACKNOWLEDGEMENT

On this 18<sup>th</sup> day of March, 2010, the undersigned, mr. Barbara Maria van Kampen, civil law notary, officiating in Oss (The Netherlands), hereby declares that the signature on this document is identical to the signature of ~~Mr/Mrs~~ **DE GRAAFF, Wouter**, \*, place of birth Hengelo (O) \*, date of birth 22 December 1959 \*, who has deposited his/her signature in person before me, civil law notary, on 11 November 2009 \*, by a Deposit Act of a Signature, number 2009-820 \*, which deposit act has been deposited under the minutes of me, civil law notary, by deed, executed by me, civil law notary on 11 November 2009 \*.

Oss, 18 March 2010 \*

(Seal)



Notary Public

Executed this 18<sup>th</sup> day of March, 2010.

Notaris te

L.S.

VEENSTRA, Harm,

## ACKNOWLEDGEMENT

On this 18<sup>th</sup> day of March, 2010, the undersigned, mr. Barbara Maria van Kampen, civil law notary, officiating in Oss (The Netherlands), hereby declares that the signature on this document is identical to the signature of ~~Mr/Mrs~~ **VEENSTRA, Harm**, \*, place of birth Groningen \*, date of birth 28 May 1970 \*, who has deposited his/her signature in person before me, civil law notary, on 20 January 2010 \*, by a Deposit Act of a Signature, number 2010-42 \*, which deposit act has been deposited under the minutes of me, civil law notary, by deed, executed by me, civil law notary on 22 January 2010 \*.

Oss, 18 March 2010 \*

(Seal)



Notary Public

Executed this 18<sup>th</sup> day of March, 2010.

Notaris te

L.S.

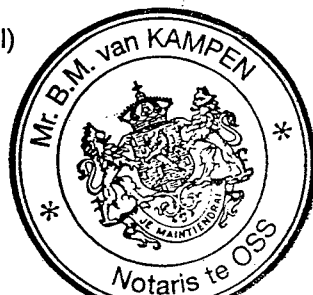
MULDERS, Titia Martine Truce,

## ACKNOWLEDGEMENT

On this 18<sup>th</sup> day of March, 2010, the undersigned, mr. Barbara Maria van Kampen, civil law notary, officiating in Oss (The Netherlands), hereby declares that the signature on this document is identical to the signature of ~~Mr/Mrs~~ **MULDERS, Titia Martine Truce**, \*, place of birth Enschede \*, date of birth 14 February 1967 \*, who has deposited his/her signature in person before me, civil law notary, on 15 March 2010 \*, by a Deposit Act of a Signature, number 2010-187 \*, which deposit act has been deposited under the minutes of me, civil law notary, by deed, executed by me, civil law notary on 16 March 2010 \*.

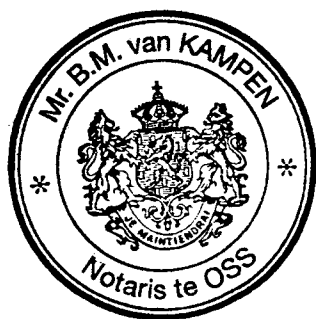
Oss, 18 March 2010 \*

(Seal)



Notary Public

The undersigned, mr. Barbara Maria van Kampen, civil law notary, officiating in Oss, The Netherlands, declares that this document is a true copy of the original. Oss, the 19th day of March 2010.



A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'B' followed by a series of loops and a final flourish.

# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The Netherlands

This public document

2. has been signed by B.M. van Kampen

3. acting in the capacity of Civil Law notary

4. bears the seal/stamp of Mr. B.M. van Kampen notary at Oss

Certified

5. at 's-Hertogenbosch 6. the 23<sup>th</sup> day of March 2010

7. by the clerk of the court of 's-Hertogenbosch

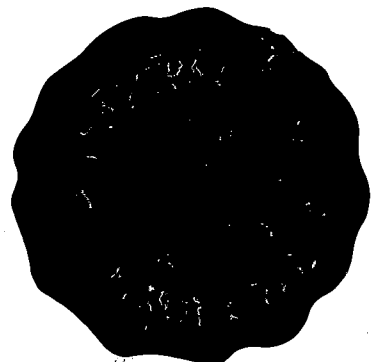
E.J.M. van der Denk-Korsten

8. No 10-519

9. Seal/stamp: 10. Signature:



E.J.M. van der Denk-Korsten



23

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.327/2010.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE ERNA VON DER WALDE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCIÓN NO. 0276 DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, DE FECHA 19 DE FEBRERO DE 2009.

**CASO DE PATENTE: 2007.013**

**CESIÓN MUNDIAL**

CONSIDERANDO QUE:

- (1) DE GRAAFF, WOUTER, residente en Oss, Holanda
  - (2) VEENSTRA, HARM, residente en Oss.Holanda
  - (3) MULDER TITIA MARITINE TRUCE, residente en Oss, Holanda
- (de aquí en adelante los CEDENTES) son los inventores de la invención

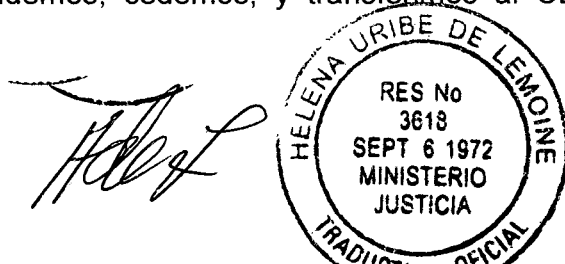
**DEPOSITO INTRAUTERINO**

Para la cual hemos llenado la solicitud en la Oficina Europea de Patentes (EPO) identificada oficialmente\* como Solicitud EPO Número 07120191.7, radicada el 7 de Noviembre de 2007, y/o en la Oficina Receptora de la EPO en la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual identificada oficialmente\* como Solicitud de Patente International Número EP2008/065149, radicada el 7 de Noviembre de 2008; y/o en la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos identificada oficialmente como Solicitud Número \_\_\_\_\_ radicada el \_\_\_\_\_; y

CONSIDERANDO QUE:

N.V. ORGANON, una sociedad organizada y que existe bajo y en virtud de las leyes de los Países Bajos, cuyas oficinas principales están situadas en Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss, Países Bajos, (de aquí en adelante llamada el "CESIONARIO") desea adquirir la totalidad del derecho, título e interés en y bajo la invención divulgada y dicha aplicación o aplicaciones.

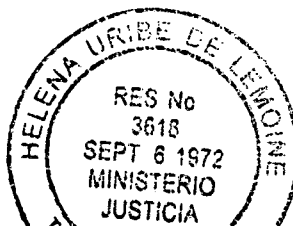
POR LO TANTO, por la buena y valiosa consideración, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente, nosotros los CEDENTES arriba mencionados, por el presente vendemos, cedemos, y transferimos al CESIONARIO la totalidad de



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.327/2010.

nuestros derechos, títulos e intereses en todos los países del mundo en y sobre nuestro invento tal como se describe en la solicitud o solicitudes de patente arriba mencionadas, sobre el derecho de radicar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado, o a nombre de cualquiera de nosotros o de todos, a su elección, en relación con el invento arriba mencionado en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en dichos países que se deriven de la solicitud de patente arriba indicada bajo el Convenio para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana en Materia de Inventos, Patentes, Dibujos y Modelos Industriales y bajo cualquier otro acuerdo internacional del cual los Estados Unidos sea signatario o llegue a serlo, sobre cualquiera y todas las Patentes que se concedan a partir de las solicitudes de patente mencionadas, sobre cualquier solicitud que reclame derecho preferencial con relación a una solicitud provisional de patente u otras solicitudes radicadas en relación con ese invento, y sobre continuaciones, divisiones, remisiones, renovaciones y extensiones de cualquiera de dichas Patentes, para que sean propiedad y del gozo de dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y demás representantes legales, hasta el fin de la fecha de validez de las Patentes otorgadas, de manera tan plena y completa como los habríamos tenido y gozado si estas cesión y venta no se hubieran realizado.

Y POR MEDIO DEL PRESENTE NOS COMPROMETEMOS Y ACORDAMOS que, cuando así lo solicite y por cuenta del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar la titularidad sobre el invento, las solicitudes de patente, las Patentes, sus continuaciones, divisiones, remisiones, renovaciones y extensiones del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y demás representantes legales, incluyendo la ejecución y obtención de cualquiera y todos los documentos adicionales que sirvan como prueba de esta cesión y venta y que sean necesarios o deseables para radicar este acto ante la Oficina de Patente en cualquiera de los



25

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.327/2010.

países implicados, y que, cuando así lo solicite y por cuenta del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud adicional o divisional para patentar dicho invento, o cualquier parte o partes del mismo, así como solicitudes de patente de confirmación, registro e importación basadas en dichas Patentes o n Patentes que surjan de dichas solicitudes adicionales o divisionales y las remisiones, renovaciones y extensiones de las mismas, y prestaremos todos los juramentos y rendiremos todas la declaraciones legítimas y realizaremos todos los actos legales que se requieran para obtenerlas y para apoyar su obtención, sin compensación adicional, pero por cuenta del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y demás representantes legales.

Y NOS COMPROMETEMOS Y ACORDAMOS que comunicaremos, en todo momento y a solicitud suya, al CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y demás representantes legales cualquier información referente a dichas invención y patentes, o a la historia que conozcamos de éstas, y que rendiremos testimonio sobre esto en cualquier intervención, litigio o cualquier otro procedimiento legal, cuando así se nos solicite.

\*Por medio del presente autorizamos al CESIONARIO para que inserte en este instrumento el Número de Solicitud y la fecha de radicación de dichas solicitudes de Patente cuando se reciba notificación oficial de los mismos.



28

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.327/2010.

Ejecutado este día 4 de Marzo de 2010

FIRMADO: **DE GRAAFF WOUTER**

**CERTIFICACIÓN:**

Este día 18 de Marzo de 2010, la suscrita BARBARA MARIA VAN KAMPEN, Notario de la Ley Civil que ejerce en Oss (Países Bajos), por medio del presente declara que la firma puesta en este documento es idéntica a la firma del señor **DE GRAAFF WOUTER**, nacido en Tlengelo (O), el día 22 de Diciembre de 1959, quien ha consignado su firma personalmente ante mí, notario de la ley civil, el día 11 de Noviembre de 2009, por medio del Acto de Firma número 2009-820 el cual ha sido depositado como escritura bajo las minutas mías, notario de la ley civil, ejecutado por mí, notario de la ley civil, el día 11 de Noviembre de 2009.

OSS, 18 de Marzo de 2010

FIRMADO: BARBARA MARIA VAN KAMPEN

HAY SELLO DEL NOTARIO

-----  
Ejecutado este día 4 de Marzo de 2010

FIRMADO: **VEENSTRA HARM**

**CERTIFICACIÓN:**

Este día 18 de Marzo de 2010, la suscrita BARBARA MARIA VAN KAMPEN, Notario de la Ley Civil que ejerce en Oss (Países Bajos), por medio del presente declara que la firma puesta en este documento es idéntica a la firma del señor **VEENSTRA HARM**, nacido en Groningen, el día 28 de Mayo de 1970, quien ha consignado su firma personalmente ante mí, notario de la ley civil, el día 20 de Enero de 2010, por medio del Acto de Firma número 2010-42, el cual ha sido depositado como escritura bajo las minutas mías, del notario de la ley civil, ejecutado por mí, notario de la ley civil, el día 22 de Enero de 2010.

OSS, 18 de Marzo de 2010

FIRMADO: BARBARA MARIA VAN KAMPEN

HAY SELLO DEL NOTARIO

-----  




27

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.327/2010.

Ejecutado este día 15 de Marzo de 2010

FIRMADO: **MULDERS TITIA MARTINE TRUCE**

**CERTIFICACIÓN:**

Este día 18 de Marzo de 2010, la suscrita BARBARA MARIA VAN KAMPEN, Notario de la Ley Civil que ejerce en Oss (Países Bajos), por medio del presente declara que la firma puesta en este documento es idéntica a la firma de la señora **MULDERS TITIA MARTINE TRUCE**, nacida en EnschedePaderne, el día 14 de Febrero de 1967, quien ha consignado su firma personalmente ante mí, notario de la ley civil, el día 15 de Marzo de 2010, por medio del Acto de Firma número 2010-187, el cual ha sido depositado como escritura bajo las minutas mías, del notario de la ley civil, ejecutado por mí, notario de la ley civil, el día 16 de Marzo de 2010.

OSS, 18 de Marzo de 2010

FIRMADO: BARBARA MARIA VAN KAMPEN

HAY SELLO DEL NOTARIO

-----

La suscrita BARBARA MARIA VAN KAMPEN, notario de la ley civil que ejerce en Oss (Países Bajos) certifica que el presente documento es una copia auténtica del original.

Oss, 19 de Marzo de 2010

FIRMADO: BARBARA MARIA VAN KAMPEN

HAY SELLO DEL NOTARIO

-----



29

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.327/2010.

## APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: PAÍSES BAJOS

### EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: B. M. VAN KAMPEN

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO DE LA LEY CIVIL

4. LLEVA EL SELLO DE: B. M. VAN KAMPEN EN OSS

### CERTIFICADO

5. EN: 'S-HERTOGENBOSCH

6. EL: 23 DE MARZO DE 2010

7. POR: E.J.M. VAN DER DONK KORSTON

8. BAJO EL NO.: **10-519**

9. SELLO: TRIBUNAL DE JUSTICIA DE 'S-HERTOGENBOSCH

10. FIRMADO: E.J.M. VAN DER DONK KORSTON

-----  
LA TRADUCTORA OFICIAL

*Helena Uribe de Lemoine*

HELENA URIBE DE LEMOINE



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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
14 May 2009 (14.05.2009)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2009/060077 A3**

- (51) International Patent Classification:  
A61F 6/14 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61F 6/18 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/EP2008/065149

(22) International Filing Date:  
7 November 2008 (07.11.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
07120191.7 7 November 2007 (07.11.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): N.V. Organon [NL/NL]; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DE GRAAFF, Wouter [NL/NL]; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). VEENSTRA, Harm [NL/NL]; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). MULDER, Titia [NL/NL]; P.O. Box 20, NL-5349 AB Oss (NL).
- (74) Agent: CLARKSON, Paul; Howrey LLP, Rembrandt Tower 31st Floor, Amstelplein 1, NL-1096 HA Amsterdam, (NL).

(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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,

[Continued on next page]

(54) Title: INTRAUTERINE DEPOSIT

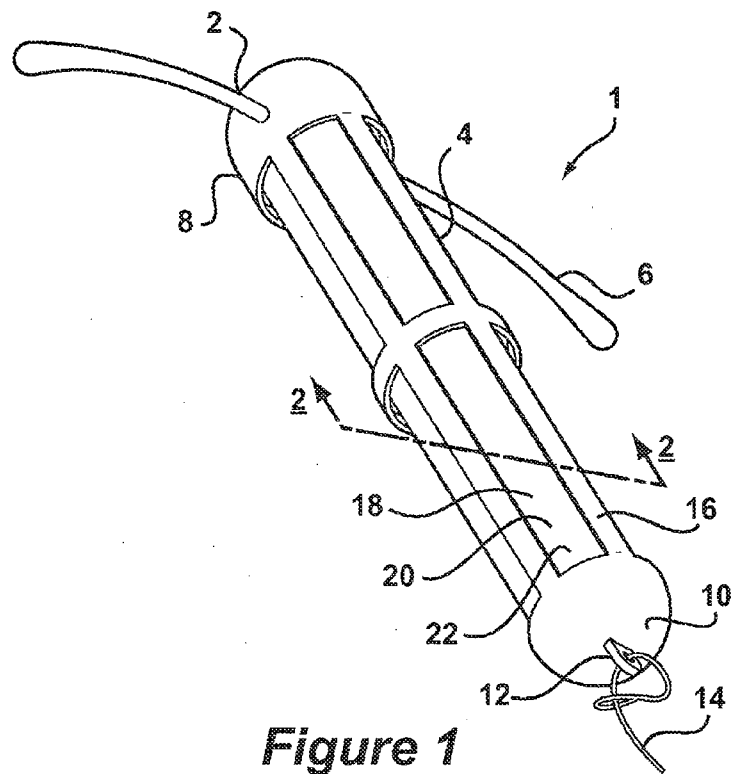


Figure 1

(57) Abstract: An intrauterine system (1) for the retention of a biologically active compound within the uterus of a female mammal is formed by a frame (16) defining an interior space (20) for receipt of a deposit of the compound (22). The frame has an open structure (18) allowing access to a substantial part of an outer surface of the deposit and the deposit has a rate controlling structure that controls a rate of release of the compound within the Uterus. Retention elements (6) are provided on the frame for retaining the frame within the uterus.

