



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-74973

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Sistema de administración
Vaginal.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE Bayer Schering Pharma OY

DOMICILIO Finlandia

74. APODERADO Mónica Wolf Wasserman

22. BOGOTÁ, D.C., 22 de Junio de 2010.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074973- -00000-0000

Fecha: 2010-06-22 15:06:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capitulo I ☒ Capitulo II

SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER SCHERING PHARMA OY	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: Pansiontie 47, FI-20210 Turku (FI). Domicilio: Finlandia Lugar de Constitución: Teléfono: Fax: e-mail:	C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ Número _____	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: MONICA WOLF WASSERMAN	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: Calle 83 A 23 - 90 Teléfono: 623 58 28 Fax: 617 06 14 e-mail: mwolf@wolfmendez.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ Número 51'711.267 T.P. 46.034	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXO Dirección: Nacionalidad o Domicilio		

5) PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/FI2008/050670 Fecha: 19 de Noviembre de 2008
Publicación Internacional No. WO 2009/066006 A1 Fecha: 28 de Mayo de 2009

6) Título (54) SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL

7) Clasificación Internacional (51) _____

Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen	(34) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Union Europea	22-nov-07	07397042.8
	Union Europea	22-nov-07	07397043.6

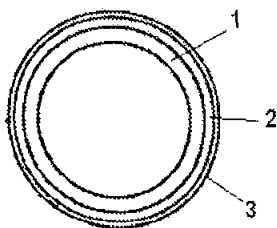
8) Comprobante de pago No. _____ Fecha 22 de Junio de 2010

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídico.
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ 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 la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12 y 6x6 cm.
- ☒ Resumen y extracto para publicación.

Figura 1



11

NOMBRE: MONICA WOLF WASSERMAN

FIRMA:

Monica Wolf Wasserman

C.C. 51'711.267

TP 46.034

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
E PCT	☒	MODELO DE UTILIDAD	☐	DISEÑO INDUSTRIAL	☐
NTE/S RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES		BAYER SCHERING PHARMA OY			
LIO	Pansiontie 47, FI-20210 Turku (FI). - Finlandia.				
LADO	MÓNICA WOLF WASSERMAN				
	SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL				
		CLASIFICACION			
ENTE No.		FECHA DE SOLICITUD	22 de Junio de 2010	ROLLO MICROFILM	
ICADO No.		FECHA DE CONCESION		VIGENCIA DESDE	HASTA
DGA					
SO A					
OR (ES)	(1) TALLING, Christine - (2) HANES, Vladimir - (3) KEINÄNEN, Antti - (4) HOLMBERG, Svante - (5) NIKANDER, Hannu.				

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 22 de Junio de 2010.		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER SCHERING PHARMA OY	
(30) Prioridad si	(31) No. Prioridad 07397042.8	(32) Fecha 22 de Noviembre de 2007	(33) País Unión Europea
si	07397043.6	22 de Noviembre de 2007	Unión Europea
		(72) Inventor(es) - TALLING, Christine - HANES, Vladimir - KEINÄNEN, Antti - HOLMBERG, Svante - NIKANDER, Hannu	
		(74) Apoderado: MÓNICA WOLF WASSERMAN	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 22 de Junio de 2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 19 de Noviembre de 2008 No. de solicitud PCT/FI2008/050670		(87) Publicación internacional: Fecha: 28 de Mayo de 2009 N° WO 2009/066006 A1 publicación:	
(54) Título: SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL			

Resumen:

La presente invención se refiere a un sistema de administración intravaginal para la liberación controlada de drospirenona y un estrógeno y, opcionalmente, también comprende una o más sustancias terapéuticamente activas o promotoras de la salud capaces de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas, y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual. El sistema de administración comprende uno o más compartimientos, cada uno de los cuales comprende un núcleo y una membrana que recubre el núcleo, dicho núcleo y dicha membrana están compuestos esencialmente por la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde al menos un compartimiento comprende drospirenona y al menos un compartimiento, que puede ser igual o diferente del que comprende drospirenona, comprende un estrógeno o una mezcla de drospirenona y un estrógeno, y donde la membrana o la superficie de la membrana o al menos uno de los núcleos comprende dicha sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud.

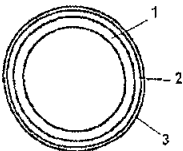
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO				
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES				
TARJETA ARCHIVO TEMATICO				
Industria y Comercio		PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐		
SUPERINTENDENCIA				
1) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 22 de Junio de 2010		Figura 1 		
1) Clasificación Internacional:				
1) Solicitante (s) BAYER SCHERING PHARMA OY				
2) Inventor (es) TALLING, Christine - HANES, Vladimir - KEINÄNEN, Antti - HOLMBERG, Svante - NIKANDER, Annu.				
4) Apoderado: MÓNICA WOLF WASSERMAN				
3) Prioridad		(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
si		07397042.8	22 - Nov 2007	Unión Europea
si		07397043.6	22 - Nov 2007	Unión Europea
5) Fecha límite inicio fase nacional: 22 de Junio de 2010.		(87) Publicación internacional:		
6) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 28 de Mayo de 2009		
Fecha de presentación de la solicitud: 19 de Noviembre de 2008		No. Publicación: WO 2009/066006 A1		
No. de solicitud: PCT/FI2008/050670				
4) Título: SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL				
7) Resumen:				
a presente invención se refiere a un sistema de administración intravaginal para la liberación controlada de drospirenona y un estrógeno y, opcionalmente, también comprende una o más sustancias terapéuticamente activas o promotoras de la salud capaces de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas, y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual. El sistema de administración comprende uno o más compartimientos, cada uno de los cuales comprende un núcleo y una membrana que recubre el núcleo, dicho núcleo y dicha membrana están compuestos esencialmente por la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde al menos un compartimiento comprende drospirenona y al menos un compartimiento, que puede ser igual o diferente del que comprende drospirenona, comprende un estrógeno o una mezcla de drospirenona y un estrógeno, y donde la membrana o la superficie de la membrana o al menos uno de los núcleos comprende dicha sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud.				

Figura 1

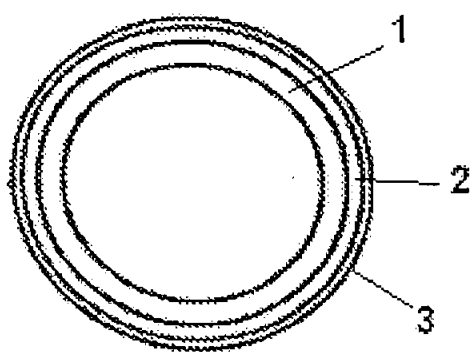
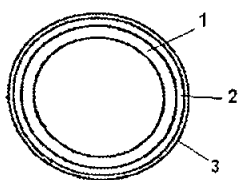


Figura 1



SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL

La presente invención se refiere a un sistema de administración intravaginal mejorado para la liberación controlada de sustancias terapéuticamente activas o sus profármacos, durante un período de tiempo prolongado. El sistema de administración comprende uno o más compartimientos, cada uno de los cuales comprende un núcleo y una membrana que recubre el núcleo, dicho núcleo y dicha membrana están compuestos esencialmente por la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde al menos un compartimiento comprende drospirenona y al menos un compartimiento, que puede ser igual o diferente del que comprende drospirenona, comprende un estrógeno o una mezcla de drospirenona y un estrógeno, y donde la membrana o la superficie de la membrana o al menos uno de los núcleos puede comprender, adicionalmente, al menos una sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas, y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

Los sistemas de administración vaginal capaces de liberar dos o más sustancias terapéuticamente activas a una velocidad sustancialmente constante una con respecto a otra durante un período de tiempo prolongado son extremadamente útiles para ciertas aplicaciones, por ejemplo, anticoncepción y terapia de reemplazo hormonal. Se ha utilizado considerablemente la administración simultánea de un agente que tiene una actividad progestogénica y un agente que tiene una actividad estrogénica,

preferentemente, en una relación sustancialmente constante. La confiabilidad anticonceptiva es provista principalmente por el componente progestogénico y el componente estrogénico aumenta el efecto de inhibición de la ovulación de la progestina y asegura la estabilidad del ciclo.

Se conocen una serie de construcciones de anillos vaginales en la literatura, ver, por ejemplo, los documentos US 4.596.576 y US 4.237.885. En las soluciones básicas, el sistema de administración se forma simplemente con un núcleo de polímero que contiene el fármaco en forma de un anillo cerrado. Una modificación a lo anterior es un anillo cerrado que comprende un núcleo libre de fármaco, rodeado por una matriz de fármaco que opcionalmente contiene una serie de fármacos diferentes y, además, opcionalmente una membrana de polímero externa.

El documento EP 876815 se refiere a un sistema de administración vaginal preferentemente con forma de anillo para la liberación simultánea de un compuesto esteroide progestogénico y un compuesto esteroide estrogénico, en una relación fisiológica determinada durante un período de tiempo prolongado. El sistema de administración comprende al menos un compartimiento que comprende un núcleo de polímero termoplástico que contiene una mezcla de compuestos progestogénicos y estrogénicos y un recubrimiento de polímero termoplástico; el compuesto progestogénico se disuelve inicialmente en el material del núcleo de polímero con un grado relativamente bajo de supersaturación. El dispositivo de administración del fármaco es físicamente estable sólo cuando se almacena por debajo de temperatura ambiente. Tal como se indica en el

documento EP 876815, la progesterona eventualmente se puede cristalizar en la superficie externa del anillo vaginal. Dicha cristalización de la progesterona sobre la piel del dispositivo puede conducir a una liberación no controlada y en una monodosis elevada.

El documento EP 836473 se refiere a un dispositivo con forma de anillo que comprende un primer compartimiento que tiene un núcleo no medicado de copolímero de etileno-acetato de vinilo, rodeado por una capa de copolímero de etileno-acetato de vinilo cargada con una hormona esteroide, u una capa externa no medicada de copolímero de etileno-acetato de vinilo; un segundo compartimiento que comprende un núcleo de copolímero de etileno-acetato de vinilo cargado con una hormona esteroide y una capa externa no medicada de polímero de etileno-acetato de vinilo; y opcionalmente, compartimientos con placebo de un material termoplástico, que separan el primer compartimiento del segundo. En una realización preferida, la invención se refiere a un anillo vaginal de dos compartimientos con un primer compartimiento que comprende etonogestrel cristalino y un segundo compartimiento que comprende una mezcla (sub)saturada de etonogestrel y etinilestradiol, ambos compartimientos están opcionalmente separados uno de otro por compartimientos con placebo de polietileno de alta densidad.

El documento WO 1995000199 se refiere a un sistema de administración intravaginal que comprende un medio de soporte flexible y un medio de administración soportado por el medio de soporte, que contiene un agente activo. El medio de soporte está compuesto por un núcleo

- 4 -

sustancialmente en forma de anillo abierto, y el medio de administración está compuesto por al menos un cuerpo de polímero en forma de manguito que recubre el núcleo como si
5 fuera un cinturón a lo largo de una parte de la longitud del núcleo.

El documento WO 2005089723 se refiere a un sistema de administración de fármacos compuesto por uno o más compartimientos, que comprende un compuesto
10 progestogénico disuelto en un copolímero de polietileno acetato de vinilo termoplástico a través del cual, si el sistema de administración está compuesto por un compartimiento, el compartimiento comprende (i) un núcleo de un copolímero de polietileno acetato de vinilo
15 termoplástico que comprende el compuesto progestogénico, como ser el compuesto progestogénico disuelto en el copolímero de polietileno acetato de vinilo a una concentración inferior al nivel de saturación a 25 °C y un compuesto estrogénico; y (ii) un recubrimiento de un
20 copolímero de polietileno acetato de vinilo termoplástico que recubre el núcleo, dicho recubrimiento es permeable para ambos compuestos; si el sistema de administración está compuesto por más de un compartimiento, sólo un compartimiento comprende (iii) el compuesto progestogénico,
25 dicho compuesto progestogénico se disuelve en un núcleo de un copolímero de polietileno acetato de vinilo termoplástico a una concentración inferior al nivel de saturación a 25 °C y un compuesto estrogénico; y (iv) un recubrimiento de un copolímero de polietileno acetato de
30 vinilo termoplástico que recubre el núcleo, dicho recubrimiento es permeable para ambos compuestos.

El documento EP 862396 se refiere a un anillo vaginal que contiene un cuerpo compuesto por un primer material polimérico que tiene al menos un canal interno hueco que define una abertura hacia el exterior de dicho cuerpo y dicho canal está adaptado para recibir un núcleo que contiene fármaco a través de dicha abertura, y un núcleo que contiene al menos un fármaco administrable por vía vaginal disperso en un segundo material polimérico ubicado en el canal. El núcleo se ubica en el cuerpo del anillo vaginal convenientemente antes del uso a fin de evitar sustancialmente monodosis iniciales de fármaco en los tejidos de los sujetos y los efectos colaterales resultantes, tales como náuseas y vómitos.

La ventaja de los anillos vaginales en general es que la mujer está libre de la necesidad de tener que tomar pastillas diariamente. La estructura con forma de anillo es simple de aplicar, es bien tolerada y puede ser retirada e insertada en cualquier momento por la propia mujer. Una de las desventajas de estos dispositivos es que no brindan ninguna protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o enfermedades de transmisión sexual.

Por lo tanto, existe la necesidad de un sistema de administración intravaginal mejorado, que se pueda utilizar para la administración vaginal de drospirenona, en especial, en dosificaciones diarias lo suficientemente altas, en combinación con un estrógeno, para la anticoncepción o terapia de reemplazo hormonal. Preferentemente, dicho sistema de administración también puede liberar una cantidad suficiente de una sustancia terapéuticamente activa o una sustancia promotora de la

salud capaz de brindar y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

Los microorganismos residentes son conocidos como factores principales para mantener y estabilizar el ambiente fisiológico en la vagina. Los lactobacilos son los microorganismos predominantes en la bacteria vaginal y cumplen una función importante en el mantenimiento de un tracto urogenital sano. Son capaces de evitar la adherencia y el crecimiento de microorganismos patogénicos a través de mecanismos que parecen involucrar la secreción de factores que impiden la adherencia, peróxido de hidrógeno, bacteriocinas letales para los patógenos y fermentación de glicógeno derivado de la disminución de la mucosa vaginal atrófica, en ácido láctico con la liberación de iones de hidrógeno, y el resultado final es un valor de pH óptimo (*Microb. Infect.* 4, 319 324 (2002)).

El pH vaginal sufre cambios fisiológicos desde el nacimiento hasta la menopausia, de acuerdo con los cambios de los esteroides ováricos que se producen durante la vida de la mujer. Los niveles adecuados de estrógeno cumplen una función en el tropismo de la mucosa vaginal, y los estrógenos aumentan el contenido celular de glicógeno. Varios factores, tales como la actividad sexual, los anticonceptivos orales o las terapias sistémicas o locales, pueden aumentar el pH vaginal a través de diferentes mecanismos. El cambio en el valor de pH también puede indicar la presencia de un desequilibrio en el medio ambiente vaginal como ser enfermedades sistémicas o infecciones vaginales. El aumento del pH vaginal por encima de 4,0-4,5 es perjudicial para la supervivencia de las

bacterias de *Lactobacillus*, pero no para otros microorganismos, en especial, para los microorganismos patogénicos, cuya replicación se ve favorecida, por el contrario, por la ausencia de la contracción ejercida por los lactobacilos.

Se han utilizado agentes probióticos para ajustar o mantener el valor de pH vaginal normal. Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 2006/65873 se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras que contiene gluconato ferroso o ascorbato ferroso como agente activo y ácidos, tales como los ácidos ascórbico y glicólico, para mantener el pH vaginal en un valor inferior a 6, preferentemente, entre 3 y 4,5.

La solicitud de patente internacional WO 2002/15832 se refiere a un dispositivo intravaginal no hormonal y la vagina se mantiene a un pH de aproximadamente 5-6 mediante la adición de ácido ascórbico al hidrogel de la matriz. El documento WO 2006/17341 se refiere a un dispositivo vaginal parcial o completamente cubierto o recubierto o combinado con una composición que se adhiere a la mucosa que contiene un agente terapéutico y un agente promotor de la salud, como ser ácido ascórbico.

La administración de sustancias biológicas tales como probióticos y bacterias en general se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2003/26687, US 20050152966 y US 20030096002, basados en matrices de polímero que se hinchan, en el documento WO 2002/94224 basado en polímeros de carbohidrato biocompatibles con la proteína de la leche, y en el documento WO 2005/74976 basado en almidón no entrecruzado.

El objeto de la presente invención es brindar un sistema de administración intravaginal mejorado para la liberación controlada de sustancias terapéuticamente
5 activas o sus profármacos durante un período de tiempo prolongado. El sistema de administración comprende al menos un compartimiento, dicho uno o cada compartimiento comprende un núcleo y una membrana que recubre el núcleo, el núcleo y la membrana están compuestos esencialmente por
10 la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde al menos un compartimiento comprende drospirenona y al menos un compartimiento, que puede ser igual o diferente del que comprende drospirenona, comprende un estrógeno.

15 Otro objeto de la presente invención es brindar un sistema de administración intravaginal mejorado para la liberación de drospirenona y estrógeno, y adicionalmente una o más sustancias terapéuticamente activas o promotoras de la salud capaces de brindar y/o mejorar la protección
20 contra infecciones bacterianas y fúngicas, y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual. Uno de dichos sistemas de administración comprende al menos un compartimiento, dicho uno o cada compartimiento comprende un núcleo y una membrana que recubre el núcleo, donde al
25 menos un compartimiento comprende drospirenona y al menos un compartimiento, que puede ser igual o diferente del que comprende drospirenona, comprende un estrógeno, y donde la superficie de la membrana, la membrana o al menos uno de los núcleos comprende dicha sustancia terapéuticamente
30 activa o promotora de la salud.

La presente invención brinda, en especial, un

sistema de administración intravaginal para la administración simultánea de dosificaciones diarias lo suficientemente altas de drospirenona ($6\beta,7\beta;15\beta;16\beta$ -
5 dimetilen-3-oxo- 17α -preg-4-eno-21,17-carbolactona), un estrógeno, preferentemente estradiol, hemihidrato de estradiol, un éster de estradiol o etinilestradiol y, opcionalmente, al menos una sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud capaz de brindar y/o mejorar
10 la protección contra enfermedades bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual, preferentemente, un representante de la especie *Lactobacillus*.

El sistema de administración de fármaco de
15 acuerdo con la presente invención es especialmente adecuado para uso en el campo de la anticoncepción femenina y terapia de reemplazo hormonal. El sistema de administración también se puede utilizar para tratar enfermedades, trastornos y síntomas asociados, por ejemplo, a la
20 menopausia natural, perimenopausia, posmenopausia, hipogonadismo o insuficiencia ovárica primaria en mujeres, donde la cantidad de estrógeno es suficiente para tratar enfermedades, trastornos y síntomas asociados a niveles de estrógenos endógenos y deficientes y la cantidad de
25 drospirenona es suficiente para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno. El sistema de administración también se puede utilizar para el tratamiento de endometriosis y fibroides uterinos, basado en la supresión de la producción de esteroides sexuales
30 endógenos, combinada con efectos progestogénicos exógenos. Además, la invención también brinda un sistema de

administración de fármacos conveniente y altamente adaptable para uso en animales hembra.

Además de la anticoncepción o terapia de
5 reemplazo hormonal, la invención brinda opcionalmente un método para brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual, que comprende las etapas de ubicar el sistema de administración
10 de la presente invención en el tracto vaginal femenino y retener el sistema durante un período de tiempo prolongado dentro del tracto vaginal. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un sistema de administración y un método tal como se describe más adelante en las
15 reivindicaciones independientes.

La invención se ilustra a través de los siguientes ejemplos, que describen varias construcciones del sistema de administración intravaginal de acuerdo con la invención.

20 La Figura 1 presenta un sistema de administración intravaginal que comprende un anillo de soporte libre de agente activo o el primer compartimiento que contiene un agente terapéuticamente activo (1), el segundo compartimiento (2) se aplica sobre la superficie externa de
25 1 y contiene un agente terapéuticamente activo, y una capa de membrana (3) que recubre todo el sistema de administración o una parte de él. El anillo de soporte o compartimiento 1 puede tener un surco al menos en una parte de la superficie anular adaptada para acoplarse al
30 compartimiento 2 correspondiente.

La Figura 2a presenta un sistema de

administración intravaginal que comprende dos compartimientos 4 y 5 ubicados uno sobre otro. El compartimiento 4 tiene un surco al menos en la parte de la superficie anular adaptada para acoplarse al compartimiento 5 correspondiente. Cada compartimiento puede estar adicionalmente recubierto por una membrana (3), ya sea igual o diferente.

La Figura 2b ilustra algunos ejemplos de secciones transversales del sistema de administración que se describe en la Fig. 2a.

La Figura 3 presenta un sistema de administración intravaginal que comprende dos compartimientos 4 y 5 recubiertos por una membrana 3, los compartimientos se ubican uno al lado del otro.

La Figura 4 presenta un sistema de administración intravaginal que comprende tres compartimientos 4, 5 y 6 recubiertos por una membrana 3, el compartimiento 4 está separado de otros compartimientos mediante membranas de separación a y b, mientras que los compartimientos 5 y 6 se ubican uno al lado del otro.

La Figura 5 presenta un sistema de administración intravaginal que comprende tres compartimientos 4, 5 y 6 recubiertos por una membrana 3. Un compartimiento con placebo inerte c separa los compartimientos 4 y 6, los compartimientos 4 y 5, sí como también 5 y 6, se ubican uno al lado del otro. En este diseño, los compartimientos 4, 5 y 6 pueden contener o no una sustancia terapéuticamente activa, ya sea igual o diferente.

La Figura 6 presenta un diseño general de un sistema de administración intravaginal que comprende un

núcleo 7 y una membrana 3 que recubre el núcleo.

La Figura 7 presenta otro tipo de diseño general de un sistema de administración intravaginal que comprende un núcleo 8, una membrana 3 que recubre el núcleo y un miembro de soporte inerte 9.

La Figura 8 presenta otro tipo de diseño general de un sistema de administración intravaginal que comprende dos compartimientos (4, 5). El compartimiento 5 rodea al compartimiento 4. Cada compartimiento puede estar recubierto adicionalmente por una membrana, ya sea la misma o diferente.

Las ventajas de la invención se obtienen a través de un sistema de administración intravaginal que comprende uno o más compartimientos, uno o cada compartimiento comprende un núcleo y una membrana que recubre el núcleo, dicho núcleo y dicha membrana están compuestos esencialmente por la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde al menos uno de dichos compartimientos comprende drospirenona y al menos un compartimiento, que puede ser igual o diferente del que contiene drospirenona, comprende un estrógeno. Otras ventajas se obtienen mediante el sistema de administración vaginal de acuerdo con la invención, donde al menos uno de los núcleos o la membrana o la superficie de la membrana comprende adicionalmente una sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

De acuerdo con una realización de la invención,

el sistema de administración intravaginal está compuesto por un compartimiento que comprende un núcleo y una membrana que recubre dicho núcleo, dicho núcleo y dicha
5 membrana están compuestos esencialmente por la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde el núcleo comprende una mezcla de drospirenona y un estrógeno y la membrana comprende una sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud
10 capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

De acuerdo con otra realización de la invención, el sistema de administración intravaginal está compuesto
15 por al menos dos compartimientos que comprenden un núcleo y una membrana que recubre dicho núcleo, dicho núcleo y dicha membrana están compuestos esencialmente por la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde al menos uno de los núcleos comprende una
20 mezcla de drospirenona y un estrógeno y uno de los núcleos comprende dicha sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud.

De acuerdo con otra realización de la invención, el sistema de administración intravaginal está compuesto
25 por al menos dos compartimientos, cada uno de los cuales comprende un núcleo y una membrana que recubre dicho núcleo, dicho núcleo y dicha membrana están compuestos esencialmente por la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde uno de los núcleos
30 comprende drospirenona, otro núcleo comprende un estrógeno o una mezcla de drospirenona y un estrógeno, y la membrana

o la superficie de la membrana o al menos uno de los núcleos comprende una sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

De acuerdo con otra realización de la invención, el sistema de administración intravaginal está compuesto por al menos dos compartimientos cada uno de los cuales comprende un núcleo y una membrana que recubre dicho núcleo, dicho núcleo y dicha membrana están compuestos esencialmente por la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde uno de los núcleos comprende un estrógeno y otro núcleo comprende una mezcla de drospirenona y un estrógeno y la membrana o la superficie de la membrana o al menos uno de los núcleos comprende una sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

Un compartimiento, que comprende un núcleo y una membrana que recubre el núcleo, puede contener las sustancias terapéuticamente activas dentro del núcleo, la membrana o ambos. Preferentemente, la drospirenona, un estrógeno o una mezcla de ellos se ubican en el núcleo(s). Si en el sistema de administración se incluye una sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual, éste se sitúa

preferentemente en la membrana, sobre la superficie de la membrana o en uno de los núcleos.