WO 2009/060077 A3

36



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
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

**Declaration under Rule 4.17:**

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

**(88) Date of publication of the international search report:**

23 July 2009

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
14 May 2009 (14.05.2009)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2009/060077 A2**

(51) International Patent Classification:

A61F 6/14 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61F 6/18 (2006.01)

(74) Agent: CLARKSON, Paul; Howrey LLP, Rembrandt  
Tower 31st Floor, Amstelplein 1, NL-1096 HA Amster-  
dam, (NL).

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/065149

(22) International Filing Date:

7 November 2008 (07.11.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

07120191.7 7 November 2007 (07.11.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): N.V.  
Organon [NL/NL]; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DE GRAAFF,  
Wouter [NL/NL]; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).  
VEENSTRA, Harm [NL/NL]; P.O. Box 20, NL-5340  
BH Oss (NL). MULDER, Titia [NL/NL]; P.O. Box 20,  
NL-5349 AB Oss (NL).

(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, ST, SV, SY, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,

[Continued on next page]

(54) Title: INTRAUTERINE DEPOSIT

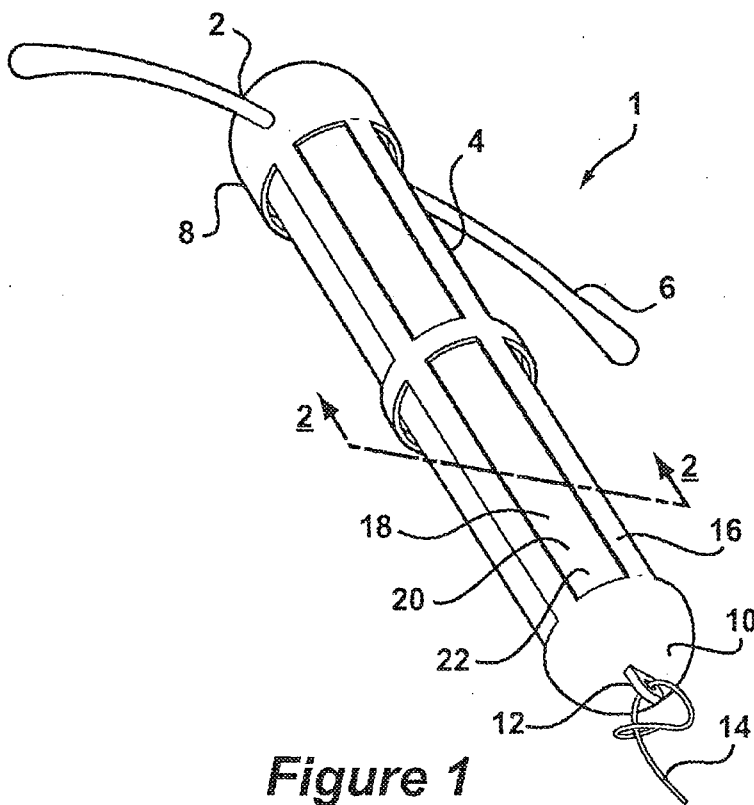


Figure 1

(57) Abstract: An intrauterine system for the retention of a biologically active compound within the uterus of a female mammal is formed by a frame defining an interior space for receipt of a deposit of the compound. The frame has an open structure allowing access to a substantial part of an outer surface of the deposit and the deposit has a rate controlling structure that controls a rate of release of the compound within the uterus. Retention elements are provided on the frame for retaining the frame within the uterus.



36

NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

**Declaration under Rule 4.17:**

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

## INTRAUTERINE DEPOSIT

## BACKGROUND OF THE INVENTION

## 1. Field of the Invention

[0001] The invention relates generally to intrauterine systems and in particular to devices that are capable of retaining and releasing a biologically active compound within the uterus. The invention further relates to a method of manufacturing an intrauterine system having a biologically active compound deposited therein.

## 2. Description of the Related Art

[0002] The use of intrauterine devices (IUDs) has long been recognised as a convenient manner of providing long-term contraception. The presence of a device within the uterus causes the release of leukocytes and prostaglandins by the endometrium or uterine lining. These substances are hostile to both sperm and eggs and are understood to prevent fertilisation and any subsequent attachment of the fertilised egg to the endometrium. The use of copper in an IUD increases the spermicidal effect.

[0003] An IUD that has been widely accepted is presently marketed by N.V. Organon under the name Multiload<sup>TM</sup>. Such a device is depicted in US 3952734 and comprises an elongated stem carrying at one end two resilient, cantilevered arms, extending sideways on either side of the stem. A copper wire is wound about the stem. For insertion into the uterine cavity the stem is contained within a tube shaped sheath by means of which the device may be inserted through the cervix. The sheath narrowly encloses the stem and the shape and flexibility of the arms are chosen such that they can collapse around the sheath during insertion. The sheath may then be pulled back and the arms unfold to retain the IUD within the uterus. For the purpose of retrieval, a thread is attached to the stem at the opposite end from the arms. The thread extends through the cervix and can be pulled for removal of the device. Under normal circumstances the IUD may be effectively used for long periods of up to 5 years without removal.

[0004] More recently, devices have been developed that can include a quantity of a hormone for long term retention and release within the uterus. These devices are generally referred to as intrauterine systems (IUS) and the term will be used hereafter to refer to IUDs having an

incorporated agent. One system is marketed by Schering AG under the name Mirena<sup>TM</sup>. The system comprises a T-shaped polyethylene frame with a steroid reservoir around the stem. The reservoir consists of a cylinder made of a mixture of levonogestrel and silicone. The reservoir is covered by a silicone membrane which controls the release rate to about 20 micrograms per day for a period of 3 to 5 years. Insertion and removal of the system is generally similar to that described above. Such a system is shown in US 4341728. The use of steroids may enhance the contraceptive effect and also contribute to non-contraceptive health benefits of the system. Copper coil type IUDs tend to increase bleeding during a woman's menstrual cycle. Using a hormone based IUS, menstrual bleeding may be reduced or even stop. Local administration of hormones also allows lower dosages to be used compared to other hormonal methods for contraception whose primary mode of action is suppression of ovarian function. Another device that uses a dose of a progestogen to augment the effect of a copper coil is shown in German patent DE 4125575 C. According to the document, the progestogen may be provided in crystalline form in the head of the IUD and its release rate controlled by diffusion through fine pores or a perforation. Alternatively, it may be mixed in a silicone-gelatine material or a rubber based material and applied externally to the IUD.

[0005] To effectively control the pharmacodynamic properties, a system must be able to store a sufficient dose of agent to ensure a sufficient flux over a prolonged period, yet small enough to prevent injury or pain on passing through the cervix. Another difficulty encountered in manufacturing an IUS is the need to produce a structure that is strong enough to endure the forces of insertion, removal and usage without breaking yet again is small enough to prevent injury or pain on passing through the cervix. In particular, the connection between the arms and the stem must be flexible to allow folding of the arms around or within the inserter. On removal the arms must again fold without breaking off, since loss of part of the device within the uterus could lead to complications. One device that attempts to solve these problems is shown in US7080647, in which arms are attached to a slot in a medicated fibre stem. The strength of the device appears to be dependent upon the limited material available for the slot connection. Another device is known from WO96/01092 in which a medicated deposit is used to form the arms of the device and the stem comprises a loop that encircles the arms.

[0006] A further difficulty lies in ensuring correct dosage of the agent. Prior devices use rate controlling membranes surrounding the agent. The need for integrity of the membrane has required complicated moulding procedures for connecting the body of the device to the agent deposit. EP1400258 and WO06/079709 describe solutions for manufacture of IUSs. A number of other IUSs are disclosed in which a quantity of agent is provided e.g. as a coating at an external surface of the device

[0007] Another alternative device is known from US3656483 which discloses a tubular body having perforations that allow for the release of a biologically active material. The material is in the form of a series of pellets that are biased towards the perforations by a spring member. Leaching of the medication takes place at the perforated region and the rate of release is controlled by the passage of the agent through the perforations. As each pellet is dissolved, the remaining pellets are pushed downwards by the spring. In this manner a series of different agents may be released successively. Nevertheless, the release rate of each agent is dependent upon the interrelation between the formulation and the perforations in the tubular body. Any blockages of the perforations would affect the subsequent release of the medication. The strength of the structure is provided by the external tube, which may make device insertion more difficult and painful.

[0008] It would be desirable to be able to manufacture a simple device in which the release rate of the medication or agent could be easily predicted. The rate should also be reliably maintained in practice. Furthermore, the construction of the device should be simple and involve a minimum number of components and yet be both strong and flexible and small enough to allow easy insertion.

#### BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0009] The present invention addresses these problems by providing an intrauterine system for the retention of a biologically active compound within the uterus of a female mammal, preferably a human. The system comprises a deposit of the compound, the deposit comprising a rate controlling structure that controls a rate of release of the compound within the uterus, a frame defining an interior space for receipt of the deposit, the frame having an open structure allowing access to a substantial part of an outer surface of the deposit and having one or more

retention elements for retaining the frame within the uterus. Because of the open structure of the frame the greater part of the surface of the inserted deposit is directly exposed to the environment and hence the rate controlling effect on the steady state release of the compound to the uterus may be primarily determined by the structure of the deposit itself and the environment in which it is placed. This is extremely beneficial from a manufacturing perspective since once the frame is defined, existing drug formulations or controlled release capsules/fibers may be inserted into the frame. As release rates are primarily determined by the deposits themselves, release rates within the frame should be relatively easily predictable.

[0010] The invention may thus also be considered to provide an intrauterine system comprising a frame for receipt of a deposit of a biologically active compound, wherein the frame is an open structure facilitating release of the compound to the uterus. In the following, reference to an open structure allowing access to a substantial part of an outer surface of the deposit is understood to cover an arrangement in which at least 50% of the outer surface of the deposit is exposed. Preferably, more than 60% of the outer surface will be exposed and more preferably more than 70% will be exposed.

[0011] The invention further relates to an intrauterine system for the retention of a biologically active compound within the uterus of a female mammal, comprising a deposit of the compound in the form of a generally rod shaped element, a substantially flexible frame defining an interior space for receipt of the deposit and retention elements provided on the frame for retaining the frame within the uterus, wherein the flexible frame and the rod shaped element interact to form a composite structure having greater mechanical strength, in particular stiffness, than either the frame or the rod shaped element alone. Accordingly, an improved structure may be achieved that ensures adequate strength while still ensuring ease of insertion due to the small cross-section of the frame that may be achieved in this manner.

[0012] Preferably, the frame stem may have a diameter of less than 4.5 mm, yet more preferably less than 4.0 mm, and may even be less than 3.5 mm in diameter. As the skilled person will understand, for use in combination with a tubular inserter, for surrounding the stem, it is of significance that the IUS is able to fit within an inserter having an outer diameter of 5.0 mm. In this manner compliance may be achieved with ISO -7439.2002, which for human recipients requires an insertion tube of not more than 5.0 mm outer diameter.

[0013] According to a preferred embodiment of the invention, the frame comprises an opening for allowing introduction of the deposit into the interior space and a closure member for closing the opening. The opening is preferably located at a forward end of the frame. Once inserted into the interior space, the deposit is thus safely retained against accidental removal from the frame. Alternatively, either the frame or the deposit or both may be sufficiently flexible to allow insertion of the deposit into the frame and its subsequent retention.

[0014] Preferably, the closure member comprises a plug. The plug may be integrally formed with the frame or may be a separate component. Although use of a plug or cap is preferred, the skilled man will understand that alternative closures may be used. In particular, the frame may be formed of two parts that join together around the deposit to contain it. Both parts may be connected to close the opening using mechanical means such as press fitting, form fitting, screw thread or the like. Alternatively, the parts may be glued, welded or otherwise bonded together. In a preferred embodiment, the plug is substantially impermeable and can cover and protect an end of the deposit as will be described below.

[0015] Most preferably, the frame is formed of a substantially inert material. In this context the term "substantially inert material" is intended to refer to a material that is not eroded by exposure to the environment within the uterus and does not itself actively release an agent. Nevertheless, by the nature of intrauterine devices, it is not excluded that the frame can cause release of leukocytes and prostaglandins by the endometrium. In a most preferred embodiment the frame comprises a biologically compatible polymer, in particular polyethylene (PE), ethylene vinyl acetate (EVA) or a combination thereof. Such polymers have been found to exhibit sufficient strength and resilience for such applications. According to a further preferred embodiment, either the frame or the deposit or both may incorporate an indicator such as a radio-opaque material. Barium sulphate is a preferred substance for this purpose.

[0016] In a preferred embodiment of the invention, the one or more retention elements are integrally formed with the frame. The retention elements may take any form that ensures the function of retaining the device within the uterus, including but not limited to an arm or arms, coil structures, anchors, hooks, barbs, fibres and the like. Of importance however is that the retention elements also allow insertion and removal of the device into and from the uterus as appropriate. The frame may preferably comprise an elongate stem in which is located the

-6-

interior space and the retention elements may then be formed as arms, laterally extending from the stem. The interior space may also be formed at least partially within the retention elements or arms as appropriate. Various forms of arm are well known in the art.

[0017] The invention is intended for use with any appropriate deposit. An advantage of the present design is that one form of frame may be manufactured and used as a basis for different deposits carrying different compounds according to the desired treatment. A preferred form of deposit comprises a polymer matrix in which the active agent or compound is dissolved or otherwise dispersed. Preferably the matrix is loaded with a progestogen selected from the group consisting of norgestrel acetate (NOMAc), natural progesterone, levonogestrel, etonogestrel, dydrogesterone, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, chlormadinone acetate, cyproterone acetate, gestonorone caproate, demegestone, promegestone, nesterone, trimegestone, norethisterone (norethindrone), norethisterone acetate, lynestrenol, ethinodiol acetate, norethinodrel, norgestrel, norgestimate, dienogest, gestodene, drospirenone, and any other suitable steroidal compound with progestogenic activity. Most preferably the matrix is loaded with etonogestrel within the range of 10-70% wt etonogestrel, but more preferably 30-65 wt% and yet most preferably 40-65 wt%. The core matrix may comprise an EVA polymer, preferably an EVA material with >10% vinyl acetate (VA), more preferably >15% VA%.

[0018] According to a further preferred embodiment the rate controlling structure comprises a membrane surrounding the matrix. The membrane preferably also comprises EVA, in particular EVA with a VA percentage of lower than 40%, preferably lower than 33% and most preferably lower than 28%. Such a construction is believed to be most advantageous in ensuring a controlled release of the compound at a steady rate over a prolonged period. Since the membrane forms part of the deposit rather than the frame, each may be optimised independently of the other.

[0019] According to a further aspect of the invention, the deposit is substantially form stable and is not eroded during use. Due to the fact that the deposit is not eroded, there is little danger that it could exit from the open structure of the frame during prolonged retention in the uterus. In particular, the frame may be provided with large openings. Another attribute of a

form stable deposit is that the mechanical integrity of the IUS remains intact due to interaction of the frame and deposit.