Cualquier diseño adecuado del sistema de administración o cualquier combinación de estructura es naturalmente posible y se encuentra dentro del alcance de la invención.

El núcleo está compuesto esencialmente por una composición de polímero, es decir, el núcleo es una matriz de elastómero donde la sustancia o las sustancias terapéuticamente activas están dispersas. Por lo tanto, incluso si la membrana que recubre el núcleo se daña, las sustancias terapéuticamente activas no serán liberadas de un modo completamente no controlado, que produzca efectos colaterales en el paciente. De este modo, la composición de polímero del núcleo se selecciona preferentemente de tal modo que la membrana principalmente regula la liberación del agente terapéuticamente activo. En general, las velocidades de liberación pueden ser controladas por la membrana únicamente o por la membrana con el núcleo. También es posible que la velocidad de liberación sea principalmente controlada por el núcleo.

De acuerdo con la realización en la cual el sistema de administración está compuesto por dos o más compartimientos, dichos compartimientos se pueden ubicar uno al lado del otro. Los compartimientos también pueden estar uno al lado del otro o uno sobre otro, por ejemplo, tal como se describe en los documentos US 4.822.616 y US 4.012.496 de Schering AG o en el documento WO 95/00199 de Leiras Oy, un compartimiento se monta sobre la superficie de otro compartimiento, o lo rodea, o se monta en un surco

sobre la superficie de otro compartimiento. La longitud de los compartimientos puede ser igual o diferente. Los compartimientos pueden estar separados o no uno de otro mediante una membrana de separación o mediante un compartimiento con placebo inerte. Una ventaja de la utilización de varios compartimientos separados uno de otro por una membrana o un compartimiento con placebo inerte es que las velocidades de liberación se pueden controlar con mayor facilidad, ya que no hay interacción entre las sustancias activas.

La membrana puede cubrir todo el sistema de administración o cubrir sólo una parte del sistema, a través de lo cual el grado de extensión puede variar de acuerdo con una serie de factores, por ejemplo, la elección de los materiales y la elección de los agentes activos. El espesor de la membrana depende de los materiales y agentes activos utilizados, así como también de los perfiles de liberación deseados, pero, en general, el espesor es más pequeño que el espesor del núcleo.

La membrana puede estar compuesta por más de una capa, en cuyo caso una de las capas o varias capas pueden comprender una sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual. Cada capa tiene cierto espesor, y el espesor de las capas puede ser igual o diferente.

La superficie externa o membrana también puede presentar diferentes diseños, capas u orificios, en cuyo caso una de las capas u orificios puede comprender una

sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual. Cada capa tiene cierto grosor, ya sea igual o diferente, y cada orificio puede tener cierta profundidad. La combinación de diferentes capas de membrana ya sea en el diseño, espesor o en el material, o ambos, brinda otra posibilidad para controlar las velocidades de liberación de los agentes activos. La superficie de al menos uno de los núcleos de las membranas también puede comprender una sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud en forma de gránulos, partículas, cristales, microcristales, polvo, suspensión o similar. La composición de polímero utilizada en la membrana es tal que permite las velocidades de liberación predeterminadas de los agentes terapéuticamente activos.

Las composiciones de polímero del núcleo, la membrana y la posible membrana de separación o el compartimiento con placebo inerte pueden ser iguales o diferentes y pueden comprender un único polímero, una mezcla de polímeros o la composición de polímero puede estar compuesta por polímeros que se mezclan entre sí.

En principio, se puede utilizar cualquier polímero, ya sea biodegradable o no biodegradable, siempre y cuando sea biocompatible. Tal como es sabido en el arte, la cinética de liberación de un agente terapéuticamente activo desde un sistema de administración a base de polímero depende del peso molecular, la solubilidad, la difusión y la carga del agente terapéuticamente activo, así

como también de las características del polímero, del porcentaje de carga del agente terapéuticamente activo, de la distancia a la cual el agente terapéuticamente activo debe difundirse a través del cuerpo del dispositivo para alcanzar su superficie, y de las características de cualquier matriz o membrana.

Los polisiloxanos, en particular, poli(dimetilsiloxano) (PDMS), son altamente adecuados para utilizar como membrana o matriz reguladora de la velocidad de penetración de los fármacos. Los polisiloxanos son fisiológicamente inertes, y un amplio grupo de fármacos son capaces de penetrar las membranas de polisiloxano, que también tienen las propiedades de resistencia requeridas. La velocidad de penetración de los fármacos se puede ajustar en el nivel deseado modificando el material polimérico de un modo adecuado, por ejemplo, ajustando las propiedades hidrófilas o hidrófobas del material. Es sabido, por ejemplo, de la literatura, que la adición de grupos poli(óxido de etileno) o grupos trifluoropropilo a un polímero PDMS puede cambiar la velocidad de penetración de los fármacos.

Otros ejemplos de materiales adecuados incluyen, sin carácter limitativo, copolímeros de dimetilsiloxanos y metilvinilsiloxanos, copolímeros de etileno/acetato de vinilo (EVA), polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, polímeros de ácido acrílico, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, politetrafluoroetileno (PTFE), poliuretanos, polibutadieno, poliisopreno, poli(metacrilato), polimetilmetacrilato, copolímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno,

poli(hidroxietilmetacrilato) (pHEMA), cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, poliéteres, poliacrilonitrilos, polietilenglicoles, polimetilpenteno, 5 polibutadieno, polihidroxi alcanos, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), polianhídridos, poliortoésteres, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles hidrófilos, alcohol polivinílico entrecruzado, caucho de neopreno, caucho de butilo, organopolisiloxanos terminados en 10 hidroxilo de vulcanización a temperatura ambiente que se endurecen en elastómeros a temperatura ambiente luego de la adición de agentes de entrecruzamiento en presencia de catalizadores de curado, composiciones de dimetilpolisiloxano de uno o dos componentes curadas por 15 hidrosililación a temperatura ambiente o bajo temperaturas elevadas, así como también mezclas de ellos.

La integridad estructural del material se puede mejorar mediante la adición de un material particulado como ser sílice o tierra diatomácea. Los elastómeros también se 20 pueden mezclar con otros aditivos, por ejemplo, para ajustar las propiedades hidrófilas o hidrófobas del elastómero, teniendo en cuenta que todos los aditivos necesitan ser biocompatibles e inocuos para el paciente. El núcleo o la membrana también puede comprender un material 25 adicional para ajustar aún más la velocidad de liberación de una o varias de las sustancias terapéuticas, por ejemplo, agentes formadores de complejos tales como derivados de ciclodextrina para ajustar la monodosis inicial de la sustancia a un nivel aceptado o deseado. Las 30 sustancias auxiliares, por ejemplo, tales como tensioactivos, agentes antiespumantes, solubilizantes o

retardadores de la absorción, o una mezcla de cualquiera de dos o más de dichas sustancias, también se pueden agregar a fin de impartir las propiedades físicas deseadas al cuerpo del sistema de administración. Además, se pueden agregar aditivos tales como pigmentos, agentes de brillo, agentes de recubrimiento, colorantes, mica o similar al cuerpo del sistema de administración o la membrana o ambos para otorgar al sistema de administración la apariencia visual deseada.

De acuerdo con una realización, el núcleo y la membrana son de una composición de elastómero a base de siloxano que comprende al menos un elastómero y posiblemente un polímero no entrecruzado.

La frase "composición de elastómero" puede representar un único elastómero, cuya deformación causada por el esfuerzo es reversible, de modo tal que la forma del elastómero se recupera hasta cierto nivel después del esfuerzo. La composición de elastómero también puede estar compuesta por dos o más elastómeros mezclados entre sí.

Se entiende que la frase "elastómero a base de siloxano" cubre los elastómeros compuestos por poli(siloxanos disustituídos) donde los sustituyentes son principalmente alquilo inferior, preferentemente, grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo, donde dicho alquilo o fenilo puede ser sustituido o no sustituido. Un polímero de este tipo ampliamente utilizado y preferido es poli(dimetilsiloxano) (PDMS).

La composición de elastómero también se puede seleccionar entre el grupo que comprende:

- una composición de elastómero que comprende

poli(dimetilsiloxano) (PDMS),

- una composición de elastómero que comprende un elastómero a base de siloxano que comprende grupos 3,3,3-trifluoropropilo unidos a los átomos de silicio de las unidades de siloxano,

- una composición de elastómero que comprende poli(óxido de alquileo), dichos grupos poli(óxido de alquileo) están presentes como injertos terminados en alcoxi o bloques unidos a las unidades de polisiloxano por medio de enlaces silicio-carbono o como una mezcla de estas formas, y

- una combinación de al menos dos de ellos.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, en el elastómero a base de siloxano, entre 1 y aproximadamente un 50% de los sustituyentes unidos a los átomos de silicio de las unidades de siloxano son grupos 3,3,3-trifluoropropilo. El porcentaje de sustituyentes que son grupos 3,3,3-trifluoropropilo puede ser, por ejemplo, 5-40%, 10-35%, 1-29% ó 15-49,5%. Está comercialmente disponible un polímero de este tipo, en el cual aproximadamente un 50% de los sustituyentes metilo en los átomos de silicio son reemplazados por grupos 3,3,3-trifluoropropilo. La frase "aproximadamente un 50%" significa que el grado de sustitución con 3,3,3-trifluoropropilo es, de hecho, algo inferior al 50%, porque el polímero debe contener cierta cantidad (aproximadamente 0,15% de los sustituyentes) de grupos entrecruzables tales como grupos vinilo o terminados en vinilo.

De acuerdo con una realización especialmente preferida de la invención, el elastómero a base de siloxano

comprende grupos poli(óxido de alquileo), de modo tal que los grupos poli(óxido de alquileo) están presentes en dicho elastómero ya sea como injertos terminados en alcoxi
5 de unidades de polisiloxano o como bloques, dichos injertos o bloques están unidos a las unidades de polisiloxano mediante enlaces de silicio-carbono. Preferentemente, los grupos poli(óxido de alquileo) mencionados anteriormente son grupos poli(óxido de etileno) PEO). En la composición
10 de polímero del núcleo o la membrana, la proporción del polisiloxano que comprende grupos poli(óxido de alquileo), por ejemplo, polidimetilsiloxano que comprende grupos poli(óxido de etileno) como injertos terminados en alcoxi o como bloques que están unidos a las unidades de
15 polisiloxano mediante enlaces de silicio-carbono (copolímero PEO-b-PDMS), puede oscilar entre cero y el 80% de la cantidad total de polímeros, pero naturalmente puede ser mayor.

Los métodos para la preparación de elastómeros
20 adecuados se indican, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacional WO 00/00550, WO 00/29464 y WO 99/10412 (cada una de ellas otorgada a Leiras Oy).

Cuando la sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud es una molécula relativamente grande,
25 como ser, por ejemplo, la especie *Lactobacillus*, los polímeros biodegradables, por ejemplo, hidrogeles, son materiales de membrana o matriz especialmente adecuados.

Además de la drospirenona, se puede utilizar cualquier sustancia terapéuticamente activa que tenga
30 actividad progestogénica suficiente para lograr la anticoncepción o para que sea útil en la terapia de

reemplazo hormonal. Los ejemplos de compuestos progestogénicos adecuados incluyen compuestos tales como acetato de ciproterona, desogestrel, etonogestrel, 5 levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, noretisterona, acetato de noretisterona, norgestimato o gestodeno.

En lugar de drospirenona, se puede emplear un éster o profármaco de drospirenona en la composición de la 10 presente, por ejemplo, una oxiimino-pregnano-carbolactona tal como se divulga en el documento WO 98/24801.

El estrógeno se puede seleccionar entre el grupo que comprende estradiol, etinilestradiol, ésteres de estradiol tales como valerato de estradiol, benzoato de 15 estradiol y succinato de estradiol, hemihidrato de estradiol, sulfamatos de estradiol, estrona, estriol, estriol succinato y estrógenos conjugados, incluidos los estrógenos equinos conjugados tales como estrona sulfato, 17 β -estradiol sulfato, 17 α -estradiol sulfato, sulfato de 20 equilina, sulfato de 17 β -dihidroequilina, sulfato de 17 α -dihidroequilina, sulfato de equilenina, sulfato de 17 β -dihidroequilenina y sulfato de 17 α -dihidroequilenina o mezclas de ellos. Los estrógenos particularmente interesantes son aquellos seleccionados entre el grupo que 25 comprende estradiol, valerato de estradiol, succinato de estradiol, benzoato de estradiol, hemihidrato de estradiol, sulfamatos de estradiol, estrona y sulfato de estrona o mezclas de ellos. Los compuestos de mayor preferencia son etinilestradiol, estradiol, hemihidrato de estradiol, 30 succinato de estradiol, valerato de estradiol o benzoato de estradiol.