[0020] According to a still further aspect of the invention, the deposit may be manufactured in the form of a rod shaped element having a circumferential surface and two end surfaces. Preferred dimensions for the rod are 1.5-3.0 mm diameter and 20- 45 mm in length for a single rod although under some circumstances diameters as low as 1.0 mm may provide sufficient release. In general, the dimensions may be largely dictated by standards bodies such as according to the above-mentioned ISO -7439.2002, which limits the overall length of an IUD to 36 mm. It will also be understood that different dimensions may be applicable e.g. if the deposit were to be located within an arm of an IUD device. Such deposits have been found convenient to manufacture by extrusion processes and may be subsequently cut into desired lengths for use. In particular, a deposit may be formed by a co-extrusion process to form a rod shaped polymer matrix surrounded by a release rate determining membrane. On cutting the extruded rod into lengths, the exposed ends are not covered by the membrane. In this case, it is desirable that the frame covers the two end surfaces to prevent or reduce release of compound from these regions in particular, the initial burst on commencing use. In this case in particular, it is the membrane around the circumferential outer surface of the deposit that is exposed by the open structure of the frame. To maximise the dosage retained in the deposit and/or to increase the strength of the system, the rod may extend substantially the whole length of the IUD.

[0021] The present invention also relates to a method of forming an intrauterine system, the method comprising forming a frame having an interior space and an open structure, providing a deposit of a biologically active compound, the deposit having an outer surface provided with a rate controlling structure and inserting the deposit into the interior space such that a substantial part of the outer surface is exposed through the open structure. In particular, the provision of a deposit of a biologically active compound may involve providing the compound in an existing galenical form for insertion into the frame.

[0022] Preferably, the method further comprises applying a closure to an opening in the frame to prevent removal of the deposit from the interior space. The application of the closure may comprise bonding the closure to the frame to prevent removal thereof and may take place

in an automated procedure e.g. by gluing, welding or hot stamping. As indicated above, in a preferred embodiment, the opening and its closure is located at a forward end of the frame.

[0023] In a further preferred embodiment the method comprises forming the deposit by co-extrusion of a polymer matrix containing the compound and a rate controlling membrane.

[0024] According to yet another aspect of the invention the method may comprise forming the frame by injection moulding. The frame and its closure may be formed in a single moulding operation or alternatively may be formed as two distinct components e.g. using different materials.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0025] The features and advantages of the invention will be further appreciated upon reference to the following drawings, in which:

[0026] FIG. 1 is a perspective view of a first embodiment of the invention;

[0027] FIG. 2 is a sectional view of the IUD of FIG. 1 along line 2-2;

[0028] FIG. 3 is a perspective view of a second embodiment of the invention;

[0029] FIG. 4 is a perspective view of a third embodiment of the invention prior to assembly;

[0030] FIG. 5 is a perspective view of the embodiment of FIG. 4 after insertion of a deposit;

[0031] FIG. 6 is a perspective view of a fourth embodiment of the invention;

[0032] FIG. 7 is a perspective view of a fifth embodiment of the invention during insertion of a deposit,

[0033] FIG. 8 is a perspective view of a sixth embodiment of the invention; and

[0034] FIG. 9 is a perspective view of an inserter and IUD assembly according to the present invention.

#### DESCRIPTION OF ILLUSTRATIVE EMBODIMENTS

[0035] Referring to FIG. 1, there is shown an intrauterine system 1 according to a first embodiment of the invention. The IUD 1 has a body 2 comprising a stem 4 with a pair of laterally extending arms 6 connected at its upper end 8. At a lower end 10 of the stem 4, there

is provided an eye 12 to which is connected a nylon thread 14. The stem 4 is formed by a frame 16 having openings 18 to an interior space 20. Within the interior space 20 is located a rod shaped deposit 22.

[0036] FIG. 2 shows a cross-sectional view through the IUD 1 taken along line 2-2. FIG. 2 shows more clearly the frame 16 of the stem 4 and the deposit 22 received within the interior space 20. FIG. 2 also shows the deposit 22 to comprise a core 24 and an outer membrane 26. Core 24 is formed of a matrix consisting of EVA copolymer with a vinyl acetate percentage of 28%, to which a quantity of biologically active compound has been added. In the present embodiment, the core 24 is loaded with etonogestrel at 54 wt% with respect to other core materials. The skilled person will be aware that other medications or biologically active compounds may be incorporated and that other loadings may be considered. Additionally, the core 24 comprises 12 wt% of BaSO<sub>4</sub> as a radio opaque indicator. The membrane 26 has a thickness of around 40 microns and consists of EVA copolymer with a vinyl acetate percentage of 15%. The skilled person will be aware that other membrane dimensions and compositions may be used, as determined by the desired release rate of the active compound from the core 24. The deposit 22 has an overall length of 30 mm and a diameter of around 2.3 mm. The stem 4 has an overall length of about 36 mm and external diameter of about 3.2 mm.

[0037] Manufacture of the IUD 1 takes place by injection moulding of the body 2 in a single piece including stem 4 and arms 6. To this end, the body 2 comprises a PE/EVA mixture including barium sulphate in a 44/36/20 wt % mixture. The presence of barium sulphate improves x-ray visibility of the finished product. The thread 14 is then attached to eye 12 by a simple hitch. After forming the body 2, the rod shaped deposit 22 is inserted into the frame 16 by passing it through one of the openings 18 and sliding it towards the upper end 8. The deposit 22 is sufficiently flexible to allow it to bend slightly into an S- shape such that the other end of the deposit 22 can be inserted into the lower end 10 of the stem 4. The frame 16 is also flexible and assists insertion of the deposit 22. The deposit 22 is now effectively retained within the frame 16 and cannot exit without being manipulated by a user. The IUD is then ready for use and can be conventionally inserted into the uterus of a user by a medical practitioner using an otherwise conventional inserter.

[0038] FIG. 3 depicts a second embodiment of an IUD 100 according to the invention in which like reference numerals preceded by a 1 will be used to represent the same features as in the system of FIGS 1 and 2. According to FIG. 3, IUD 100 comprises a body 102 having a stem 104. The stem 104 is formed by a helical coil 116 having openings 118 and an interior space 120. The coil 116 is preferably made of metal but could also be a moulded plastic component. Arms 106 are integrally formed with an upper end 108 of the stem 104 in which the coil 116 is embedded by a moulding procedure. A lower end 110 of the stem 104 is also formed as a moulding and provided with an eye 112 to which is connected thread 114. A deposit 122 is retained in the interior space 120. The deposit 122 may be generally identical to that of FIGS 1 and 2. Insertion of the deposit 122 into interior space 120 takes place by deformation of the coil 116. Although the thread 114 is depicted as attaching to the lower end 110, it may also be desirable to pass it through the stem 104 to attach at the upper end 108. In this manner, tension on the thread 114 to extract the IUD 100 will not cause stretching of the coil 116.

[0039] FIGS. 4 and 5 depict a third embodiment of an IUD 200 according to the invention in which like reference numerals preceded by a 2 will be used to represent the same features as in the system of FIGS 1 and 2. According to FIG. 4, the IUD 200 comprises a body 202 having a stem 204 formed in two frame halves 205, 205' having snap elements 209. Eyes 212, 212' are formed at lower ends 210, 210' of frame halves 205, 205'. An upper end 208 of the stem 204 carries a pair of arms 206.

[0040] The body 202 is formed in an injection moulding procedure having living hinges 207, 207' between the frame halves 205, 205' and the upper end 208. After insertion of a deposit 222, the frame halves 205, 205' are snapped together to form the stem 204 as shown in FIG. 5. The deposit 222 is now retained in interior space 220. Deposit 222 may be generally identical to that of FIGS 1 and 2. Thread 214 is then passed through eyes 212, 212' further restraining the frame halves 205, 205' from opening.

[0041] A fourth embodiment of an IUD 300 according to the invention is disclosed according to FIG. 6 in which like reference numerals preceded by a 3 are used to represent the same features as in the system of FIGS 1 and 2.

[0042] IUD 300 is generally similar to the embodiment of FIG 1 and comprises a body 302 comprising a stem 304 with a pair of laterally extending arms 306 connected at its upper end 308. At a lower end 310 of the stem 304, there is provided an eye 312 to which is connected a nylon thread 314. The stem 304 is formed as a frame 316 having openings 318 to an interior space 320. Within the interior space 320 is located a rod shaped deposit 322. Unlike the embodiment of FIG. 1, IUD 300 also includes a cap 330 covering an opening 332 formed through the upper end 308. The cap 330 has a smooth outer surface that blends into the upper end 308. The cap 330 allows insertion of the deposit 322 during manufacture of the IUD 300. After insertion the opening 332 is closed by the cap 330 which is fixed in place by a welding procedure. Alternatively or additionally, the cap 330 may be glued to the body 302 using an appropriate adhesive or may be hot stamped thereto, or any other appropriate technique.

[0043] FIG. 7 depicts a fifth embodiment of an IUD 400 according to the invention in which like reference numerals preceded by a 4 are used to represent the same features as in the system of FIGS 1 and 2.

[0044] Referring to FIG. 7, the IUD 400 has a body 402 comprising a stem 404 with a pair of laterally extending arms 406 connected at its upper end 408. As in previous embodiments, stem 404 is formed as a generally open frame 416. A lower part of the stem 404 is however formed as two flexible legs 405, 405' having mating lower ends 410, 410'. Eyes 412, 412' are formed in the lower ends 405, 405'.

[0045] The body 402 is formed in an injection moulding procedure and the legs 405, 405' are sufficiently flexible that they can be spread apart for insertion of a deposit 422. After insertion, the legs 405, 405' return to their original positions. A thread 414 is then passed through eyes 412, 412' to restrain the legs 405, 405' from opening so that the deposit 422 is retained in interior space 420. Legs 405, 405' may also be provided with snap connectors (not shown) at their lower ends 410, 410'.

[0046] FIG. 8 depicts a sixth embodiment of an IUD 500 according to the invention in which like reference numerals preceded by a 5 are used to represent the same features as in the system of FIGS 1 and 2.

[0047] Referring to FIG. 8, the IUD 500 comprises a pair of flexible arms 506, 506 joined together connected at their lower ends 510. Each arm 506, 506 carries at its upper end 508 an open frame 516, integrally formed therewith. An eye 512 is formed at lower end 505 to receive a thread 514. As can be seen, one arm 506 is longer than the other 506' and both are sufficiently flexible that they can be folded together for insertion of the IUD into an insertion tube, whereby the frames 516 substantially align with one another within the tube. Each frame 516 comprises an interior space 520 in which a deposit 522 is retained as in previous embodiments.

[0048] FIG. 9 shows an inserter 600 for introduction of any of the IUDs 1, 100, 200, 300, 400 and 500. The inserter 600 comprises a thin-walled hollow tube 602 having an outer diameter of 3.9 mm and an inner diameter of approximately 3.3 mm. A slideable ruler element 604 is mounted on the tube 602 to assist a medical practitioner in correct positioning of the device. IUD 1 is initially in a retracted position within the inserter with only the arms 6 exposed at a first end 606 of the inserter 600. The thread 14 extends from a second end 608 of the inserter 600, where it can be held by the practitioner. Insertion of the IUD takes place in an otherwise conventional manner and will not be further described here in detail. The IUDs of the present invention may also be used with other inserter arrangements in which the IUD is provided at the end of a wand or holder, rather than within a tubular element. Furthermore, although the arms 6 of the IUD are shown folded around an outside of the inserter tube in the embodiment of FIG. 9, it will be understood that they may also be folded together within the inserter instead.

[0049] The invention has thus been described by reference to certain embodiments discussed above. It will be recognized that these embodiments are susceptible to various modifications and alternative forms well known to those of skill in the art without departing from the spirit and scope of the invention. In particular, although all embodiments have been shown with laterally extending, curved arms, other shapes are possible including but not limited to straight, branched and curled arms. Other forms of retention elements may alternatively or additionally be used to maintain the system within the uterus. Accordingly, although specific embodiments have been described, these are examples only and are not limiting upon the scope of the invention.

## WHAT IS CLAIMED IS:

1. An intrauterine system for the retention of a biologically active compound within the uterus of a female mammal, the system comprising:
  - a deposit of the compound, the deposit comprising a rate controlling structure that controls a rate of release of the compound within the uterus;
  - a frame defining an interior space for receipt of the deposit, the frame having an open structure allowing access to a substantial part of an outer surface of the deposit; and
  - one or more retention elements for retaining the frame within the uterus.
2. The system according to claim 1, wherein the frame is generally flexible and interacts with the deposit to form a mechanical structure having a stiffness greater than that of either the deposit or the frame alone.
3. The system according to claim 1 or claim 2, wherein the deposit is in the form of a rod shaped element having a circumferential surface and two end surfaces.
4. An intrauterine system for the retention of a biologically active compound within the uterus of a female mammal, the system comprising:
  - a deposit of the compound, comprising a generally rod shaped element;
  - a substantially flexible frame defining an interior space for receipt of the deposit, wherein the flexible frame and the rod shaped element interact to form a composite structure having greater stiffness than either the rod shaped element or the frame alone; and
  - one or more retention elements provided on the frame for retaining the frame within the uterus.

5. The system according to any preceding claim, wherein the frame comprises an opening for allowing introduction of the deposit into the interior space and a closure member for closing the opening.
6. The system according to any preceding claim, wherein the closure member comprises a substantially impermeable plug.
7. The system according to any preceding claim, wherein the closure member is located at a forward end of the frame and a retrieval element is located at a rearward end of the frame.
8. The system according to any preceding claim, wherein the frame is formed of a substantially inert material, preferably a biologically compatible polymer.
9. The system according to any preceding claim, wherein the retention elements are integrally formed with the frame.
10. The system according to any preceding claim, wherein the deposit comprises a polymer matrix core.
11. The system according to claim 10, wherein the polymer matrix core comprises an EVA polymer comprising more than 10% vinyl acetate and the deposit has a diameter of from 1.0 mm to 3.0 mm, preferably from 1.5 mm to 3.00 mm and a length from 20 mm to 45 mm, preferably about 30 mm.
12. The system according to any preceding claim, wherein the deposit comprises a rate controlling structure comprising a membrane surrounding the deposit, preferably comprising

an EVA polymer having less than 40%, more preferably less than 33% and most preferably less than 28% vinyl acetate.

13. The system according to any preceding claim, wherein the deposit is substantially form stable and is not eroded during use.

14. The system according to any preceding claim, wherein the deposit comprises a progestogenic steroidal compound selected from the group consisting of nomegestrol acetate (NOMAc), natural progesterone, levonogestrel, etonogestrel, dydrogesterone, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, chlormadinone acetate, cyproterone acetate, gestonorone caproate, demegestone, promegestone, nesterone, trimegestone, norethisterone (norethindrone), norethisterone acetate, lynestrenol, ethinodiol acetate, norethinodrel, norgestrel, norgestimate, gestodene, dienogest and drospirenone.

15. The system according to any preceding claim, wherein the frame has an open structure allowing access to at least 50% , preferably at least 60% and more preferably at least 70% of a surface of the deposit.

16. The system according to any preceding claim, wherein the deposit comprises two end surfaces and the frame covers the two end surfaces to prevent release of compound therefrom.

17. The system according to any preceding claim, wherein the frame comprises an elongate stem in which is located the interior space and the retention elements comprise arms, laterally extending from the stem.

18. The system according to any preceding claim, further comprising an inserter comprising a hollow tube into which the frame may be received.

19. The system according to claim 18, wherein the inserter has an outer diameter of less than 4.0 mm.
20. A method of forming an intrauterine system comprising:  
forming a frame having an interior space and an open structure;  
providing a deposit of a biologically active compound the deposit having an outer surface provided with a rate controlling structure; and  
inserting the deposit into the interior space such that a substantial part of the outer surface is exposed through the open structure.
21. The method according to claim 20, further comprising closing an opening in the frame to prevent removal of the deposit from the interior space.
22. The method according to claim 20 or 21 further comprising bonding a closure to the frame to prevent removal of the deposit.
23. The method according to any of claims 20 to 22, wherein the frame is formed by injection moulding.
24. The method according to any of claims 20 to 23 further comprising forming the deposit by co-extrusion of a polymer matrix core containing the compound and a rate controlling membrane.