Otras sustancias terapéuticamente activas adecuadas incluyen, sin carácter limitativo, compuestos que se pueden utilizar para tratar y/o prevenir infecciones bacterianas o fúngicas y/o enfermedades de transmisión sexual, por ejemplo, agentes antimicrobianos, agentes antibacterianos, por ejemplo, metronidazol, clindamicina, ampicilina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, agentes antivirales, por ejemplo, aciclovir, famciclovir, ganciclovir, saquinavir, valaciclovir y AZT, varios antibióticos, agentes antifúngicos, por ejemplo, derivados conazol tales como itraconazol, miconazol, terconazol, isoconazol, fenticonazol, fluconazol, ketoconazol, butoconazol y econazol, clotrimazol, metronidazol, clindamicina, y 5-fluorouracilo, agentes antiinflamatorios y similares.

La frase "agente promotor de la salud" significa un agente que mantiene la salud o un agente que mejora la salud, o, en general, una sustancia o una combinación de sustancias que se utilizan o que pueden ser utilizadas con el fin de mantener y/o mejorar la salud o tratar y/o prevenir condiciones de enfermedad. Dichos compuestos incluyen ampliamente, sin carácter limitativo, vitaminas, minerales, enzimas, coenzimas, cofactores, microorganismos, ácidos orgánicos, bacterias probióticas, espermicidas, detergentes, surfactantes y una variedad de moléculas extraídas de fuentes naturales tales como aminoácidos, polisacáridos, péptidos, hormonas de origen natural e intermediarios bioquímicos, así como también moléculas de origen natural sintetizadas por medios químicos o biológicos.

Las sustancias preferidas son, sin carácter limitativo, los compuestos que se pueden utilizar, especialmente, para mantener y estabilizar el ambiente fisiológico en la vagina, por ejemplo, aminoácidos naturales, ácido láctico, ácidos polilácticos, ácido glicólico, ácidos poliglicólicos, carbopol, policarbófilo, ácido ascórbico, ácido D-pantoténico, ácido fólico y sus formas reducidas, en especial, tetrahidrofolatos y metabolitos del ácido fólico, preferentemente, ácido 5-metil-6(S)-tetrahidrofólico y sus sales, en especial, sus sales alcalinotérreas, de éstas se prefiere la sal cálcica (Metafolin), ácido fumárico, ácido benzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido algínico, ácido sórbico, ácido tartárico, ácido edético, sales de estos ácidos, niacinamida, cepas de *Bifidobacterium*, especies de *Lactobacillus*, por ejemplo, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus reuterii* RC-14, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus cateniforme*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus paracasei* Lbp PB01, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus acidophilus* Lba EB01, *Lactobacillus acidophilus* Lba EB02, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus crispatus* CTV05, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus fermentum* RC-14, *Lactobacillus fermentum* B-54, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus plantarum* Lbpl PB02, *Lactobacillus Lbxx* EB03, *Lactobacillus Lbxx* PB03, *Lactobacillus rhamnosus* *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y otros géneros o cepas de *Lactobacillus* esencialmente con las mismas propiedades, octoxinol-9, clorhexidina, cloruro

de benzalconio, nonoxinol-9, carragenano, cianovirin-N, Fuzeon, hidroxietilcelulosa, menfegol, sulfato de dextrano y derivados de ciclodextrina, y similares, o una
5 combinación de al menos dos de ellos. Preferentemente, se utiliza una combinación de al menos dos cepas de *Lactobacillus*.

La cantidad de agente terapéuticamente activo que se incorpora al sistema de administración varía según el
10 agente terapéuticamente activo particular, el uso deseado de la sustancia, la velocidad de liberación esperada y el tiempo durante el cual se espera que el sistema proporcione una terapia. Dado que se pueden formular varios dispositivos de tamaños variables para administrar
15 dosificaciones, no existe un límite superior crítico con respecto a la cantidad de agente terapéuticamente activo incorporado al dispositivo. El límite inferior depende de la actividad de agente terapéuticamente activo y del tiempo de liberación esperado. El experto en el arte puede
20 determinar fácilmente la cantidad de agente terapéuticamente activo necesario para cada aplicación específica del sistema de administración.

Preferentemente, la cantidad de agente terapéuticamente activo en el núcleo oscila entre casi cero
25 y 60% en peso, cuando se mezcla en el polímero, y la cantidad preferida oscila entre 10 y 40% en peso. Otros rangos posibles de la cantidad de agente terapéuticamente activo son 0,5-60% en peso, 5-55% en peso, 10-50% en peso, 25-60% en peso, 40-50% en peso y 15-35% en peso. La
30 cantidad de agente terapéuticamente activo o promotor de la salud en la membrana oscila entre casi cero y 20% en peso,

y la cantidad preferida oscila entre 1 y 20% en peso. Otros rangos posibles de la cantidad de agente terapéuticamente activo son 0,5-15% en peso, 1-10% en peso, 5-20% en peso, 5 8-15% en peso.

La dosificación diaria de las sustancias terapéuticamente activas para una condición definida que se desea tratar y para una sustancia definida se puede lograr con el sistema de administración de acuerdo con la 10 invención, particularmente, variando la composición de polímero de la matriz o la membrana, o ambas, por ejemplo, de modo tal que el elastómero polisiloxano contenga una cantidad adecuada de grupos poli(óxido de alquileo). Una mayor concentración de dichos grupos en el elastómero 15 aumentará la penetración del fármaco. Además de modificar el elastómero, otros parámetros tales como el tamaño y la forma del dispositivo, la carga de fármaco, etc., tendrán influencia en la dosis diaria liberada desde dicho dispositivo. Será necesaria cierta experimentación, pero no 20 excesiva, para hallar los parámetros más adecuados para cada combinación.

Las dosificaciones significativamente inferiores a lo necesario para la aplicación sistémica son suficientes si son liberadas por vía intravaginal. Estas menores 25 dosificaciones deben oscilar en el rango de equivalencia farmacológica a las dosificaciones meta administradas por vía oral por día. La dosificación oral diaria, es decir, la velocidad de liberación diaria necesaria para la anticoncepción oscila entre 1 y 5 mg para drospirenona, 30 entre 0,005 y 0,050 mg para etinilestradiol y entre 0,050 y 0,200 mg para estradiol. Una velocidad de liberación diaria

preferida para la drospirenona oscila entre 2,0 y 3,5 mg, y con mayor preferencia la velocidad de liberación es 3 mg. Para la terapia hormonal, los valores correspondientes oscilan entre 0,1 y 10 mg para la drospirenona, entre 0,001 y 0,100 mg para etinilestradiol y entre 0,010 y 0,500 mg para estradiol.

Para la especie *Lactobacillus*, no existe ningún requerimiento oficial referido a los recuentos celulares terapéuticos para la aplicación urogenital. En las aplicaciones vaginales, los recuentos celulares pueden oscilar entre 10^6 y 10^9 cfu/producto, o incluso superior.

Según el uso del dispositivo, el tiempo de liberación de drospirenona y estrógenos esperado oscila entre una semana y varios meses, por ejemplo, entre una semana y 12 meses, preferentemente, entre una semana y 6 meses, y con mayor preferencia entre 21 días y 3 meses. El tiempo de liberación de agentes terapéuticamente activos o agentes promotores de la salud adicionales puede ser más corto y puede ser de hasta 3 meses, preferentemente, entre un día y 1 mes, y con mayor preferencia, entre un día y tres semanas.

El sistema de administración de fármacos intravaginal presentado en la presente es especialmente adecuado para uso en la anticoncepción femenina, en la terapia de reemplazo hormonal y en el tratamiento de enfermedades, trastornos y síntomas asociados, por ejemplo, a la menopausia natural, perimenopausia, posmenopausia, hipogonadismo o insuficiencia ovárica primaria en mujeres y trastornos y síntomas asociados a niveles de estrógeno endógenos y deficientes. El sistema de administración

también se puede utilizar para el tratamiento de endometriosis y fibroides uterinos, basado en la supresión de la producción de esteroides sexuales endógenos combinada
5 con efectos progestógenos exógenos.

Un sistema de administración intravaginal preferido de acuerdo con la invención está destinado a la administración de un estrógeno, en especial, estradiol, un derivado de estradiol o etinilestradiol, en combinación con
10 una dosificación diaria de drospirenona lo suficientemente alta para la anticoncepción o terapia hormonal y/o proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno.

El sistema de administración comprende, opcionalmente, al menos una sustancia terapéuticamente
15 activa o promotora de la salud, seleccionada preferentemente entre el grupo compuesto por ácido fólico, formas reducidas de éste, por ejemplo, tetrahidrofolatos, metabolitos del ácido fólico, como ser ácido 5-metil-6(S)-tetrahidrofólico y sus sales, en especial, la sal de calcio
20 (Metafolin), cepas de *Lactobacillus*, en especial, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus reuterii* RC-14, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus paracasei* Lbp PB01, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus acidophilus* Lba EB01,
25 *Lactobacillus acidophilus* Lba EB02, *Lactobacillus crispatus* CTV05, *Lactobacillus fermentum* RC-14, *Lactobacillus fermentum* B-54, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus plantarum* Lbpl PB02, *Lactobacillus Lbxx* EB03, *Lactobacillus Lbxx* PB03, *Lactobacillus rhamnosus* *Lactobacillus rhamnosus*
30 GR-1.

Se logra una liberación lenta de *Lactobacillus*

después de la introducción del sistema de administración al término de la menstruación. Por lo tanto, ofrecerá el tiempo más favorable para utilizar dichas sustancias promotoras de la salud y un efecto terapéutico óptimo. Además, el uso cíclico de estas sustancias de este modo será muy beneficioso y una práctica clínica óptima.

Fabricación del dispositivo

El sistema de administración de fármacos de acuerdo con la presente invención se puede fabricar a través de cualquier técnica conocida. El agente terapéuticamente activo se puede mezclar dentro del material del núcleo o la membrana, procesar en la forma deseada mediante moldeo, moldeo por inyección, moldeo por rotación/inyección, fundición, extrusión, como ser coextrusión, extrusión por recubrimiento y/o extrusión de masa fundida, u otros métodos apropiados. La capa de membrana se puede aplicar sobre el núcleo de acuerdo con métodos conocidos, tales como estiramiento mecánico o expandiendo una membrana prefabricada con forma de tubo mediante gas presurizado, por ejemplo, mediante aire, por hinchamiento en un solvente adecuado, por ejemplo, ciclohexano, diglime, propanol, isopropanol o una mezcla de solventes, o por extrusión, moldeo, pulverización o inmersión. La superficie de un núcleo y/o membrana o una de las membranas se puede revestir, recubrir, espolvorear o alisar con gránulos, partículas, cristales, microcristales, polvo o suspensión de una sustancia terapéuticamente activa o un promotor de la salud utilizando métodos conocidos, por ejemplo, pulverizando todo el sistema de administración o

una parte de él, es decir, un núcleo o un compartimiento, con una suspensión de dicha sustancia en un solvente adecuado o sumergiendo el sistema en dicha suspensión. Las sustancias terapéuticamente activas o promotoras de la salud también se pueden mezclar o suspender en un material portador conocido en el arte, por ejemplo, aceite de silicona o grasa endurecida u otro material de encapsulación, que luego se aplica a la superficie del núcleo o de la membrana o en un surco sobre la superficie del núcleo, y finalmente, si se desea, se recubre con una membrana externa.

Un método especialmente adecuado para la preparación se divulga en la patente finlandesa FI 97947. Esta patente divulga una tecnología de extrusión donde varas prefabricadas que contienen el ingrediente activo son recubiertas por una membrana externa. Un agente terapéuticamente activo se mezcla dentro de la composición de polímero de la matriz del núcleo y se procesa hasta obtener la forma y el tamaño deseados a través de la utilización de métodos de extrusión conocidos. La capa de membrana se puede aplicar luego sobre los núcleos prefabricados alimentando los núcleos en la extrusora, seguido de otro núcleo o un núcleo sin ingrediente activo, es decir, un compartimiento con placebo, o de un espacio vacío lleno de aire, que durante el proceso de extrusión se llenará con el material de la membrana para formar una membrana de separación. El núcleo cargado de fármaco y la capa de membrana también se pueden preparar simultáneamente mediante coextrusión.