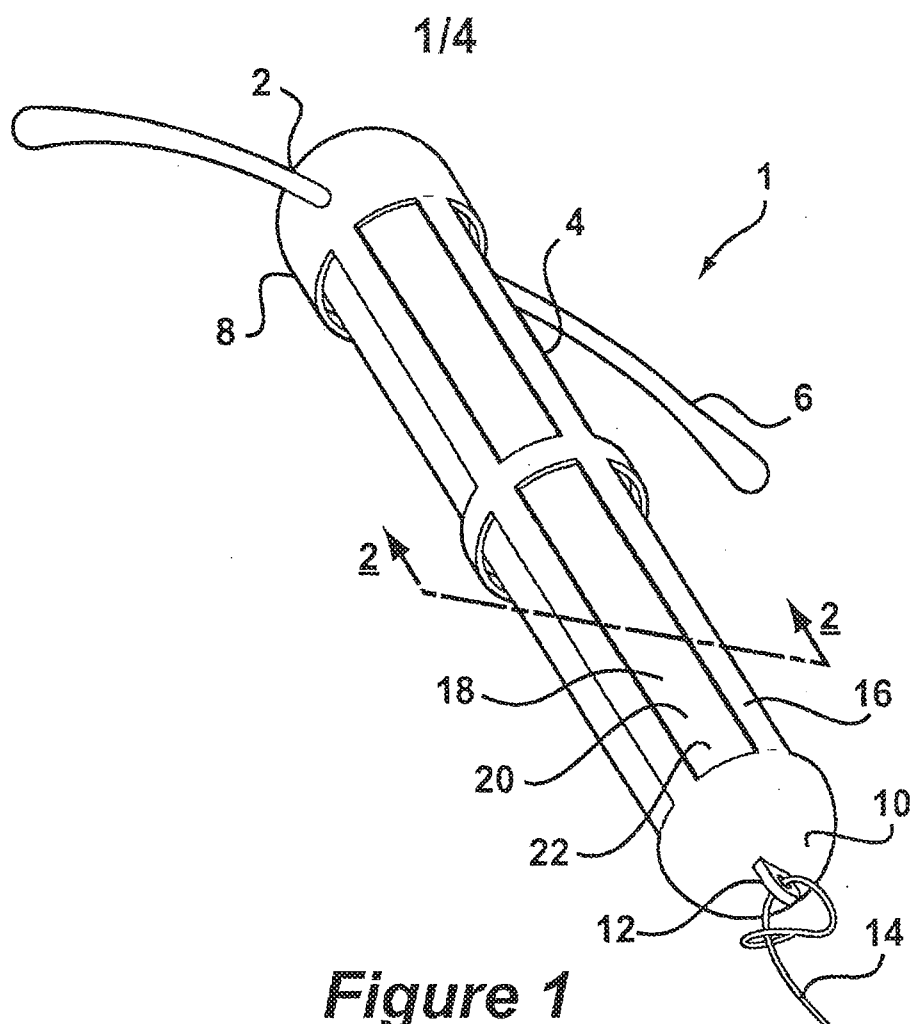


Figure 1

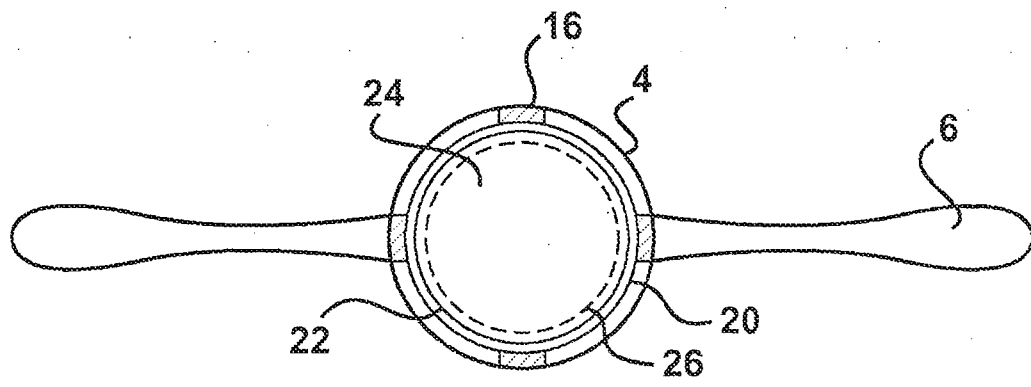


Figure 2

2/4

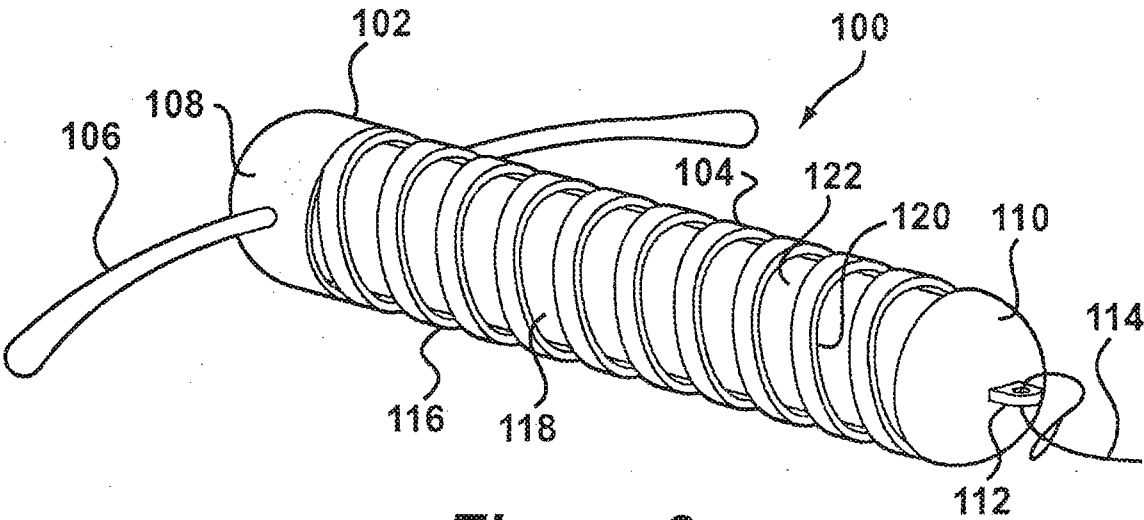


Figure 3

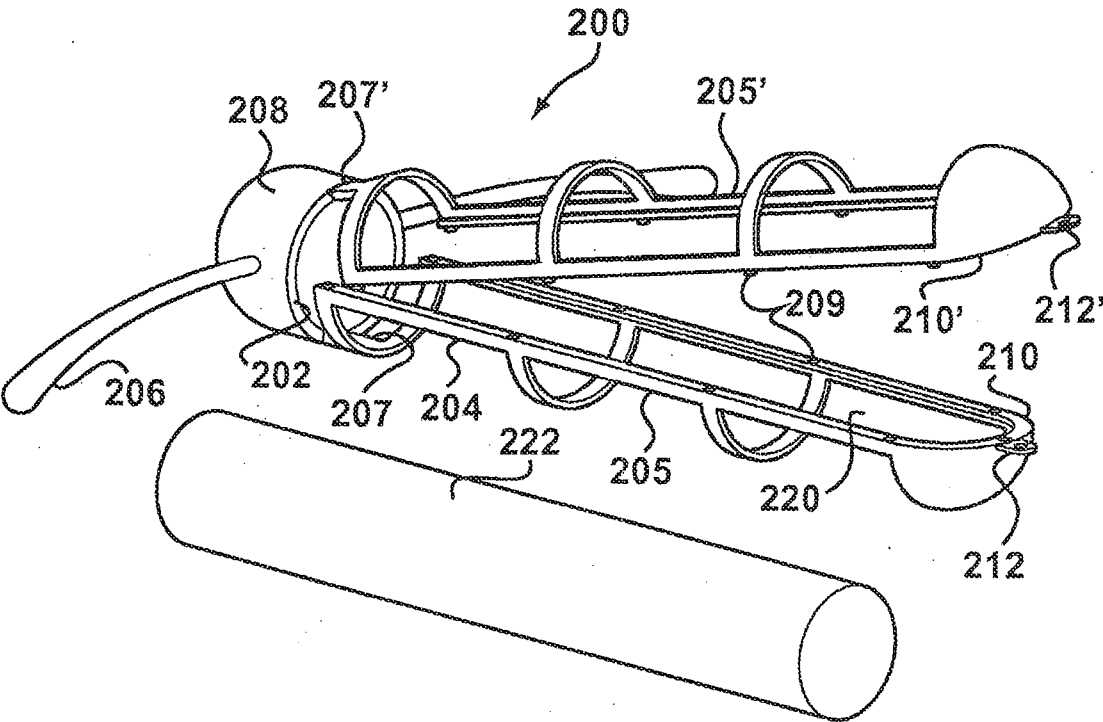


Figure 4

3/4

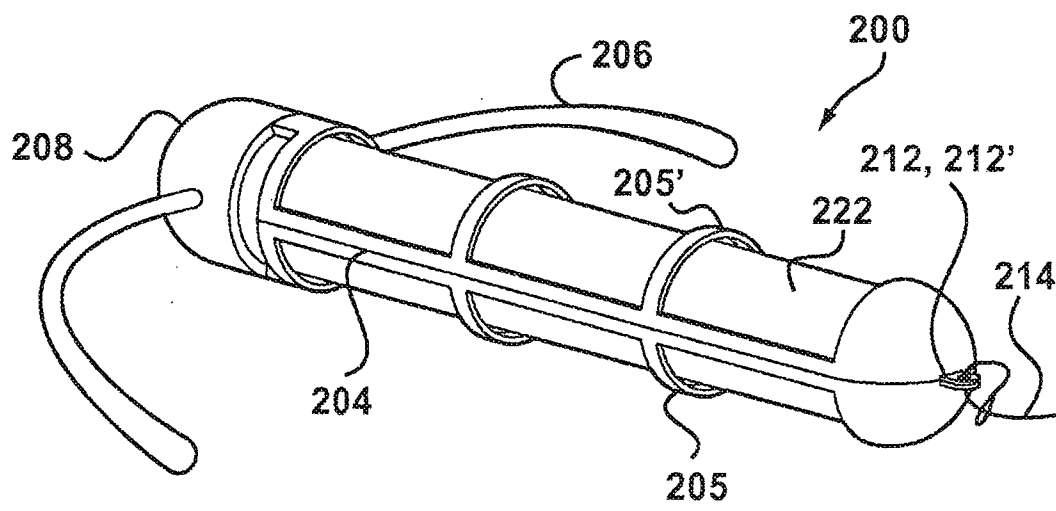


Figure 5

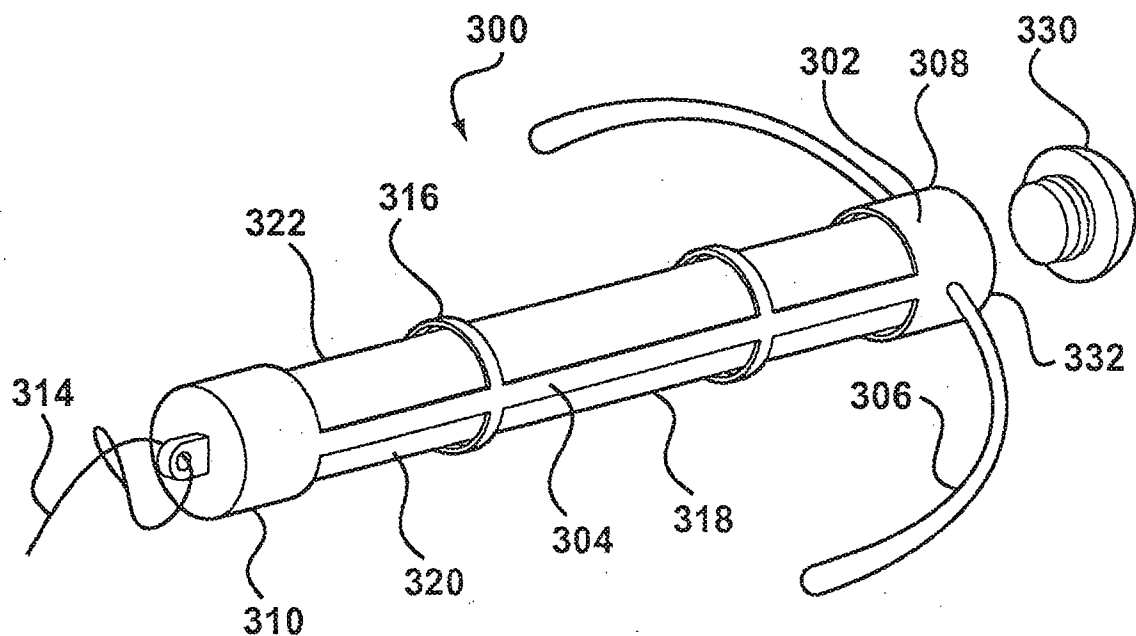


Figure 6

4/4

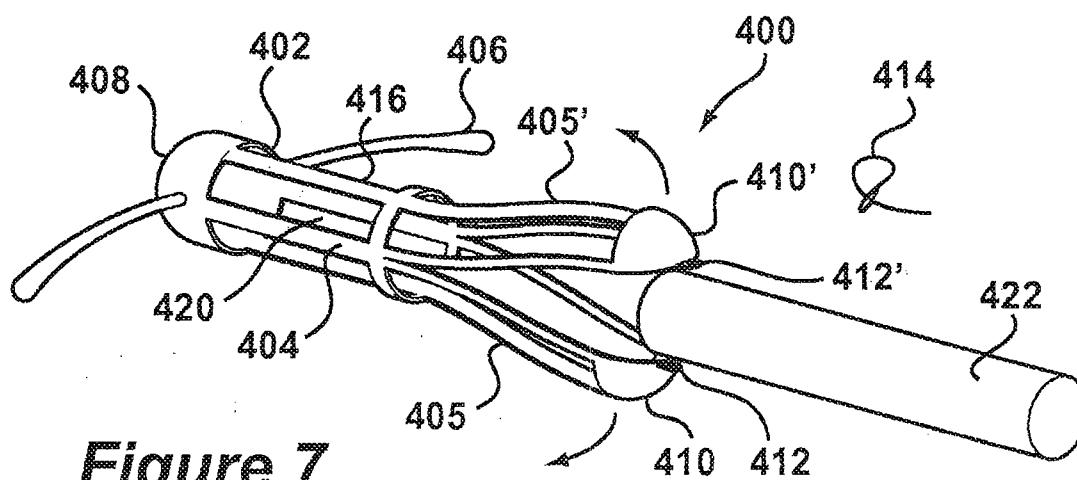


**Figure 7**

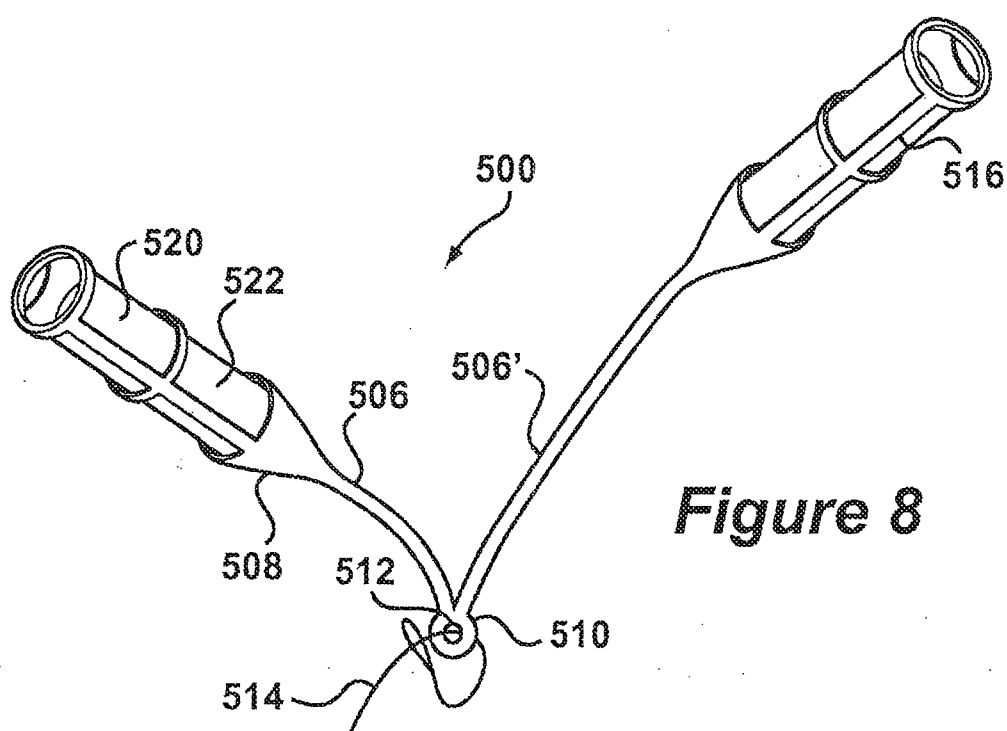


**Figure 8**

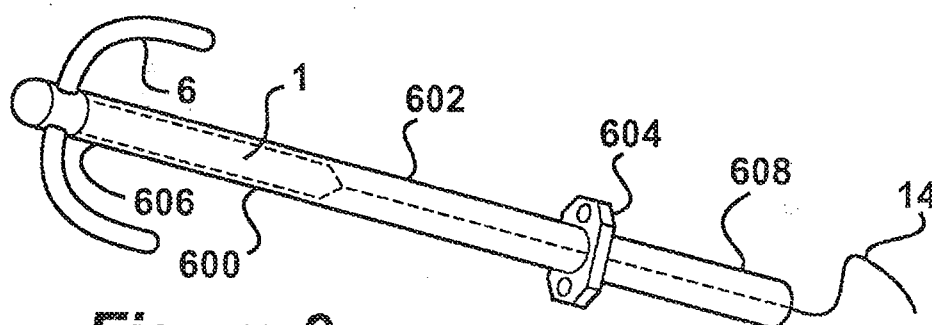


**Figure 9**

## DEPÓSITO INTRAUTERINO

### ANTECEDENTE DE LA INVENCION

#### 5 1. Campo de la Invención

[0001] La invención se relaciona de manera general con sistemas intrauterinos y en particular con dispositivos que son capaces de retener y liberar un compuesto biológicamente activo dentro del útero. La invención se relaciona adicionalmente  
10 con un método para la fabricación de un sistema intrauterino que tiene un compuesto biológicamente activo depositado allí.

#### 2. Descripción de la Técnica Relacionada

15 [0002] El uso de dispositivos intrauterinos (IUD) ha sido bastante reconocido como forma conveniente de proporcionar anticoncepción a largo plazo. La presencia de un dispositivo dentro del útero origina la liberación de leucocitos y prostaglandinas mediante el recubrimiento del endometrio o útero. Estas sustancias son hostiles tanto a los espermatozoides como a los óvulos y se entienden que evitan la fertilización y  
20 la posterior unión del óvulo fertilizado al endometrio. El uso de cobre en un dispositivo DIU incrementa el efecto espermicida.

[0003] El DIU se ha aceptado ampliamente y se comercializa actualmente por N.V. Organon bajo el nombre Multiload™. Tal dispositivo se describe en la Patente  
25 Estadounidense 3952734 y comprende un vástago alargado que lleva en un extremo dos brazos elásticos, en voladizo, que se extienden hacia los lados en cualquier costado del vástago. Un alambre de cobre se enrolla alrededor del

vástago. Para inserción en la cavidad uterina el vástago está contenido dentro de un tubo con forma de vaina por medio de la cual se puede insertar el dispositivo a través del cuello uterino. La vaina incluye en forma angosta el vástago, y la forma y la flexibilidad de los brazos se seleccionan de tal manera que ellos puedan colapsar alrededor de la vaina durante la inserción. La vaina se puede empujar y los brazos desplegar para retener el DIU dentro del útero. Para propósitos de recuperación, se adhiere una rosca al vástago en el extremo opuesto de los brazos. La rosca se extiende a través del cuello uterino y se puede halar para la remoción del dispositivo. Bajo circunstancias normales el DIU se puede utilizar efectivamente durante largos periodos de hasta 5 años sin remoción.

[0004] Más recientemente, se han desarrollado dispositivos que pueden incluir una cantidad de una hormona para retención a largo y liberación dentro del útero. Estos dispositivos se denominan generalmente como sistema intrauterino (SIU) y el término se utilizará en adelante para referirse al DIU que tiene un agente incorporado. Un sistema se comercializa por Schering AG bajo el nombre Mirena™. El sistema comprende una estructura de polietileno con forma de T con un reservorio de esteroides alrededor del vástago. El reservorio consiste de un cilindro hecho de una mezcla de levonogestrel y silicona. El reservorio se cubre mediante una membrana de silicona que controla la velocidad de liberación aproximadamente 20 microgramos por día durante un periodo de 3 a 5 años. La Inserción y remoción del sistema es generalmente similar a aquella descrita anteriormente. Tal sistema se muestra en la Patente Estadounidense 4341728. El uso de esteroides pueden mejorar el efecto anticonceptivo y también contribuye a beneficios saludables no -anticonceptivo del sistema. El DIU del tipo bobina de cobre tiende a incrementar la hemorragia durante el ciclo menstrual de la mujer. Utilizando una hormona basada en SIU, el sangrado menstrual se puede reducir o

aún se puede detener. La administración local de las hormonas también permite dosificaciones más bajas para ser utilizadas comparadas con otros métodos hormonales para anticoncepción cuyo modo de acción principal es la supresión de la función ovárica. Otro dispositivo que utiliza una dosis de un progestógeno para aumentar el efecto de la bobina de cobre se muestra en la patente Alemana DE 4125575 C. De acuerdo con el documento, se puede proporcionar progestógeno en forma cristalina en la cabeza DIU y su velocidad de liberación se puede controlar mediante difusión a través de poros finos o una perforación. Alternativamente, se puede mezclar en un material de silicona-gelatina o un material basado en caucho y se aplica externamente al DIU.

[0005] Para controlar efectivamente las propiedades farmacodinamias, un sistema debe ser capaz de almacenar una dosis de agente suficiente para asegurar un flujo suficiente durante un periodo prolongado, suficientemente pequeño para evitar la lesión o dolor al pasar a través del cuello uterino. Otra dificultad encontrada en la fabricación del SIU sería necesidad de producir una estructura que sea suficientemente fuerte para soportar las fuerzas de inserción, remoción y uso sin ruptura del nuevo aún es suficientemente pequeño para evitar lesión o dolor al pasar a través del cuello uterino. En particular, la conexión entre los brazos y el vástago debe ser flexible para permitir el plegado de los brazos alrededor o dentro del insertador. Una remoción de los brazos deben de nuevo doblarse sin romperse, debido a la pérdida de parte del dispositivo dentro del útero lo que conduciría a complicaciones. Un dispositivo que intenta resolver estos problemas se muestra en la Patente Estadounidense 7080647, en la que los brazos se adhieren a una ranura en un vástago de fibra medicada. La resistencia del dispositivo parece ser dependiente del material limitado disponible para la conexión de la ranura. Se conoce otro dispositivo de la WO96/01092 en la que se

utiliza un depósito medicado para formar los brazos del dispositivo y el vástago comprende un bucle que encierra los brazos.

[0006] Una dificultad adicional se basa en asegurar la dosificación correcta del agente. Los dispositivos anteriores utilizan membranas que rodean el agente para controlan la velocidad. La necesidad de integridad de la membrana ha requerido procedimiento de moldeo complicados para conectar el cuerpo del dispositivo con el depósito de agente. La EP1400258 y WO06/079709 describe soluciones para fabricación de SIU. Se describe un número de otros SIU en la que se proporciona una cantidad de agente por ejemplo como un recubrimiento en la superficie externa del dispositivo.

[0007] Otro dispositivo alternativo se conoce de la Patente Estadounidense 3656483 que describe un cuerpo tubular que tiene perforaciones que permiten la liberación de un material biológicamente activo. El material está en la forma de una serie de glóbulos que se inclinan hacia las perforaciones mediante un miembro de resorte. La lixiviación del medicamento tiene lugar en la región perforada y la velocidad de liberación se controla por el paso del agente a través de las perforaciones. Cuando se disuelve cada glóbulo, los glóbulos restantes son empujados hacia abajo por el resorte. De esta manera se puede liberar sucesivamente una serie de diferentes agentes. No obstante, la velocidad de liberación de cada agente es dependiente de la interrelación entre la formulación y perforación en el cuerpo tubular. Cualquier bloqueo de las perforaciones afectaría la posterior liberación del medicamento. Se proporciona resistencia de la estructura mediante el tubo externo, que puede hacer la inserción del dispositivo más difícil y doloroso.