Las fibras o hilos obtenidos a través de los

métodos mencionados anteriormente y que comprenden núcleo(s) o núcleo(s) recubierto(s) por una membrana se pueden cortar en piezas de la longitud requerida y cada
5 pieza se puede ensamblar de cualquier modo adecuado para formar un dispositivo con una forma, un tamaño y adaptado para ser colocado en la vagina. El tamaño y la longitud de los compartimientos pueden ser iguales o diferentes. Cuando el sistema de administración está compuesto por dos o más
10 compartimientos, dichos compartimientos se pueden ubicar uno al lado del otro o uno sobre otro. Un compartimiento se puede ensamblar sobre otro compartimiento o sobre la superficie de otro compartimiento, en especial, si el primer compartimiento es relativamente pequeño en
15 comparación con el otro compartimiento. Un compartimiento puede rodear la superficie del otro compartimiento o puede ser ensamblado en un surco sobre la superficie del otro compartimiento. Los compartimientos pueden estar separados o no uno de otro por una membrana o por un compartimiento
20 con placebo inerte. El dispositivo puede presentar muchas formas, por ejemplo, varias formas curvas, continuas, como ser anular, con forma de anillo, ovalada, en espiral, de elipse, toroidal y similares. La sección transversal del dispositivo puede presentar casi cualquier forma y puede
25 ser, por ejemplo, circular, ovalada, plana, con forma de elipse, con forma de estrella y similar.

Los extremos de la fibra o segmentos se pueden unir entre sí para formar un dispositivo de administración de fármaco que utiliza un medio de acoplamiento, que puede
30 ser cualquier método, mecanismo, dispositivo o material conocido en el arte para adherir o unir materiales o

estructuras. El acoplamiento puede incluir, por ejemplo, unión con solvente, unión adhesiva, fusión térmica, unión térmica, presión y similar. Cuando se utiliza un solvente, los extremos de los segmentos se humedecen con un solvente orgánico que hace que las superficies sean viscosas, y cuando se ponen en contacto, las superficies se unen y adhieren formando una unión hermética a los fluidos. Los extremos de la fibra pueden unirse aplicando un adhesivo o un sellador a al menos un extremo de un segmento y luego poniendo los extremos en contacto, o colocando la fibra en un molde a una temperatura elevada (por ejemplo, temperatura superior a aproximadamente 40 °C), inyectando polietileno de alta densidad entre los extremos de la fibra y enfriando el anillo preparado, o uniendo los extremos de la fibra mediante soldadura.

Los compartimientos tubulares también se pueden unir en un sistema cerrado utilizando un tapón compuesto por cualquier material biocompatible inerte que no permita el transporte de material activo. Los ejemplos de materiales impermeables adecuados son los metales, tales como oro, plata o aleaciones de plata, vidrio o material cerámico y polímeros adecuados. Si se desea, se puede utilizar un adhesivo biocompatible para un mejor sellado o una mejor adherencia del tapón al compartimiento.

El sistema de administración también puede comprender un medio de soporte sustancialmente inerte compuesto por un material que es biológicamente compatible y que permanece sin cambios durante un período de tiempo suficiente en las condiciones que prevalecen en la vagina. La frase "sustancialmente inerte" significa en este

contexto que el agente activo no puede, en ningún grado sustancial, difundirse o de otro modo migrar desde el núcleo hacia el medio de soporte. Los materiales de soporte
5 adecuados son, por ejemplo, cauchos entrecruzados, por ejemplo, caucho natural, caucho de butilo y elastómeros de polidimetilsiloxano, resinas termoplásticas flexibles, tales como etilo acetato de vinilo (EVA), polímeros termoplásticos, tales como copolímeros de estireno,
10 poliuretanos, poliolefinas termoplásticas y metales biocompatibles inertes.

El medio de soporte se puede preparar de un modo simple y conocido. Por ejemplo, un material polimérico adecuado se puede comprimir en un molde, o extruir para
15 formar un miembro con forma de vara de un diámetro adecuado, luego cortar el extruido en piezas de una longitud adecuada y vulcanizar en la forma sustancialmente anular deseada. El miembro de soporte puede ser un material sólido o hueco.

20 Se pueden ensamblar una o más secciones anulares, membranas o núcleos en el miembro de soporte continuo, cerrado, prefabricado en forma de capas o recubrimientos. Los núcleos que contienen el fármaco se pueden preparar, por ejemplo, incorporando la sustancia activa finamente
25 triturada o uniformemente micronizada en la composición de polímero para formar una suspensión, que luego se aplica en forma de capa sobre el medio de soporte utilizando técnicas conocidas, tales como pulverización, inmersión o la técnica de moldeado por inyección multicolor, y vulcanizar a través
30 de métodos conocidos. La membrana o las membranas se pueden ensamblar de un modo similar.

Alternativamente, el núcleo o los núcleos en forma de manguito huecos se montan sobre el medio de soporte con forma de vara preferentemente aumentando primero el diámetro hasta cierto grado y luego simplemente deslizándolo sobre el medio de soporte o insertando el medio de soporte en los núcleos huecos. Cuando los núcleos son de un polímero a base de silicona o un caucho entrecruzado, el agrandamiento se produce, por ejemplo, por hinchamiento en un solvente orgánico, después de lo cual el cuerpo hinchado se monta sobre el medio de soporte. Cuando el solvente se evapora, los núcleos se ajustan sobre el medio de soporte. Como alternativa, el núcleo con forma de tubo se puede estirar mecánicamente con un dispositivo adecuado o utilizando, por ejemplo, gas presurizado, y enroscar en estado estirado sobre el medio de soporte. Cuando la fuerza de estiramiento es discontinua, el cuerpo con forma de manguito se ajusta sobre el medio de soporte. La membrana o las membranas se pueden ensamblar montando un tubo de polímero adecuado sobre un núcleo individual o sobre un sistema de administración con forma de vara que utiliza, por ejemplo, hinchamiento en solvente o estiramiento mecánico. Finalmente, los extremos de la vara o hilo obtenidos se unen mediante el empleo de técnicas conocidas.

El sistema de administración de acuerdo con la invención se puede fabricar en cualquier tamaño requerido, el tamaño exacto depende del mamífero y de la aplicación particular. En la práctica, para una mujer el diámetro externo del anillo oscila, típicamente, entre 35 y 70 mm, preferentemente, entre 35 y 58 mm o entre 45 y 65 mm, y con

- 36 -

mayor preferencia, entre 50 y 58 mm. El diámetro transversal oscila, típicamente, entre 1 y 10 mm. En una realización particular, el diámetro transversal oscila entre 2 y 6 mm, en una realización específica entre aproximadamente 3,0 y 5,5 mm, y en otra realización, entre aproximadamente 3,5 y 4,5 mm, y en otra realización oscila entre 4,0 y 5,0 mm.

Las longitudes de los núcleos del sistema de administración de fármaco se seleccionan para proporcionar la acción requerida. Las relaciones de las longitudes de los núcleos dependerán de la aplicación terapéutica particular, incluidas la relación deseada y las dosificaciones de cada fármaco que se desee administrar. La longitud de los compartimientos que contienen el fármaco puede oscilar, por ejemplo, entre 3 y 160 mm, o hasta la longitud total del sistema de administración. La longitud de cada compartimiento con placebo que separa los núcleos que contienen fármaco puede oscilar, generalmente, entre 2 y 110 mm y depende de la naturaleza del material y de su capacidad para evitar la penetración de los materiales activos. Lo que es más ideal aún, el compartimiento con placebo impide por completo el mezclado de las sustancias activas que, de lo contrario, puede alterar el diseño de liberación.

El espesor de una membrana de separación puede ser de aproximadamente 0,2 a 5 mm. La capa que contiene la sustancia activa puede tener un espesor de 0,1 a 5,0 mm y, preferentemente, de 0,2 a 3,5 mm. El espesor de la membrana oscila entre 0,1 y 1,0 mm, preferentemente, entre 0,2 y 0,6 mm.

PARTE EXPERIMENTAL

Prueba de liberación del fármaco

5 La velocidad de liberación del fármaco desde el dispositivo se mide *in vitro* de la siguiente manera:

Los sistemas de administración están unidos a un soporte de acero inoxidable en posición vertical y los soportes con los dispositivos se colocan en botellas de vidrio que contienen 250 ml o menos de un medio. Se agitan las botellas de vidrio en un baño de agua de agitación a 100 rpm a 37 °C. Se retira el medio de disolución y es reemplazado por un medio de disolución nuevo en intervalos de tiempo predeterminados, y se analiza la cantidad de fármaco liberado utilizando métodos de HPLC estándares. La concentración del medio de disolución y el momento de cambio (retiro y reemplazo) del medio se seleccionan a fin de mantener las condiciones de sedimentación durante la prueba. Se selecciona la frecuencia de la toma de muestras para mantener las condiciones de sedimentación en el medio.

La invención, así como también las velocidades de liberación, que fueron al nivel esperado, se ilustran a través de los siguientes ejemplos no limitativos.

Los sistemas de administración de los ejemplos se fabrican de acuerdo con las técnicas estándares conocidas en el arte y descritas en la solicitud de patente. El agente terapéuticamente activo se mezcla dentro de la composición de polímero y se procesa hasta obtener la forma deseada utilizando métodos conocidos. La membrana se produce y ensambla sobre los núcleos de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo, expandiendo la membrana

prefabricada con forma de tubo en un solvente adecuado, por ejemplo, propanol, isopropanol, o utilizando extrusión por recubrimiento o un método de coextrusión que se describe en la patente finlandesa FI 97947. De acuerdo con dicho método, cada uno de los núcleos se alimenta en la extrusora seguido de un espacio vacío lleno de aire u otro núcleo sin ingrediente activo. Los extremos de las varas fabricadas que comprenden los núcleos y la membrana se unen utilizando un tapón o un sellador. Se utiliza, preferentemente, sílice como carga.

Ejemplo 1

Sistema de administración para la administración simultánea de drospirenona, estradiol y tetrahidrofolato

Se prepara un dispositivo que comprende drospirenona a una velocidad de liberación meta de 1,6 mg/día y estradiol a una velocidad de liberación meta de 120 µg/día. El núcleo que contiene drospirenona está compuesto por la composición que contiene copolímero PEO-b-PDMS (25% en peso de la cantidad total de polímeros) y PDMS, y la longitud del núcleo es 100 mm. El segundo núcleo que comprende estradiol está compuesto por copolímero PEO-b-PDMS (24% en peso de la cantidad total de polímeros) y PDMS, y la longitud es 25 mm. El diámetro externo de los núcleos es 3,0 mm. Dos compartimientos con placebo agregados para separar los núcleos que contienen fármaco están compuestos por PDMS y su longitud oscila entre 20 y 25 mm. El contenido de drospirenona y estradiol en el núcleo es del 40% en peso y 18% en peso, respectivamente. La membrana que comprende 4% en peso de tetrahidrofolato

está producida con copolímero PEO-b-PDMS (15% en peso) y PDMS (85% en peso). La pared del tubo de membrana es de 0,25 mm, el diámetro interno oscila entre 2,85 y 2,9 mm y el diámetro externo oscila entre 3,35 y 3,4 mm. Los núcleos y la membrana con forma de tubo se producen por extrusión. El núcleo es recubierto con una membrana sumergiendo primero la membrana en propanol para que lo absorba. Los extremos del sistema de administración se unen y forman un anillo utilizando un tapón de polietileno.

Ejemplo 2

Sistema de administración para la administración simultánea de drospirenona, hemihidrato de estradiol, y ácido poliláctico

Se prepara un dispositivo que comprende drospirenona a una velocidad de liberación meta de 5,0 mg/día y hemihidrato de estradiol a una velocidad de liberación meta de 150 µg/día. El primer núcleo que comprende drospirenona (38% en peso) está compuesto por PEO-b-PDMS (45% en peso de la cantidad total de polímeros) y PDMS, y la longitud del núcleo es 130 mm. El segundo núcleo que comprende estradiol (20% en peso) está compuesto por PEO-b-PDMS (24% en peso de la cantidad total de polímeros) y PDMS, y la longitud es 10 mm. El diámetro externo del núcleo es 3,6 mm. Se agrega un núcleo inerte compuesto por PDMS para obtener una vara que tiene una longitud total de 180 mm. Los núcleos están recubiertos por una membrana compuesta por PEO-b-PDMS/PDMS en una relación

60:40, que contiene 10% en peso de ácido poliláctico. La capa de membrana se aplica sobre los núcleos prefabricados utilizando coextrusión. Un espacio vacío de 3 mm que queda entre los núcleos que contienen el fármaco se llena, durante el proceso, con el material de la membrana, formando así una membrana de separación. El espesor de la pared de la membrana es 0,3 mm, el diámetro interno del tubo es 3,4 mm y el diámetro externo oscila entre 4,0 y 4,05 mm.