[0008] Sería deseable ser capaz de fabricar un dispositivo simple en el que la velocidad de liberación de la medicación o agente se pueda predecir fácilmente. La velocidad también debe ser mantenida confiablemente en la práctica. Adicionalmente, la construcción del dispositivo debe ser simple e involucrar un número mínimo de componentes y ser aún fuerte y flexible y suficientemente pequeño para permitir la fácil inserción.

#### BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] La presente Invención está dirigida a estos problemas al proporcionar un sistema intrauterino para la retención de un compuesto biológicamente activo dentro del útero de un mamífero femenino, preferiblemente humano. El sistema comprende un depósito del compuesto, el depósito comprende una estructura que controla la velocidad de liberación del compuesto dentro del útero, una estructura que define un espacio interior para recibir el depósito, la estructura tiene una estructura abierta que permite el acceso a una parte sustancial de una superficie externa del depósito y que tiene uno o más elementos de retención para retener la estructura dentro del útero. Debido a la estructura abierta de la estructura la mayor parte de la superficie del depósito insertado se expone directamente al ambiente y por lo tanto el efecto de controlar la velocidad en la liberación de régimen permanente del compuesto al útero se puede determinar principalmente por la estructura delo depósito en sí misma y el ambiente en que se coloca. Esto es extremadamente benéfico desde la perspectiva de la fabricación debido a que una vez definida la estructura, existen formulaciones de fármaco o cápsulas/fibras de liberación controlada que se pueden insertar en la estructura. Cuando las velocidades de liberación se determinan principalmente por los depósitos en sí

5 mismos, las velocidades de liberación dentro de la estructura se pueden predecir relativamente fáciles.

[0010] También se puede considerar que la invención proporciona así un sistema intrauterino que comprende una estructura para recibir un depósito de un compuesto biológicamente activo, en donde la estructura es una estructura abierta que facilita la liberación del compuesto al útero. En lo siguiente, la referencia a una estructura abierta que permite acceso a una parte sustancial de una superficie externa del depósito se entiende que cubre una disposición en la que se expone por lo menos el 50% de la superficie externa del depósito. Preferiblemente, más del 60% de la superficie externa estará expuesta y más preferiblemente más del 70% estará expuesta.

[0011] La Invención se relaciona adicionalmente con un sistema intrauterino para la retención de un compuesto biológicamente activo dentro del útero de un mamífero hembra, que comprende un depósito del compuesto en la forma de un elemento generalmente con forma de barra, una estructura sustancialmente flexible que define un espacio interior para recibir los elementos de retención y depósitos suministrados en la estructura para retener la estructura dentro del útero, en donde la estructura flexible y el elemento con forma de barra interactúan para formar una estructura compuesta que tiene mayor resistencia mecánica, en particular rigidez, que solo la estructura o elemento con forma de barra. De acuerdo con lo anterior, se puede lograr una estructura mejorada que asegure la resistencia adecuada aunque asegurando aún la facilidad de inserción debido a la pequeña inserción transversal de la estructura que se puede lograr de esta manera.

[0012] Preferiblemente, el vástago de la estructura puede tener un diámetro de menos de 4.5 mm, aún más preferiblemente menos de 4.0 mm, y puede aún ser menor de 3.5 mm de diámetro. Como lo entenderá el experto, para uso en combinación con un insertador tubular, para rodear el vástago, es de significancia que el SIU se una capaz de ajustarse dentro del insertador que tiene un diámetro externo de 5.0 mm. De esta manera se puede lograr la conformidad con la ISO - 7439.2002, que para receptores humanos requiere un tubo de inserción de no más de 5.0 mm de diámetro externo.

[0013] De acuerdo con una realización preferida de la invención, la estructura comprende una abertura para permitir la introducción del depósito dentro del espacio interior y un miembro de cierre para cerrar la abertura. La abertura se ubica preferiblemente en un extremo delantero de la estructura. Una vez insertado en el espacio interior, el depósito se retiene así en forma segura contra la remoción accidental de la estructura. Alternativamente, ya sea la estructura o el depósito o ambos pueden ser suficientemente flexibles para permitir la inserción del depósito dentro de la estructura y su posterior retención.

[0014] Preferiblemente, el miembro de cierre comprende un tapón. El tapón se puede formar integralmente con la estructura o puede ser un componente separado. Aunque se prefiere el uso de un tapón o capas, el experto entenderá que se pueden utilizar cierres alternos. En particular, se puede formar la estructura de dos partes que se unen alrededor del depósito para contenerlo. Ambas partes se pueden conectar para cerrar la abertura utilizando medios mecánicos tal como ajuste por presión, ajuste por forma, ajuste por tornillo roscado o similar. Alternativamente, las partes se pueden pegar, soldar o unir de otra forma. En una

realización preferida, el tapón es sustancialmente impermeable y puede cubrir y proteger un extremo el depósito como se describirá adelante.

[0015] Más preferiblemente, la estructura se forma de un material sustancialmente inerte. En este contexto el término "material sustancialmente inerte" está destinado a referirse a un material que no se erosiona por la exposición al ambiente dentro del útero y no libera dentro en si mismo activamente un agente. No obstante, por la naturaleza de los dispositivos intrauterinos, no se excluye que la estructura pueda provocar la liberación de leucocitos y prostaglandinas al endometrio. En una realización más preferida la estructura comprende un polímero biológicamente compatible, En particular polietileno (PE), vinil acetato etileno (EVA) o una combinación de los mismos. Se ha encontrado que tales polímeros presentan elasticidad y resistencia suficiente para tales aplicaciones. De acuerdo con una realización preferida adicional, la estructura o el depósito o ambos pueden incorporar un indicador tal como un material radiopaco. El sulfato de bario es una sustancia preferida para este propósito.

[0016] En una realización preferida de la Invención, uno o más elementos de retención se forman integralmente con la estructura. Los elementos de retención pueden tomar cualquier forma que asegure la función de retención del dispositivo dentro del útero, que incluye pero no se limita a un brazo o brazos, estructuras de bobina, anclas, ganchos, púas, fibras y similares. Sin embargo es de importancia que los elementos de retención también permitan la inserción y remoción del dispositivo dentro y desde el útero según sea apropiado. La estructura puede comprender preferiblemente un vástago alargado en el que se ubica el espacio interior y los elementos de retención se pueden formar luego como brazos, extendiéndose lateralmente desde el vástago. El espacio interior también se

puede formar por lo menos parcialmente desde dentro de los brazos o elementos de retención según sea apropiado. Se conocen bien en la técnica varias formas de brazos.

- 5 [0017] La invención está destinada para uso con cualquier depósito apropiado. Una ventaja del actual diseño es que se puede fabricar una forma de estructura y utilizar como una base para diferentes propósitos que llevan diferentes compuestos de acuerdo con el tratamiento deseado. Una forma preferida de depósito comprende una matriz de polímero en la que el agente activo o
- 10 compuesto se disuelve o se dispersa de otra forma. Preferiblemente la matriz se carga con un progestógeno seleccionado del grupo que consiste de acetato de nomegestrol (NOMAc), progesterona natural, levonogestrel, etonogestrel, didrogesterona, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, caproato de
- 15 gestonorona, demegestona, promegestona, nesterona, trimegestona, noretisterona (noretindrona), acetato de noretisterona, linestrenol, acetato de etinodiol, noretinodrel, norgestrel, norgestimato, dienogest, gestoden, drospirenona, y cualquier otro compuesto esteroide o adecuado con actividad progestogenica. Más preferiblemente la matriz se carga con etonogestrel dentro
- 20 del rango de 10-70% en peso de etonogestrel, pero más preferiblemente 30-65 % en peso y aún más preferiblemente 40-65% en peso. La matriz de núcleo puede comprender un polímero EVA, preferiblemente un material EVA con >10% vinil acetato (VA), más preferiblemente >15% VA%.

- 25 [0018] De acuerdo con una realización más preferida la estructura que controla la velocidad comprende una membrana que rodea la matriz. La membrana también comprende preferiblemente EVA, En particular EVA con un porcentaje VA de

menos del 40%, preferiblemente menos del 33% y más preferiblemente menos del 28%. Tal una construcción se considera que es más ventajosa en asegurar una liberación controlada del compuesto a una velocidad constante durante un periodo prolongado. Debido a que la membrana forma parte del depósito a diferencia de la estructura, cada una se puede optimizar independientemente de la otra.

[0019] De acuerdo con un aspecto adicional de la Invención, el depósito tiene sustancialmente forma estable y no se erosiona durante el uso. Debido al hecho de que el depósito no se erosiona, hay poco peligro que este pueda salir de la estructura abierta de la estructura durante la retención prolongada en el útero. En particular, la estructura puede estar provista con aberturas grandes. Otro atributo de un depósito de forma estable es que la integridad mecánica del SIU permanece intacta debido a la interacción de la estructura y el depósito.

[0020] De acuerdo con todavía un aspecto adicional de la invención, el depósito se puede fabricar en la forma de un elemento que tiene forma de barra que tiene una superficie circunferencial y dos superficies de extremo. Las dimensiones preferidas para la barra son 1.5-3.0 mm de diámetro y 20- 45 mm de longitud para una barra sencilla aunque bajo algunas circunstancias el diámetro puede ser tan bajo como 1.0 mm que puede proporcionar suficiente liberación. En general, las dimensiones pueden ser dictadas en mayor parte por los cuerpos estándar tal como de acuerdo con la ISO -7439.2002 mencionada anteriormente, que limita el largo general del un DIU a 36 mm. También se entenderá que se pueden aplicar diferentes dimensiones por ejemplo si el depósito se ubica dentro de un brazo de un dispositivo DIU. Se ha encontrado que tales dispositivos son convenientes para fabricar mediante procesos de extrusión y se pueden cortar posteriormente en longitudes deseadas para uso. En particular, se puede formar un depósito

mediante un proceso de coextrusión para formar una matriz de polímero con forma de barra rodeado por una membrana que determina la velocidad de liberación. Al cortar la barra extruida en porciones, los extremos opuestos no se cubren por la membrana. En este caso, es deseable que la estructura cubra las dos superficies de extremo para evitar o reducir la liberación de un compuesto a partir de estas regiones en particular, la ráfaga inicial al comenzar el uso. En este caso particular, es la membrana alrededor de la superficie externa circunferencial del depósito que está expuesta por la estructura abierta de la estructura. Para maximizar la dosificación retenida en el depósito y/o para incrementar la resistencia del sistema, la barra se puede extender sustancialmente la longitud completa del DIU.

[0021] La presente Invención se relaciona con un método para formar un sistema intrauterino, el método comprende formar una estructura que tiene un espacio interior y una estructura abierta, que proporciona un depósito de un compuesto biológicamente activo, el depósito tiene una superficie externa suministrada con un estructura que controla la velocidad en insertar el depósito dentro del espacio interior de tal manera que una parte sustancial de la superficie externa está expuesta a través de la estructura abierta. En particular, la provisión de un depósito de un compuesto biológicamente activo puede involucra suministrar el compuesto en una forma galénica existente para la inserción dentro de la estructura.

[0022] Preferiblemente, el método comprende adicionalmente aplicar un cierre a una abertura en la estructura para evitar la remoción del depósito del espacio interior. La aplicación del cierre puede comprender pegar el cierre en la estructura para evitar su remoción y puede tener lugar en un procedimiento automatizado por ejemplo mediante pegado, soldado o estampado en caliente. Como se indicó

anteriormente, en una realización preferida, la abertura y su cierre se ubica en un extremo delantero de la estructura.

[0023] En una realización preferida el método comprende formar el depósito por coextrusión de una matriz de polímero que contiene el compuesto y una membrana que controla la velocidad.

[0024] De acuerdo con aún otro aspecto de la invención el método puede comprender formar la estructura por moldeo por inyección. La estructura y su cierre se pueden formar en una única operación de moldeo o se puede formar alternativamente como dos componentes distintos por ejemplo utilizando diferentes materiales.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0025] Las características y ventajas de la invención se apreciarán adicionalmente luego de la referencia a los siguientes dibujos, en los que:

[0026] FIG. 1 es una vista en perspectiva una primera realización de la invención;

[0027] FIG. 2 es una vista en sección del DIU de la FIG. 1 a lo largo de la línea 2-2;

[0028] FIG. 3 es una vista en perspectiva de una segunda realización de la invención;

[0029] FIG. 4 es una vista en perspectiva de una tercera realización de la Invención antes de ensamble;

[0030] FIG. 5 es una vista en perspectiva de la realización de la FIG. 4 después de la inserción de un depósito;

[0031] FIG. 6 es una vista en perspectiva de una cuarta realización de la invención;

[0032] FIG. 7 es una vista en perspectiva de una quinta realización de la Invención durante la inserción de un depósito,

[0033] FIG. 8 es una vista en perspectiva de una sexta realización de la invención; y

[0034] FIG. 9 es una vista en perspectiva de un insertador y ensamble DIU de acuerdo con la presente invención.

## DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

[0035] Con referencia a la FIG. 1, se muestra un sistema intrauterino 1 de acuerdo con una primer realización de la invención. El DIU 1 tiene un cuerpo 2 que comprende un vástago 4 con un par de brazos que se extienden lateralmente 6 conectados en su extremo superior 8. En el extremo inferior 10 del vástago 4, se proporciona un ojal 12 al que se conecta una rosca de nylon 14. El vástago 4 se forma por una estructura 16 que tiene aberturas 18 a un espacio interior 20. Dentro del espacio interior 20 se ubica un depósito con forma de barra 22.

[0036] La FIG. 2 muestra una vista se sección transversal a través del DIU 1 tomada a lo largo de la línea 2-2. La FIG. 2 muestra más claramente la estructura 16 del vástago 4 y el depósito 22 recibido dentro del espacio interior 20. La FIG. 2

5 también muestra el depósito 22 que comprende un núcleo 24 y una membrana externa 26. El núcleo 24 se forma de una matriz que consiste de copolímero EVA con un porcentaje de vinil acetato del 28%, al que se ha agregado una cantidad de compuesto biológicamente activo. En La presente realización, el núcleo 24 se carga con etonogestrel a 54% en peso con respecto a otros materiales de núcleo.

10 El experto se dará cuenta de que otras modificaciones o los compuestos biológicamente activos se pueden incorporar y que se pueden considerar otras cargas. Adicionalmente, el núcleo 24 comprende un 12% en peso de  $\text{BaSO}_4$  como un indicador radiopaco. La membrana 26 tiene un espesor de aproximadamente 40 micras y consiste de copolímero de EVA con un porcentaje de vinil acetato del

15 15%. El experto se dará cuenta de que se pueden utilizar otras dimensiones de membrana y otras composiciones, como se determina mediante la velocidad de liberación deseada del compuesto activo desde el núcleo 24. El depósito 22 puede tener una longitud general del 30 mm y un diámetro de aproximadamente 2.3 mm.

El vástago 4 tiene una longitud general del aproximadamente 36 mm y diámetro

20 externo de aproximadamente 3.2 mm.

[0037] La fabricación del DIU 1 tiene lugar por moldeo por inyección del cuerpo 2 en una única pieza que incluye el vástago 4 y brazos 6. Para este fin, el cuerpo 2 comprende una mezcla de PE/EVA que incluye sulfato de bario en una mezcla de

25 44/36/20% en peso. La presencia del sulfato de bario mejora la visibilidad por rayos X del producto terminado. Luego se adhiere la rosca 14 al ojal 12 mediante un enganche simple. Después de formar el cuerpo 2, el depósito con forma de

barra 22 se inserta en la estructura 16 al pasarla a través de una de las aberturas 18 y deslizarla hacia el extremo superior 8. El depósito 22 es suficientemente flexible para permitir que se doble ligeramente en una forma de S de tal manera que el otro extremo del depósito 22 se pueda insertar en el extremo inferior 10 del vástago 4. La estructura 16 también es flexible y ayuda en la inserción del depósito 22. El depósito 22 está retenido ahora efectivamente dentro de la estructura 16 y no puede salir sin ser manipulado por un usuario. El DIU está listo luego para uso y se puede insertar convencionalmente en el útero de un usuario por un médico utilizando un insertador convencional.

10

[0038] La FIG. 3 describe una segunda realización del DIU 100 de acuerdo con la Invención en la que similares numerales de referencia precedidos por 1 se utilizarán para representar las mismas características como en el sistema de la FIGS 1 y 2. De acuerdo con la FIG. 3, el DIU 100 comprende un cuerpo 102 que tiene un vástago 104. El vástago 104 se forma por una bobina helicoidal 116 que tiene aberturas 118 y un espacio interior 120. La bobina 116 se hace preferiblemente de un metal pero también puede ser un componente de plástico moldeado. Los brazos 106 se forman integralmente con un extremo superior 108 del vástago 104 en la que la bobina 116 está embebida por un procedimiento de moldeo. Un extremo inferior 110 del vástago 104 también se forma como una moldura y está provista por un ojal 112 al que se conecta una rosca 114. Un depósito 122 se retiene en el espacio interior 120. El depósito 122 puede ser generalmente idéntico a aquel de las FIGS 1 y 2. La Inserción del depósito 122 en el espacio interior 120 tiene lugar por la deformación de la bobina 116. Aunque la rosca 114 se describe como unión al extremo inferior 110, también pueden ser deseables pasarla a través el vástago 104 para unir en un extremo superior 108.

20

25

De esta forma, la tensión sobre la rosca 114 para extraer el DIU 100 no originará estiramiento de la bobina 116.

[0039] Las FIGS. 4 y 5 describen una tercera realización del DIU 200 de acuerdo con la Invención en la que similares numerales de referencia precedidos por un 2 se utilizarán para representar las mismas características como en el sistema de la FIGS 1 y 2. De acuerdo con FIG. 4, el DIU 200 comprende un cuerpo 202 que tiene un vástago 204 formado en dos mitades de estructura 205, 205' que tiene elementos de ajuste por presión 209. Los ojales 212, 212' se forman en los extremos superiores 210, 210' de las mitades de estructura 205, 205'. Un extremo superior 208 del vástago 204 lleva un par de brazos 206.

[0040] El cuerpo 202 se forma un procedimiento de moldeo por inyección que tiene articulaciones vivas 207, 207' entre las mitades de estructura 205, 205' y el extremo superior 208. Después de la inserción de un depósito 222, las mitades de estructura 205, 205' se ajustan por presión para formar el vástago 204 como se muestra en la FIG. 5. Ahora el depósito 222 se retiene en el espacio interior 220. El depósito 222 puede ser generalmente idéntico a aquel de las FIGS 1 y 2. La rosca 214 que pasa luego a través de los ojales 212, 212' restringiendo adicionalmente las mitades de estructura 205, 205' de la abertura.

[0041] Una cuarta realización del DIU 300 de acuerdo con la Invención se describe de acuerdo con la FIG. 6 en la que similares numerales de referencia precedidos por una 3 se utiliza para representar las mismas características como en el sistema de la FIGS 1 y 2.

[0042] El DIU 300 es generalmente similar a la realización de la FIG 1 y comprende un cuerpo 302 que comprende un vástago 304 con un par de de

brazos que se extienden lateralmente 306 conectados en su extremo superior 308.

En un extremo inferior 310 del vástago 304, se proporciona un ojal 312 al que se conecta una rosca de nylon 314. El vástago 304 se forma como una estructura 316 que tiene aberturas 318 a un espacio interior 320. Dentro del espacio interior

5 320 se ubica un depósito con forma de barra 322. A diferencia de la realización de la FIG. 1, El DIU 300 también incluye una tapa 330 que cubre una abertura 332 formada a través del extremo superior 308. La tapa 330 tiene una superficie externa lisa que se mezcla en el extremo superior 308. La tapa 330 permite la inserción del depósito 322 durante La fabricación del DIU 300. Después de la  
10 inserción la abertura 332 se cierra por la tapa 330 que se fija en el lugar mediante un procedimiento de soldadura. Alternativamente o adicionalmente, la tapa 330 se puede pegar al cuerpo 302 utilizando un adhesivo apropiado o sellado por calor a la misma, o cualquier otra técnica apropiada.

15 [0043] La FIG. 7 describe la quinta realización del DIU 400 de acuerdo con la Invención en la que similares numerales de referencia precedidos por una 4 se utiliza para representar las mismas características como en el sistema de las FIGS 1 y 2.

20 [0044] Con referencia a la FIG. 7, el DIU 400 tiene un cuerpo 402 que comprende un vástago 404 con un par de de brazos que se extienden lateralmente 406 conectados en su extremo superior 408. Como en realizaciones anteriores, el vástago 404 se forma como una estructura generalmente abierta 416. Una parte inferior del vástago 404 se forma sin embargo como dos patas flexibles 405, 405'  
25 que tienen extremos interiores coincidentes 410, 410'. Los ojales 412, 412' se forman en los extremos inferiores 405, 405'.

[0045] El cuerpo 402 se forma en un procedimiento de moldeo por inyección y las patas 405, 405' son suficientemente flexible ya que ellas se pueden separar para la inserción de un depósito 422. Después de inserción, las patas 405, 405' regresan a sus posiciones originales. Luego se pasa una rosca 414 a través de los ocales 412, 412' para restringir que se abran las patas 405, 405' de tal manera que el depósito 422 se retiene en el espacio interior 420. Las patas 405, 405' también se pueden proporcionar con conectores de ajuste por presión (no mostrados) en sus extremos más bajos 410, 410'.

[0046] La FIG. 8 describe una sexta realización del DIU 500 de acuerdo con la Invención en la que similares numerales de referencia precedidos por un 5 se utiliza para representar las mismas características como en el sistema de las FIGS 1 y 2.

[0047] Con referencia a la FIG. 8, el DIU 500 comprende a par de brazos flexibles 506, 506 unidos y conectados en sus extremos inferiores 510. Cada brazo 506', 506 lleva en su extremo superior 508 una estructura abierta 516, formada integralmente allí. Se forma un ojal 512 en el extremo inferior 505 para recibir una la rosca 514. Como se puede ver, un brazo 506 es más largo que el otro 506' y ambos son suficientemente flexibles ya que ellos se pueden doblar para la inserción del DIU dentro de un tubo para inserción, con lo cual las estructuras 516 se alinean sustancialmente con la otra dentro del tubo. Cada estructura 516 comprende un espacio interior 520 en la que se retiene un depósito 522 como en realizaciones anteriores.