Ejemplo 3

Sistema de administración para la administración simultánea de drospirenona y estradiol

Se prepara un dispositivo que comprende drospirenona a una velocidad de liberación meta de 3,0 mg/día y estradiol a una velocidad de liberación meta de 100 µg/día. El primer núcleo que comprende drospirenona (35% en peso) está compuesto por PEO-b-PDMS (41% en peso de la cantidad total de polímeros) y PDMS, y la longitud del núcleo es 130 mm. El segundo núcleo que comprende estradiol (18% en peso) está compuesto por PEO-b-PDMS (25% en peso de la cantidad total de polímeros) y PDMS, y la longitud es 10 mm. El diámetro externo del núcleo es 3,6 mm. Se agrega un núcleo inerte compuesto por PDMS para obtener una vara que tiene una longitud total de 170 mm. Los núcleos están recubiertos por una membrana compuesta por PEO-b-PDMS/PDMS en una relación 35:65. La capa de membrana se aplica sobre los núcleos prefabricados utilizando coextrusión. Un espacio vacío de 3 mm que queda entre los núcleos que contienen el fármaco se llena, durante el proceso, con el

material de la membrana, formando así una membrana de separación. El espesor de la pared de la membrana es 0,35 mm, el diámetro interno del tubo es 3,45 mm y el diámetro externo oscila entre 4,15 y 4,2 mm.

Ejemplo 4

Sistema de administración para la administración simultánea de drospirenona, etinilestradiol y *Lactobacillus*

Se prepara un dispositivo que comprende drospirenona a una velocidad de liberación meta de 0,5 mg/día y etinilestradiol a una velocidad de liberación meta de 20 µg/día. El primer núcleo que comprende drospirenona (28% en peso) está compuesto por PEO-b-PDMS (34% en peso de la cantidad total de polímeros), PDMS y sílice, y la longitud del núcleo es 80 mm. El segundo núcleo que comprende etinilestradiol está compuesto por PEO-b-PDMS (10% en peso de la cantidad total de polímeros) y PDMS, y la longitud del núcleo es 15 mm. Los núcleos están separados por núcleos de placebo inerte compuestos por un elastómero a base de siloxano que comprende grupos 3,3,3-trifluoropropilo unidos a los átomos de silicio del siloxano (el grado de sustitución con trifluoropropilo es del 49,5%), la longitud de los núcleos son 10 mm y 60 mm. El diámetro externo de los núcleos oscila entre 2,6-2,7 mm. Los núcleos están recubiertos por una membrana compuesta por PEO-b-PDMS/PDMS en una relación 10:90. El espesor de la pared de la membrana es 0,32 mm, el diámetro interno del tubo es 2,35 mm y el diámetro externo de aproximadamente 3 mm. Los extremos del sistema de administración se unen con pegamento de silicio para formar un sistema en forma de

anillo cerrado. La superficie externa de la membrana está recubierta con una capa delgada de *Lactobacillus acidophilus*.

5

Ejemplo 5

Sistema de administración para la administración simultánea de drospirenona, etinilestradiol y una combinación de cepas de *Lactobacillus*

10 El primer núcleo que comprende drospirenona (30% en peso) está compuesto por PEO-b-PDMS (34% en peso de la cantidad total de polímeros), PDMS (34% en peso de la cantidad total de polímeros) y sílice, y la longitud del núcleo es 170 mm. El núcleo está recubierto por una
15 membrana compuesta por PEO-b-PDMS/PDMS en una relación 50:50. El espesor de la pared de la membrana es 0,45 mm y el diámetro externo del núcleo recubierto con la membrana es 4,9 mm. Los extremos del sistema de membrana-núcleo se unen y forman un sistema de administración cerrado
20 utilizando un adhesivo. El segundo núcleo comprende un disco de etinilestradiol recubierto con una membrana de PDMS. El diámetro del núcleo es 4 mm y el espesor es 2 mm. El espesor de la pared de la membrana es 0,4 mm. Este segundo núcleo se fija a la superficie del anillo de
25 drospirenona utilizando un adhesivo. Finalmente, el sistema de administración está levemente recubierto con una mezcla de granulados de *Lactobacillus gasseri* y *Lactobacillus rhamnosus GR-1* suspendidos en una grasa endurecida (Witepsol®) para obtener un recubrimiento delgado. Las
30 velocidades de liberación promedio son 2 mg/día de drospirenona y 14 µg/día de etinilestradiol.

Ejemplo 6**Sistema de administración para la administración
5 simultánea de drospirenona, etinilestradiol y *Lactobacillus***

Se prepara un dispositivo que comprende drospirenona a una velocidad de liberación meta de 2,5 mg/día y etinilestradiol a una velocidad de liberación meta de 15 µg/día. El primer núcleo que comprende drospirenona
10 (30% en peso) está compuesto por PEO-b-PDMS (45% en peso de la cantidad total de polímero) y PDMS, y la longitud del núcleo es 120 mm. El segundo núcleo que comprende etinilestradiol (10% en peso) está compuesto por PDMS y la longitud del núcleo es 20 mm. El diámetro externo del
15 núcleo es 3,5 mm. Se agregan núcleos inertes de 8 mm y 10 mm compuestos por PDMS para separar los núcleos que contienen el fármaco. Los núcleos están recubiertos por una membrana compuesta por PEO-b-PDMS/PDMS en una relación 30:70. El espesor de la pared de la membrana es 0,3 mm, el
20 diámetro interno del tubo oscila entre 3,3 y 3,35 mm y el diámetro externo oscila entre 3,9 y 3,95 mm. Los extremos del sistema de administración se unen para formar un sistema cerrado utilizando un tapón de virio y finalmente el sistema se sumerge en una suspensión de *Lactobacillus*
25 *reuteri* RC-14 para obtener un recubrimiento delgado.

Ejemplo 7**Sistema de administración para la administración
simultánea de drospirenona, hemihidrato de estradiol y
30 *Lactobacillus***

El primer núcleo que comprende drospirenona (10%

en peso) está compuesto por PEO-b-PDMS (36% en peso de la cantidad total de polímeros), PDMS (30% en peso de la cantidad total de polímeros) y sílice, y la longitud del
5 núcleo es 160 mm. El segundo núcleo que comprende hemihidrato de estradiol (10% en peso) está compuesto por PDMS. El núcleo que tiene una longitud de 160 mm y un diámetro de 2 mm se une a la superficie interna del núcleo de drospirenona. Los núcleos están recubiertos por una
10 membrana compuesta por PEO-b-PDMS/PDMS en una relación 55:45. El espesor de la pared de la membrana es 0,45 mm. El diámetro externo del núcleo recubierto con la membrana es 4,9 mm. Los extremos del sistema de membrana-núcleo se unen y forman un sistema de administración cerrado utilizando un
15 adhesivo de silicona. Los gránulos de *Lactobacillus reuterii* RC-14 suspendidos en una grasa endurecida (Witepsol®); 20 mg de suspensión, de los cuales 10% en peso comprende la mezcla de *Lactobacillus* liofilizados y excipientes, por ejemplo lioprotectores, se unen
20 mecánicamente al surco en la superficie del sistema de administración. Las velocidades de liberación promedio son 3 mg/día para la drospirenona y 70 µg/día para el estradiol. La velocidad de liberación para *Lactobacillus* es 10^6 CFU.

25 Si bien se ha descripto la invención en términos de realizaciones y aplicaciones particulares, el experto en el arte puede generar, a la luz de estas enseñanzas, realizaciones y modificaciones adicionales sin apartarse del espíritu o exceder el alcance de la invención
30 reivindicada. En consecuencia, se entiende que las descripciones de la presente se ofrecen a modo de ejemplo

- 45 -

para facilitar la comprensión de la invención y no deben interpretarse como limitativas de su alcance.

1/3

Figura 1

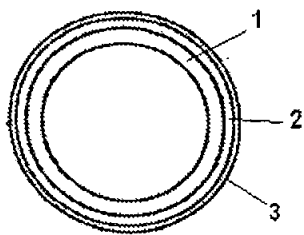


Figura 2a

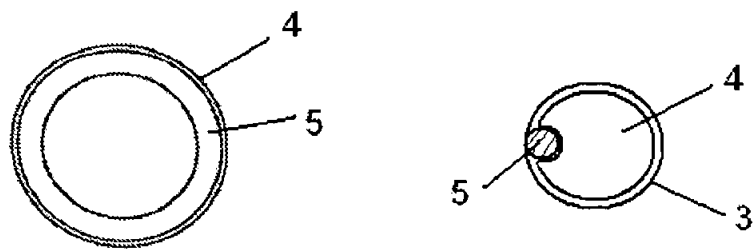


Figura 2b



Figura 3

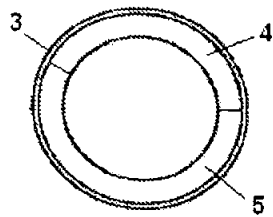


Figura 4

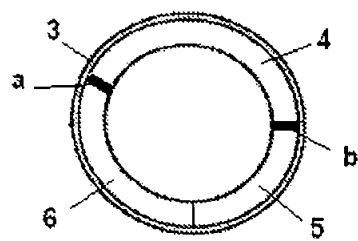


Figura 5

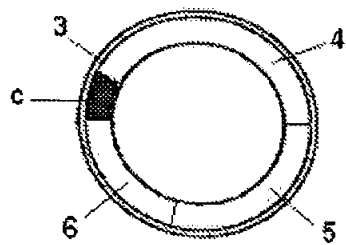
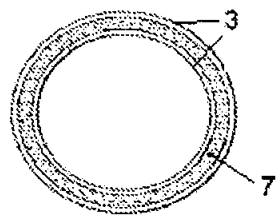


Figura 6



3/3

Figura 7

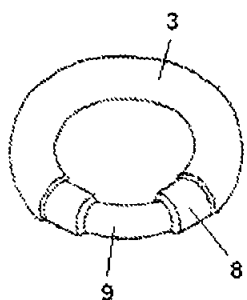
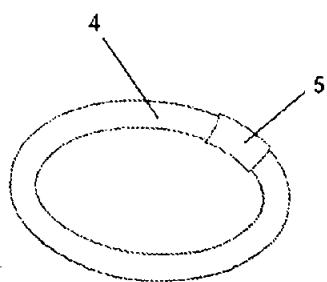


Figura 8



REIVINDICACIONES

1. Sistema de administración intravaginal para la liberación controlada de sustancias terapéuticamente activas o profármacos de las mismas a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, el sistema comprende al menos un compartimiento, este uno o cada compartimiento comprende un núcleo y una membrana que recubre el núcleo, el núcleo y la membrana consisten esencialmente de una misma o una diferente composición de polímero, caracterizado en que al menos un compartimiento comprende drospirenona y al menos un compartimiento, que puede ser el mismo o diferente del que comprende drospirenona, comprende un estrógeno, y donde la composición del polímero comprende elastómero con base de poli(dimetilsiloxano) que comprende los grupos poli(óxido de alquilenos).

2. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que uno de los compartimientos comprende una mezcla de drospirenona y un estrógeno.

3. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que el sistema de administración comprende al menos una sustancia capaz de proporcionar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas, y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

4. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado en que consiste esencialmente de un compartimiento que comprende una mezcla de drospirenona y un estrógeno, donde la membrana comprende al menos una sustancia capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o

-2-

mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

5. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado en que consiste esencialmente de un compartimiento que comprende una mezcla de drospirenona y un estrógeno, donde el núcleo comprende al menos una sustancia capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

6. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado en que consiste esencialmente de dos o más compartimientos, donde al menos un compartimiento comprende drospirenona y otro compartimiento comprende un estrógeno o una mezcla de drospirenona y un estrógeno, o al menos un compartimiento comprende un estrógeno y otro compartimiento comprende una mezcla de drospirenona y un estrógeno, y donde la membrana de al menos uno de los núcleos comprende al menos una sustancia capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

7. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado en que consiste esencialmente de dos o más compartimientos, donde al menos uno de los compartimientos comprende drospirenona y otro compartimiento comprende un estrógeno o una mezcla de drospirenona y un estrógeno, o al menos un compartimiento comprende un estrógeno y otro compartimiento comprende una mezcla de drospirenona y un estrógeno, y donde al menos uno de los compartimientos comprende al menos una sustancia

-3-

capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

8. Sistema de administración intravaginal de acuerdo
5 con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado en que el estrógeno se selecciona de entre el grupo consistente de estradiol, etinilestradiol, ésteres de estradiol, hemihidrato de estradiol, sulfamatos de estradiol, estriol succinato y estrógenos conjugados,
10 incluyendo los estrógenos equinos conjugados tales como estrona sulfato, 17β -estradiol sulfato, 17α -estradiol sulfato, sulfato de equilina, sulfato de 17β -dihidroequilina, sulfato de 17α -dihidroequilina, sulfato de equilenina, sulfato de 17β -dihidroequilenina y sulfato de
15 17α -dihidroequilenina, y mezclas de los mismos.

9. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado en que el estrógeno es estradiol, hemihidrato de estradiol, valerato de estradiol, succinato de estradiol, benzoato de estradiol,
20 etinilestradiol o sulfamato de estradiol.

10. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-9, caracterizado en que la sustancia capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o
25 mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual, se selecciona de entre el grupo de sustancias antimicrobianas, sustancias antifúngicas, sustancias antibacterianas, sustancias antivirales, vitaminas, minerales, enzimas, coenzimas, cofactores, microorganismos,
30 ácidos orgánicos, bacterias probióticas, y una variedad de moléculas extraídas de fuentes naturales tales como

-4-

aminoácidos, polisacáridos, péptidos, hormonas de origen natural e intermediarios bioquímicos.

11. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado en que la sustancia
 5 capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual, se selecciona de entre el grupo consistente de ácido láctico, ácido poliláctico, ácido glicólico, ácido poliglicólico,
 10 carbopol, polycarbófilo, ácido ascórbico, ácido D-pantoténico, ácido fólico y las formas reducidas de los mismos, en especial tetrahydrofolatos y metabolitos del ácido fólico, preferiblemente ácido 5-metil-6(S)-tetrahydrofólico y sus sales tales como las sales
 15 alcalinotérreas, especialmente la sal cálcica (Metafolin), ácido fumárico, ácido benzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido alginico, ácido sórbico, ácido tartárico, ácido edético y sales de estos ácidos, niacinámda, cepas de *bifidobacterium*, especies de *Lactobacillus*, por ejemplo,
 20 *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus reuterii* RC-14, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus cateniforme*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus paracasei* Lbp PB01, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*,
 25 *Lactobacillus acidophilus* Lba EB01, *Lactobacillus acidophilus* Lba EB02, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus crispatus* CTV05, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus fermentum* RC-14, *Lactobacillus fermentum* b-
 30 54, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus plantarum* Lbpl PB02, *Lactobacillus Lbxx* EB03, *Lactobacillus Lbxx* PB03,

Lactobacillus rhamnosus, *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y otros géneros o cepas de *Lactobacillus* esencialmente con las mismas propiedades, octoxinol-9, clorhexidina, cloruro de benzalconio y nonoxinol-9, o una combinación de al menos
5 dos de los mismos.

12. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado en que, en la composición de polímero, los grupos poli(óxido de alquileo) están presentes como injertos
10 terminados en alcoxi o bloques unidos con las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono.

13. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizado en que la composición de polímero también comprende la
15 composición de elastómero de poli(dimetilsiloxano).

14. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado en que, en la composición de polímero, la cantidad de grupos de poli(óxido de alquileo) que comprenden
20 polidimetilsiloxano es de 5 a 80% por peso de la cantidad total de polímeros.

15. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado en que los grupos de poli(óxido de alquileo) son grupos de
25 poli(óxido de etileno).

16. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 15, caracterizado en que el sistema comprende dos o más compartimientos, al menos dos de estos compartimientos son
30 adyacentes entre sí.

17. Sistema de administración intravaginal de acuerdo

-6-

con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 15, caracterizado en que el sistema comprende dos o más compartimientos, al menos dos de estos compartimientos están separados por un espacio inerte consistente esencialmente de una misma composición de polímero o de una diferente.

18. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 15, caracterizado en que el sistema comprende dos o más compartimientos, al menos dos de estos compartimientos están separados por una membrana de separación consistente esencialmente de una misma composición de polímero o de una diferente.

19. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, caracterizado en que la membrana comprende al menos dos capas, cada una consistente de una misma composición de polímero o de una diferente.

20. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-19, caracterizado en que la superficie de al menos una membrana comprende una sustancia capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas, y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

21. Método para brindar y/o mejorar la protección para un mamífero hembra contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual, a través de la utilización de un sistema de administración intravaginal destinado a la liberación controlada de drospirenona y un estrógeno a un nivel requerido para la anticoncepción o terapia de reemplazo hormonal, el método comprende las etapas de

-7-

ubicar el sistema de administración en el tracto vaginal
femenino y retener el sistema durante un período de tiempo
prolongado dentro del tracto vaginal, preferiblemente
durante al menos aproximadamente 21 días, donde el sistema
5 también libera opcionalmente una cantidad suficiente de una
sustancia capaz de brindar y/o mejorar la protección contra
infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la
protección contra enfermedades de transmisión sexual.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un sistema de administración intravaginal para la liberación controlada de drospirenona y un estrógeno y, opcionalmente, también comprende una o más sustancias terapéuticamente activas o promotoras de la salud capaces de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas, y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual. El sistema de administración comprende uno o más compartimientos, cada uno de los cuales comprende un núcleo y una membrana que recubre el núcleo, dicho núcleo y dicha membrana están compuestos esencialmente por la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde al menos un compartimiento comprende drospirenona y al menos un compartimiento, que puede ser igual o diferente del que comprende drospirenona, comprende un estrógeno o una mezcla de drospirenona y un estrógeno, y donde la membrana o la superficie de la membrana o al menos uno de los núcleos comprende dicha sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/FI2008/050670
LASIFICACION DEL MATERIAL:		
I. A61K9/00 J. A61K31/00 A61K31/56		
uerdo con la clasificación de patentes internacional (IPC) o ambas clasificaciones nacional e IPC.		
CAMPOS BUSCADOS.		
mentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación). K		
mentación buscada diferente a la documentación mínima al grado que esos documentos son incluidos en los campos buscados		
de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de base de datos y, cuando es practicable, términos usados en la búsqueda). O-Internal, WPI Data		
OCUMENTOS QUE SE HA CONSIDERADO SON RELEVANTES.		
Categoría	Cita de documentos, con indicación cuando sea apropiado, de los pasajes la importantes.	Relevante a la cláusula No
X	WO 2005/089723 A (AKZO NOBEL NV (NL); DE GRAAFF WOUTER (NL); GROEN JANNEKE SOPHIE (NL)); 29 de Septiembre de 2005 (29-09-2005) citado en la solicitud	1-3,5, 7-10,12, 17,18
Y	página 2, línea 9 - página 9, línea 27	4,6,11, 13-16, 19-21
X	WO 2006/084082 A (DURAMED PHARMACEUTICALS INC (US); DILIBERTI CHARLES E (US); MAHASHABDE) 10 de Agosto de 2006 (10-08-2006) párrafo [0011] - párrafo [0015] párrafo [0026] párrafo [0072] - párrafo [0075] párrafo [0087]	1,2
] Documentos adicionales están listados en la continuación del inciso C. [X] Ver familia de patentes anexada.		
Categorías especiales de documentos citados : Documento que define el estado general de la técnica que no se considera ser parte de relevancia particular. Documentos anteriores publicados en o después de la fecha de presentación internacional. Documento que puede arrojar dudas sobre la o las cláusulas de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra ración especial (como especificado). Documento que se refiere a una disposición oral, uso, exhibición u otro medio. Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.		"T" Ultimo documento presentado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud pero que se cita para entender el principio o teoría sub-yacente de la invención. "X" Documento de particular importancia; la invención reivindicada no se puede considerar novedosa o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando este documento se toma solo. "Y" Documento de particular importancia; la invención reivindicada no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento se combine con uno más de otros de esos documentos, esa combinación siendo obvia a una persona experta en la técnica. "8" Documento miembro de la misma familia de patentes.
a de la terminación real de la búsqueda internacional 9 de Marzo de 2009 (09-03-2009)		Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 19 de Marzo de 2009 (19-03-2009)
ire y dirección de correos del ISA/US CINA DE PATENTES EUROPEAS, P.B. 5818 Patentlaan 2 280 HV Rijswijk - Países Bajos +31 70 340- 2040 Tx: 31 651 epo nl +31 70 340- 3016		Funcionario autorizado: Lickel, Andreas

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/FI2008/050670

c. (Continuación) DOCUMENTOS QUE SE HA CONSIDERADO SON RELEVANTES.		
Categoría	Cita de documentos, con indicación cuando sea apropiado, de los pasajes la importantes.	Relevante a la cláusula No
Y	US 2004/247674 A1 (HAAPAKUMPU TIMO [FI] ET AL) 9 de Diciembre de 2004 (09-12-2004) párrafo [0013] - párrafo [0037] párrafo [0060] párrafo [0081] párrafo [0095] - párrafo [0124] párrafo [0147] - párrafo [0163]	11, 13-16, 19-21
Y	GB 1 528 602 A (SCHERING AG) 18 de Octubre de 1978 (18-10-1978) todo el documento	4,6,21
A	WO 98/04220 A (POPULATION COUNCIL INC [US]) 5 de Febrero de 1998 (05-02-1998)	
A	WO 97/02015 A (AKZO NOBEL NV [NL]; GROENEWEGEN RUDOLF JOHANNES JO (NL); SAM ANTONIUS) 23 de Enero de 1997 (23-01-1997)	
A	WO 95/00199 A (LEIRAS OY (FI); LEHTINEN MATTI (FI); TALLING CHRISTINE (FI)) 5 de Enero de 1995 (05-01-1995) citado en la solicitud	
A	WO 00/28968 A (LEIRAS OY (FI); MARKKULA TOMMY [GB]; ALA SORVARI JUHA [FI] JUKARAINEN) 25 DE mayo de 2000 (25-05-2000)	

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de la familia de patentes

**Solicitud Internacional No
PCT/FI2008/050670**

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2005089723 A	29-09-2005	AR 048185 A1	05-04-2006
		AU 2005224056 A1	29-09-2005
		BR PI0509146 A	04-09-2007
		CA 2559224 A1	29-09-2005
		CN 1933820 A	21-03-2007
		JP 2007530500 T	01-11-2007
		TW 290837 B	11-12-2007
		US 2007141102 A1	21-06-2007
WO 2006084082 A	10-08-2006	CA 2601773 A1	10-08-2006
		EP 1853272 A1	14-11-2007
		US 2006183724 A1	17-08-2006
US 2004247674 A1	09-12-2004	NINGUNO	
GB 1528602 A	18-10-1978	AU 501432 B2	21-06-1979
		CS 181791 B2	31-03-1978
		DD 121601 A5	12-08-1976
		DK 463575 A	19-04-1976
		EG 11804 A	31-12-1981
		ES 441814 A1	16-06-1977
		FR 2287917 A1	14-05-1976
		HU 173933 B	28-09-1979
		IE 42345 B1	16-07-1980
		IL 48277 A	10-03-1978
		IT 1048462 B	20-11-1980
		JP 51064793 A	04-06-1976
		NL 7512254 A	21-04-1976
		NO 753500 A	21-04-1976
		SE 415070 B	08-09-1980
		SE 7511619 A	20-04-1976
		SU 627736 A3	05-10-1978
		US 4012496 A	15-03-1977
WO 9804220 A	05-02-1998	AT 290836 T	15-04-2005
		AU 4043197 A	20-02-1998
		BR 9706802 A	31-08-1999
		CA 2232635 A1	05-02-1998
		CN 1198091 A	04-11-1998
		DE 69732760 D1	21-04-2005
		DE 69732760 T2	13-04-2006
		DK 862396 T3	11-07-2005