[0048] La FIG. 9 muestra un insertador 600 para la introducción de cualquiera del DIU 1, 100, 200, 300, 400 y 500. El insertador 600 comprende un tubo de agujero

de pared delgada 602 que tiene un diámetro externo de 3.9 mm y un diámetro interno de aproximadamente 3.3 mm. Se monta un elemento de regla deslizante 604 en el tubo 602 para ayudar al médico en el posicionamiento correcto del dispositivo. El DIU 1 está inicialmente en una posición retraída dentro del insertador solo con los brazos 6 expuestos en un primer extremo 606 del insertador 600. La rosca 14 se extiende desde un segundo extremo 608 del insertador 600, en donde este puede ser sostenido por el médico. La inserción del DIU tiene lugar de otra forma en una manera convencional y no se describirá adicionalmente en detalle. El DIU de la presente Invención también se puede utilizar con otras disposiciones de insertador en la que se proporciona el DIU en el extremo de una barrita o soporte, a diferencia, de dentro un elemento tubular. Adicionalmente, aunque los brazos 6 del DIU se muestran doblados alrededor del exterior del tubo insertador en la realización de la FIG. 9, se entenderá que ellos también se pueden doblar dentro del insertador.

[0049] La Invención se ha descrito con referencia a ciertas realizaciones discutidas anteriormente. Se reconocerán que estas realizaciones son susceptibles a varias modificaciones y formas alternas bien conocidas por aquellos expertos en la técnica sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. En particular, aunque todas las realizaciones se han mostrado con brazos curvos que se extienden lateralmente, son posibles otras formas que incluyen pero no se limitan a brazos curvos y ramificados, rectos. Otras formas de elementos de retención son alternativamente o adicionalmente ser utilizados para mantener el sistema dentro del útero. De acuerdo con lo anterior, aunque se han descrito realizaciones específicas, estos solo son ejemplos y no limitan el alcance de la invención.

## REIVINDICACIONES

### LO QUE SE REIVINDICA ES:

5

1. Un sistema intrauterino para la retención de un compuesto biológicamente activo dentro del útero de un mamífero hembra , el sistema comprende: un depósito del compuesto, el depósito comprende una estructura que controla la velocidad que controla una velocidad de liberación del compuesto dentro del útero; una estructura que define un espacio interior para recibir el depósito, la estructura tiene una estructura abierta que permite el acceso a una parte sustancial de una superficie externa del depósito; y uno o más elementos de retención para retener la estructura dentro del útero.

10

15 2. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la estructura es generalmente flexible y interactúa con el depósito para formar una estructura mecánica que tiene una rigidez mayor que aquella del depósito o la estructura solos.

20 3. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el depósito está en la forma de un elemento de barra que tiene que tiene un espacio circunferencialmente y dos extremos de superficie.

25 4. Un sistema intrauterino para la retención de un compuesto biológicamente activo dentro del útero de un mamífero hembra , el sistema comprende: un depósito del compuesto, que comprende un elemento generalmente con forma de barra; una estructura sustancialmente flexible que define un

espacio interior para recibir el depósito, en donde la estructura flexible y del elemento con forma de barra interactúa para formar una estructura compuesta que tiene mayor rigidez que el elemento con forma de barra o la estructura sola; y uno o más elementos de retención suministrados en la estructura para retener la estructura dentro del útero.

5. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la estructura comprende una abertura para permitir la introducción del depósito dentro del espacio interior y un miembro de cierre para cerrar la abertura.

6. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el miembro de cierre comprende un tapón sustancialmente impermeable.

7. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el miembro de cierre se ubica en un extremo delantero de la estructura y un elemento de recuperación se ubica en un extremo trasero de la estructura.

8. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la estructura se forma de un material sustancialmente inerte, preferiblemente un polímero biológicamente compatible.

9. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde los elementos de retención se forman integralmente con la estructura.

10. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el depósito comprende un núcleo de matriz de polímero.

11. El sistema de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el núcleo de matriz de polímero comprende un polímero EVA que comprende más del 10% de vinyl acetato y el depósito tiene un diámetro de 1.0 mm a 3.0 mm, preferiblemente de 1.5 mm a 3.00 mm y una longitud de 20 mm a 45 mm, preferiblemente aproximadamente 30 mm.
12. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el depósito comprende a estructura que controla la velocidad que comprende una membrana que rodea al depósito, preferiblemente que comprende un polímero EVA que tiene menos del 40%, más preferiblemente menos 33% y más preferiblemente menos 28% de vinyl acetato.
13. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el depósito tiene forma sustancialmente estable y no se erosiona durante el uso.
14. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el depósito comprende un compuesto esteroidal progestogenico seleccionado del grupo que consiste de nomegestrol acetato (NOMAc), natural progesterona, levonogestrel, etonogestrel, didrogesterona, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, caproato de gestonorona, demegestona, promegestona, nesterona, trimegestona, noretisterona (noretindrona), acetato de noretisterona, linestrenol, acetato de etinodiol, noretinodrel, norgestrel, norgestimato, gestodene, dienogest y drospirenona.

15. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la estructura tiene una estructura abierta que permite el acceso a por lo menos el 50%, preferiblemente por lo menos 60% y más preferiblemente por lo menos 70% de una superficie del depósito.

16. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el depósito comprende dos extremos de superficie y la estructura cubre los dos extremos de superficie para evitar la liberación de compuesto desde allí.

17. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la estructura comprende un vástago alargado en el que se ubica el espacio interior y los elementos de retención comprenden brazos, que se extienden lateralmente desde el vástago.

18. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende adicionalmente un insertador que comprende un tubo con agujero dentro del cual se puede recibir la estructura.

19. El sistema de acuerdo con la reivindicación 18, en donde El insertador tiene un diámetro externo de menos de 4.0 mm.

20. Un método para formar un sistema intrauterino comprende: formar una estructura que tiene un espacio interior y una estructura abierta; proporcionar un depósito de un compuesto biológicamente activo el depósito tiene una superficie externa suministrada con una estructura que

26

controla la velocidad; e insertar el depósito dentro del espacio interior de tal manera que la parte sustancial de la superficie externa se expone a través de la estructura.

- 5    21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, que comprende adicionalmente cerrar una abertura en la estructura para evitar la remoción del depósito desde el espacio interior.
- 10    22. El método de acuerdo con la reivindicación 20 o 21 que comprende adicionalmente pegar un cierre a la estructura para evitar la remoción del depósito.
23. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde la estructura se forma moldeo por inyección.
- 15    24. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23 que comprende adicionalmente formar el depósito por co-extrusión de un núcleo de matriz de polímero que contiene el compuesto y una membrana que controla la velocidad.

## DEPÓSITO INTRAUTERINO

### RESUMEN

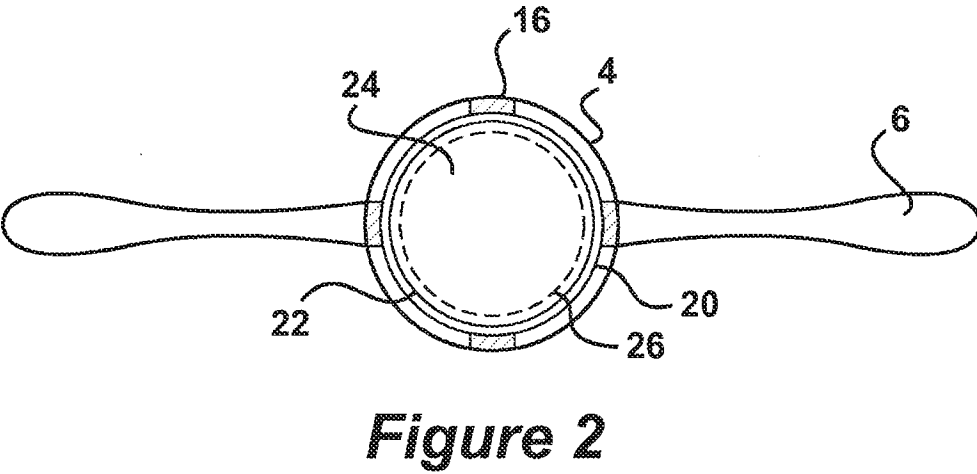
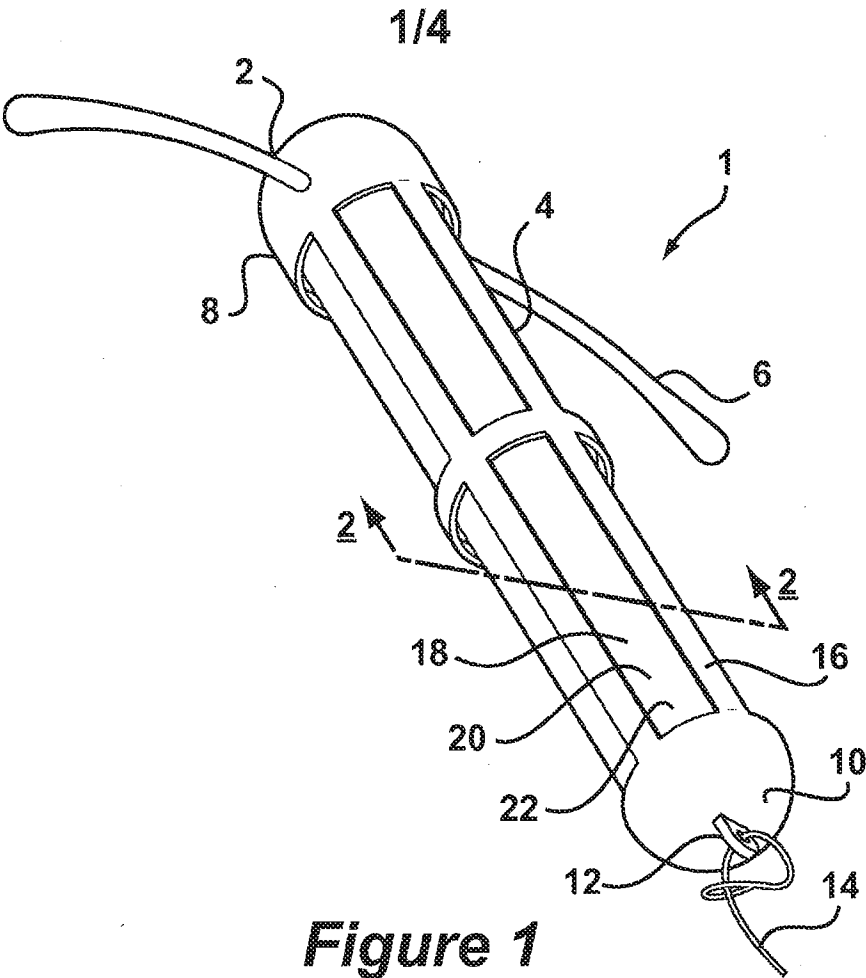
5 Un sistema intrauterino para la retención de un compuesto biológicamente activo dentro del útero de un mamífero hembra se forma mediante una estructura que define un espacio interior para recibir un depósito del compuesto. la estructura tiene una estructura abierta que permite el acceso a una parte sustancial de una superficie externa el depósito y el depósito tiene una estructura que controla la

10 velocidad que controla una velocidad de liberación del compuesto dentro del útero. Los elementos de retención se suministran sobre la estructura para retener la estructura dentro del útero.

15

20

25



2/4

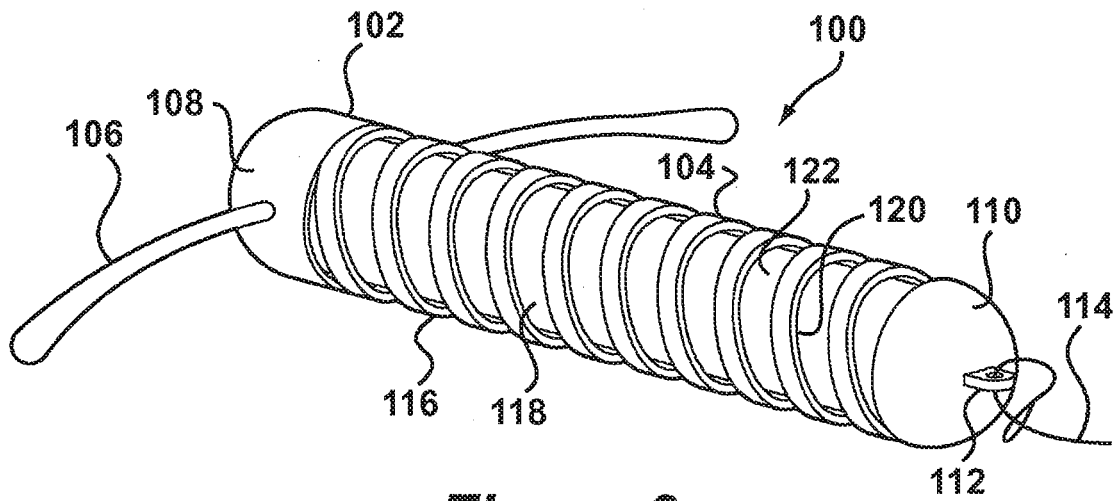


**Figure 3**

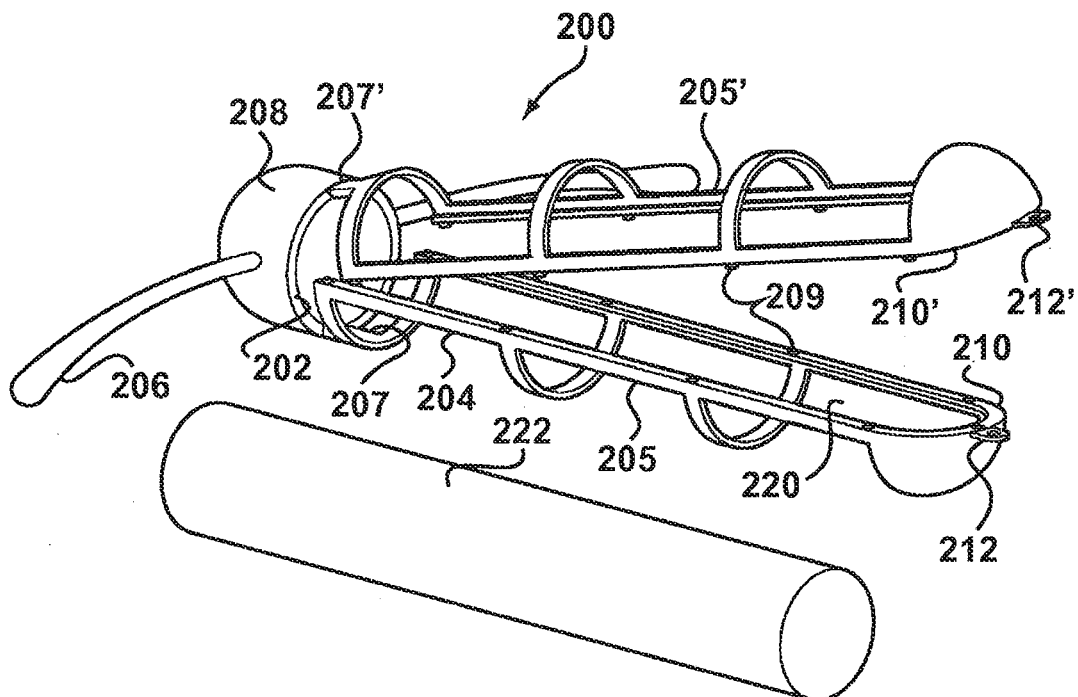


**Figure 4**

3/4

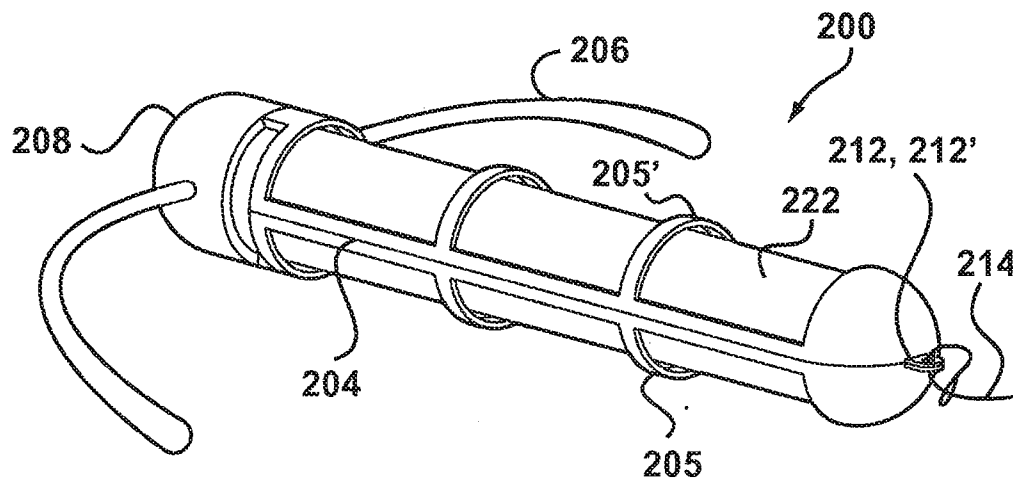


**Figure 5**

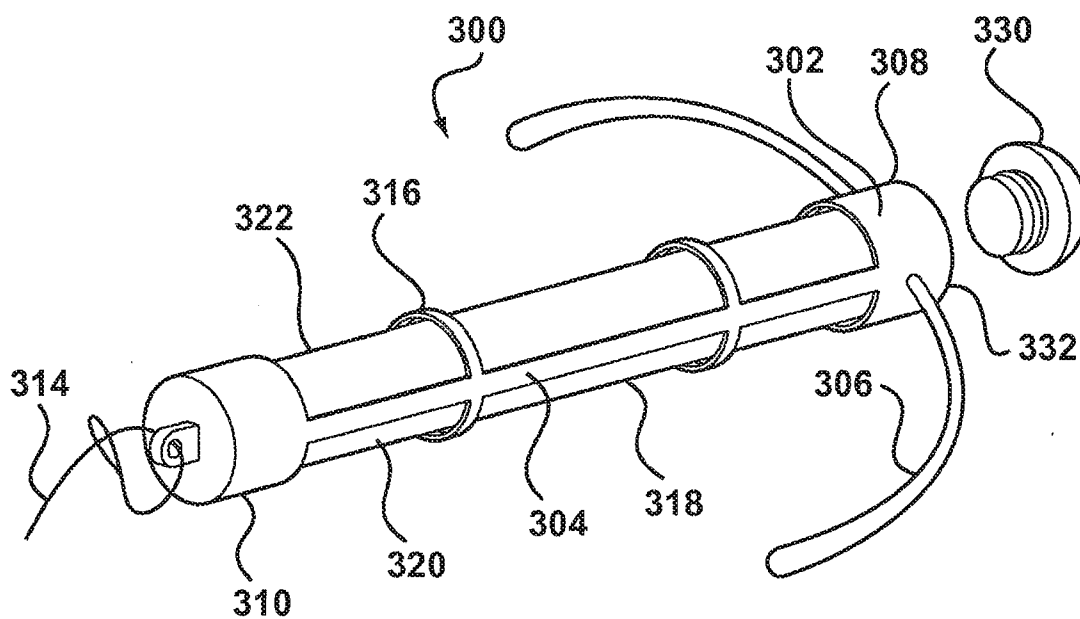


**Figure 6**

4/4

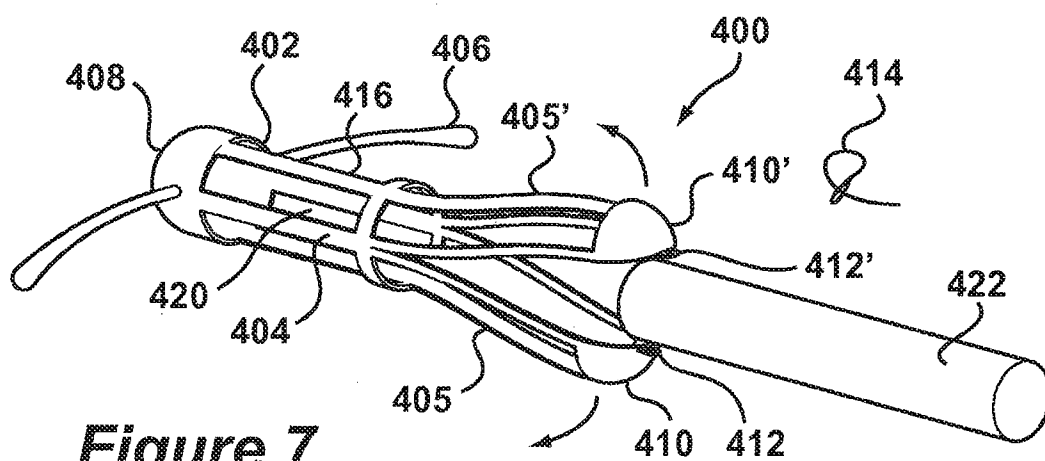


**Figure 7**

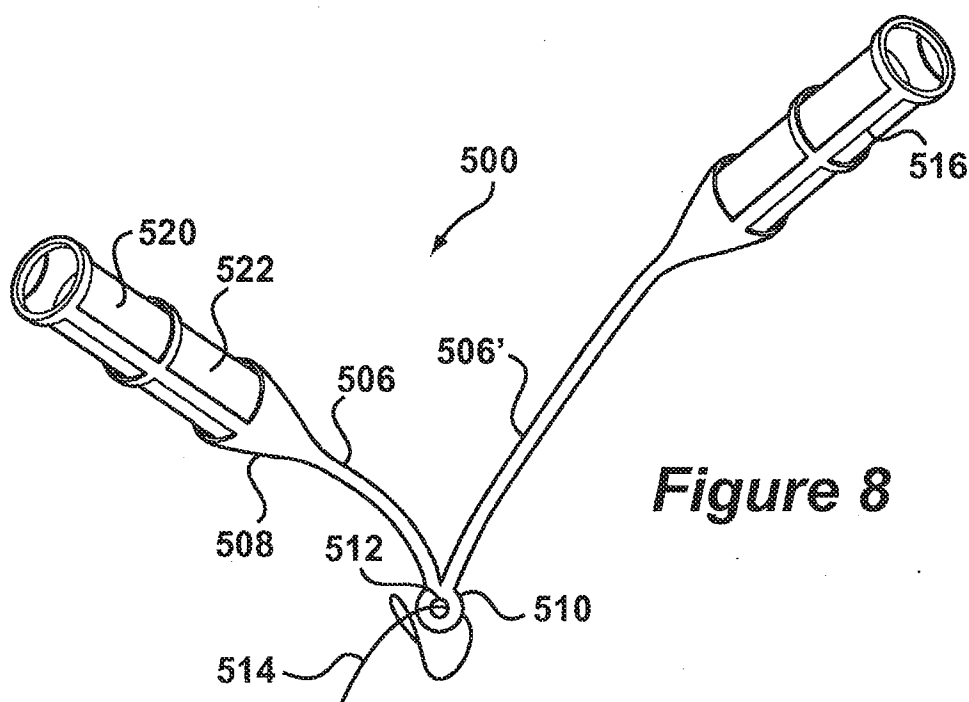


**Figure 8**

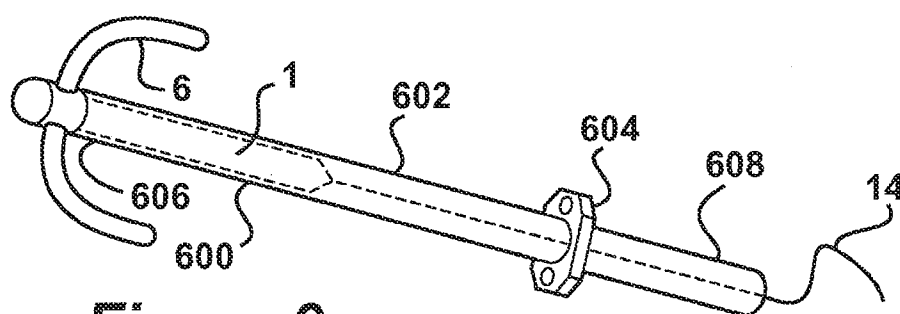


**Figure 9**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/065149

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61F6/14 A61F6/18  
ADD. A61K9/00

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)

A61F A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                       | Relevant to claim No.                      |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| X         | DE 21 01 533 A1 (RUDEL HARRY)<br>16 September 1971 (1971-09-16)<br>the whole document                                                                    | 1-3, 5, 6,<br>8, 14-19                     |
| X         | US 4 102 998 A (GUTNICK MORTON)<br>25 July 1978 (1978-07-25)<br><br>column 2, line 33 - line 46<br>column 8, line 8 - column 14, line 9;<br>figures 9-13 | 1-3, 8, 9,<br>13, 14,<br>17, 18,<br>20, 23 |

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

☒ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 2009

Date of mailing of the international search report

05/06/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Lickel, Andreas

92

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2008/065149

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.:  
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:

see additional sheet

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
  
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an 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 reportcovers 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.:

see additional sheet(s)

- 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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-3,5-19,20-24

An intrauterine system for the retention of a biologically active compound within the uterus of a female mammal, the system comprising a deposit of the compound comprising a rate controlling structure, a frame defining an interior space for receipt of the deposit and having an open structure allowing access to a substantial part of an outer surface of the deposit, and one or more retention elements; as well as a method of forming an intrauterine system.

---

2. claim: 4

An intrauterine system for the retention of a biologically active compound within the uterus of a female mammal, the system comprising a deposit of the compound comprising a generally rod shaped element, a substantially flexible frame defining an interior space for receipt of the deposit wherein the flexible frame and the rod shaped element interact to form a composite structure having greater stiffness than either the rod shaped element or the frame alone, and one or more retention elements provided on the frame.

---

84

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2008/065149

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| DE 2101533                                | A1 | 16-09-1971          | DK 126614 B                | 06-08-1973          |
|                                           |    |                     | GB 1333657 A               | 10-10-1973          |
|                                           |    |                     | US 3656483 A               | 18-04-1972          |
| <hr/>                                     |    |                     |                            |                     |
| US 4102998                                | A  | 25-07-1978          | NONE                       |                     |
| <hr/>                                     |    |                     |                            |                     |

**Figure 1**

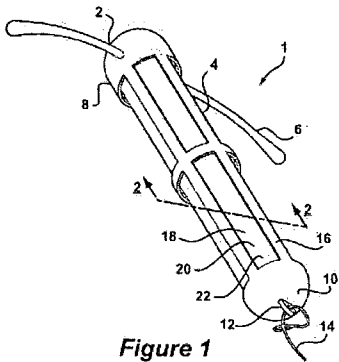


**Figure 1**

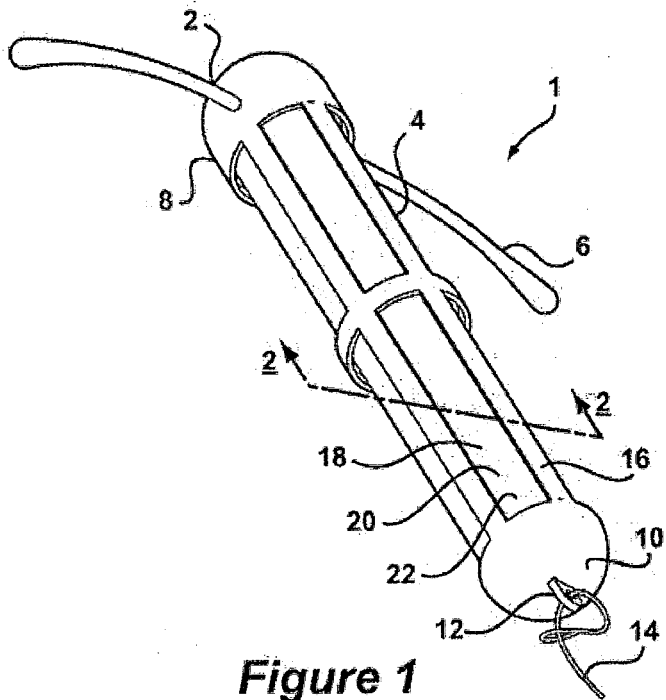


**Figure 1**

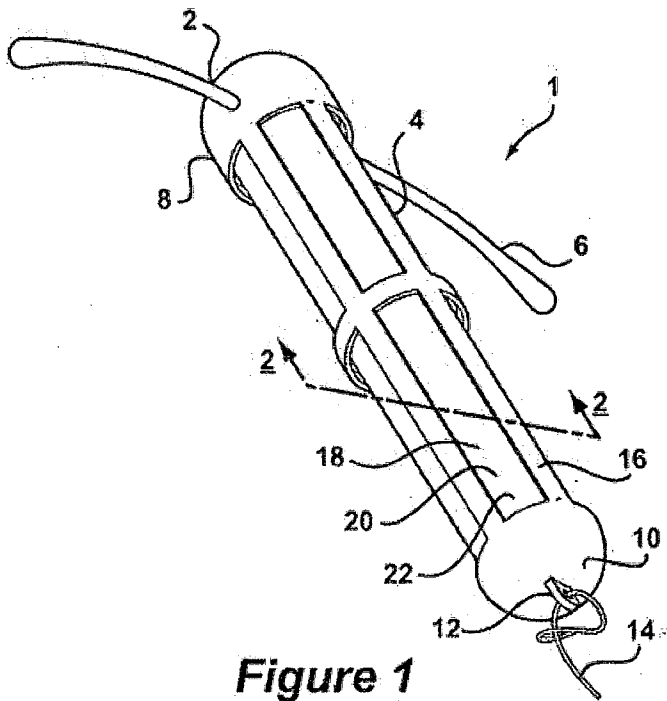


**Figure 1**

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 27,438  
FECHA : ABRIL 12 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054915- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 16:56:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

## \*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 175527321 | 12/04/2010 | 10,500,000.00 |

## \*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO    | TOTAL CONCEPTO                       |
|-------|-------------|-------------|--------------------------------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES | *** S.DISTINTIVO CAMBIO TITULARIDAD- |
|       |             | TOTAL :     | \$ 350,000.00                        |

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Código: 00299 - 841 - 037 - 3

38

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 32,575  
FECHA : ABRIL 26 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054915- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 16:56:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 132664722 | 26/04/2010 | 42,961,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I     |                |
|       |             | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 5,000.00       |
|       |             | TOTAL :                            | \$ 5,000.00    |

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

0010:00299-841-037-3

039

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 34,476  
FECHA : MAYO 4 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054915- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 16:56:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 175534520 | 03/05/2010 | 61,670,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT.   | RENTISTICO                                 | CONCEPTO           | TOTAL CONCEPTO |
|---------|--------------------------------------------|--------------------|----------------|
| 1       | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 21 CERTIFICACIONES | 13,000.00      |
| TOTAL : |                                            |                    | \$ 13,000.00   |

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

0010:00299-841-037-3

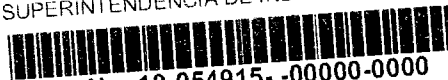
90

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 34,591  
FECHA : MAYO 4 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054915- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 16:56:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 175534520 | 03/05/2010 | 61,670,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | 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: 00299-841-037-3



No. 10-054915- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 16:56:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90



Al

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                     |                                                                                                                         |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input type="checkbox"/>            | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/>   | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
N.V ORGANON

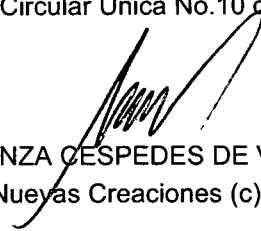
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 054915         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2008/065149 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 07/06/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | <b>09474</b>      |

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. 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)

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

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

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

**30 JUL 2010**

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_  
adpa11