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de la familia de patentes

**Solicitud Internacional No
PCT/FI2008/050670**

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9804220	A	05-02-1998	EP 0862396 A1 09-09-1998
			ES 2239363 T3 16-09-2005
			JP 3970936 B2 05-09-2007
			JP 11512965 T 09-11-1999
			PT 862396 T 29-07-2005
			US 6126958 A 03-10-2000
			US 5972372 A 26-10-1999
WO 9702015	A	23-01-1997	AT 207736 T 15-11-2001
			AU 6360896 A 05-02-1997
			DE 69616551 D1 06-12-2001
			DE 69616551 T2 29-05-2002
			DK 836473 T3 11-02-2002
			ES 2166894 T3 01-05-2002
			US 6544546 B1 08-04-2003
WO 9500199	A	05-01-1995	AT 177657 T 15-04-1999
			AU 674758 B2 09-01-1997
			AU 6848194 A 17-01-1995
			BR 9407118 A 03-09-1996
			CN 1125403 A 26-06-1996
			CZ 9503208 A3 17-07-1996
			DE 69417232 D1 22-04-1999
			DE 69417232 T2 04-11-1999
			DK 703802 T3 11-10-1999
			EE 3202 B1 16-08-1999
			EP 0703802 A1 03-04-1996
			ES 2130423 T3 01-07-1999
			FI 932789 A 18-12-1994
			GR 3030565 T3 29-10-1999
			HU 74548 A2 28-01-1997
			JP 3803714 B2 02-08-2006
			JP 8511240 T 26-11-1996
			LT 1957 A 31-01-1995
			LV 12452 A 20-04-2000
			NO 955029 A 12-12-1995
			PL 312193 A1 01-04-1996
			RU 2121824 C1 20-11-1998
			US 5694947 A 09-12-1997

REPORTÉ DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre los miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/FI2008/050670

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de publicación
W0 0028968	A	25-05-2000	
		AT 267004 T	15-06-2004
		AU 760302 B2	08-05-2003
		AU 1048800 A	05-06-2000
		BG 65042 B1	31-01-2007
		BG 105501 A	31-12-2001
		BR 9915326 A	09-10-2001
		CA 2351068 A1	25-05-2000
		CN 1326337 A	12-12-2001
		CZ 20011569 A3	17-10-2001
		DE 69917477 D1	24-06-2004
		DE 69917477 T2	02-06-2005
		DK 1128811 T3	27-09-2004
		EE 200100256 A	16-12-2002
		EP 1128811 A1	05-09-2001
		ES 2221454 T3	16-12-2004
		HK 1041814 A1	29-04-2005
		HU 0104037 A2	29-04-2002
		ID 29190 A	09-08-2001
		JP 2002529493 T	10-09-2002
		NO 20012047 A	28-06-2001
		NZ 511216 A	27-09-2002
		PL 348113 A1	06-05-2002
		PT 1128811 T	30-09-2004
		RU 2226387 C2	10-04-2004
		SK 5132001 A3	06-11-2001
		UA 64822 C2	17-09-2001
		US 6063395 A	16-05-2000
		ZA 200103298 A	25-10-2001

Forma PCT/ISA/210 (anexo de familia de patentes) (Abril 2005)

REPORTÉ DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/FI2008/050670

Recuadro II Observaciones cuando ciertas cláusulas han sido encontradas no buscables (Continuación del mismo 2 de la primera hoja)

Este reporte internacional no ha sido establecido respecto a ciertas cláusulas bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- 1. ☒ Cláusulas Nos. 22
porque éstas se refieren a materia que no requirió buscar esta autoridad; a saber :
Un método para tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de terapia, ver regla 39.1 (IV)
- 2. Cláusulas Nos.
porque éstas se refieren a partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos a tal grado que no se puede realizar una búsqueda internacional significativa
- 3. Cláusulas Nos.
porque éstas son cláusulas dependientes y no están redactadas de acuerdo con el segundo y tercer acuerdos de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones en que la unidad de invención es defectuosa (Continuación del mismo 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

- 1. Como se requirió, se pagaron derechos de búsqueda adicionales oportunamente por el solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre todas las cláusulas buscables.
- 2. Como todas las cláusulas buscables pueden ser buscadas sin esfuerzo justificando un impuesto adicional, ésta Autoridad no invita al pago de ningún impuesto adicional.
- 3. Como solamente algunos de los impuestos de búsqueda adicionales fueron pagados a tiempo por el solicitante, éste reporte de búsqueda cubre solamente aquellas cláusulas para las cuales los impuestos fueron pagados, específicamente las cláusulas No:
- 4. No siendo requerido el pago de impuestos adicionales éstos fueron pagados por el solicitante. En consecuencia, éste reporte de búsqueda internacional esta restringido a la primera invención mencionada en las cláusulas, esto es cubierto por las cláusula No:

Remarque en protesta

Los impuestos de búsqueda adicionales fueron acompañados por la protesta del solicitante.

No hubo protesta acompañando el pago de los impuestos de búsqueda adicionales.

2) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Oficina Internacional



PCT

43) Fecha de Publicación Internacional:
28 de Mayo de 2009 (28-05-2009)(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2009/066006 A11) Clasificación Internacional de Patentes ⁷:A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

1) Número de Solicitud Internacional: PCT/FI2008/050670

2) Fecha de Presentación Internacional:

19 de Noviembre 2008 (19-11-2008)

5) Idioma de Presentación: Inglés

6) Idioma de Publicación: Inglés

0) Datos de Prioridad:

07397042.8 22 de Noviembre de 2007 (22-11-2007) EP
07397043.6 22 de Noviembre de 2007 (22-11-2007) EP1) Solicitante: (Para los estados designados excepto US):
BAYER SCHERING PHARMA OY [FI/FI]; Pansiontie 47, FI-20210 Turku (FI).

2) Inventores: y

5) Inventores/Solicitantes (Sólo para E.U.A.): **TALLING, Christine** [FI/FI]; Hännikönkatu 51, FI-20610 Turku (FI). **HANES, Vladimir** [DE/US]; 90 Highland Avenue, Tarrytown, New York 10591 (US). **KEINÄNEN, Antti** [FI/FI]; Frantsinkatu 4 C 14, FI-20540 Turku (FI). **HOLMBERG, Svante** [FI/FI]; Hirvikoirankatu 9 A 1, FI-20900 Turku (FI). **NIKANDER, Hannu** [FI/FI]; Säkyläntie 736, FI-21330 Paattinen (FI).(74) Agente: **OY JALO ANT-WUORINEN AB**; Iso Roobertinkatu 4-6 A, FI-00120 Helsinki (FI).

(81) Estados Designados (salvo que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

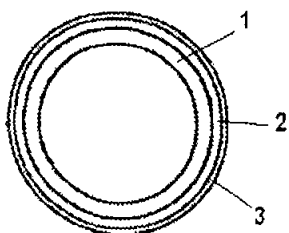
(84) Estados Designados (salvo que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada

- Con el Reporte de Búsqueda Internacional
- antes de la expiración del tiempo límite para modificar las reivindicaciones, se publicará de nuevo en caso de recibir modificaciones.

4) Título: SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL

Figura 1



(57) Extracto: La presente invención se refiere a un sistema de administración intravaginal para la liberación controlada de drospirenona y un estrógeno y, opcionalmente, también comprende una o más sustancias terapéuticamente activas o promotoras de la salud capaces de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas, y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual. El sistema de administración comprende uno o más compartimientos (2, 4, 5), cada uno de los cuales comprende un núcleo (7) y una membrana (3) que recubre el núcleo, dicho núcleo y dicha membrana están compuestos esencialmente por la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde al menos un compartimiento comprende drospirenona y al menos un compartimiento, que puede ser igual o diferente del que comprende drospirenona, comprende un estrógeno o una mezcla de drospirenona y un estrógeno, y donde la membrana o la superficie de la membrana o al menos uno de los núcleos comprende dicha sustancia terapéuticamente activa o promotora de la salud.

FOR INTELLECTUAL PROPERTY

Yo, _____ actuando en
nombre y representación de _____
con domicilio en _____

por el presente nombra a la Dra. Mónica Wolf Wasserman, identificada con C. C. No. 51.711.267 y/o al Dr. Jesús M. Méndez Bermúdez, identificado con C. C. No. 13.491.525, miembros de la firma WOLF • MENDEZ • ABOGADOS ASOCIADOS, con domicilio en la Diagonal 83A No. 23 - 90, de Bogotá D.C. - Colombia, como sus representantes legales, para que actúen conjunta o separadamente al propósito de recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. En desarrollo de dicha calidad los representantes, o los apoderados que ellos designen, podrán recabar de las autoridades administrativas, sanitarias, judiciales, de policía, o cualquier otra competente, la obtención de Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Diseños Industriales, Registro de Marcas, Depósito de Nombres Comerciales y Enseñas, Derechos de Autor, Nombres de Dominio y Registros Sanitarios, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, reposiciones, apelaciones y reclamos, presentar denuncias penales, acciones por competencia desleal, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar cesiones, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, presentar oposiciones, solicitar cancelaciones, renunciaciones voluntarias de derechos, nulidades, revocar poderes otorgados anteriormente, elevar recursos ordinarios y extraordinarios de súplica y en fin tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, conciliar, comprometer, sustituir en todo o en parte, revocar sustituciones y ratificar actuaciones anteriores hechas en calidad de Agentes Oficiosos.

Dado y firmado en _____

The undersigned,
acting on behalf of Bayer Schering Pharma Oy,

with domicile in Pansiontie 47, FI-20210 Turku, Finland

hereby appoints Dr. Mónica Wolf Wasserman, identified with Citizenship Card No. 51.711.267 and/or Dr. Jesús M. Méndez Bermúdez, identified with Citizenship Card No. 13.491.525, attorneys at law of the firm WOLF • MENDEZ • ABOGADOS ASOCIADOS domiciled in Diagonal 83A No. 23 - 90, of Bogotá - Colombia, as our legal representatives, so that either or both said attorneys may act for the purpose of receiving notifications and to appoint attorneys to act in and out of court. In such capacity the representatives, or the attorneys by them appointed, may request from the administrative, health, judicial, police, or any other competent authorities, Patents of Invention, Utility Models, Industrial Designs, Registration of Trade Marks, Deposit of Corporate and Trade Names, Ensigns, Copyright, Domain Names and Sanitary Registration, as well as assignments, extensions, renewals, changes of name, registration of licenses of exploitation and licenses of use, for which they are empowered to take before said authorities all the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, reconsideration petitions, appeals and claims, to file criminal denunciations, unfair competition actions, to request the application of precautionary measures, to accept assignments, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all documents and proceeds, giving the respective acquittance or receipt; to file oppositions, request cancellations, voluntary abdication of rights, nullities, to revoke any power of attorney previously granted, to file an ordinary and an extraordinary appeal for reversal and to take any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, with all necessary legal faculties to receive, withdrawal, compromise, transact, conciliate, substitute in all or in part, to revoke substitutions and ratify acts done as attorney de facto.

Given and signed in _____
on 28 September 2007

Bayer Schering Pharma Oy

CORPORATE SEAL
TO BE AFFIXED

Hannu NIKANDER
Company Patent
Attorney

Juhani SYRJÄLÄ
Senior Legal
Counsel

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

_____ días del mes de _____ de 200____
se presentó personalmente ante mí, Notario Público _____

_____ es) doy fé de conocer y me consta que es (son) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento presentado, declarando ante mí, que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público

(Sociedades)

_____ escrito Notario Certifica: que la firma que antecede por _____

_____ ca; que el signatario desempeña actualmente el _____

_____ i facultado para otorgar este poder, que el _____ para el que se otorga este poder está contenido dentro del objeto social de la Compañía; a Compañía está domiciliada en _____

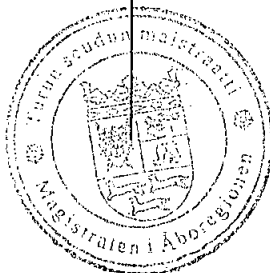
_____ nente existe y está organizada de acuerdo con las _____

_____ os hechos anteriores me constan por haber visto los documentos siguientes y de todo ello doy _____

_____ firmado en _____

El Notario Público

(Con legalización consular o apostilla)



NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this _____ day of _____ 200____
personally appeared before me, Notary Public _____

_____ to me known, and known to me to be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies: that the preceding signature by Dr. Hannu NIKANDER and Mr. Juhani SYRJÄLÄ

is authentic; that the signer at present fills the post of _____ Company Patent Attorney and Senior Legal Counsel of Bayer Schering Pharma Oy

and that he is empowered to grant this power; that the purpose for which this power is granted falls within the chartered scope of the company's activities; that said company is domiciled in Turku, Finland

_____ and it actually exists and is organized in accordance with the laws of Finland

_____ All the foregoing facts are known to me due to my having examined the following documents to which I, the Notary, attest: _____

_____ Granted and signed in Turku, Finland

Notary Public

(With consular legalization or apostille)

HEIKKA SUJAMÄKI
lentokirjallinen, julkisen notarial
Aboligiumen, notarial publicus
Turku, Finland

12.11.2010



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Maa: Suomi
Land: Finland

Tämän yleisen asiakirjan:
Denna allmänna handling:

2. on allekirjoittanut
är undertecknad av Pekka Siljamäki

3. toimiessaan
i egenskap av henkikirjoittajana, julkisena notaarina (notarius publicus)

4. Siinä oleva leima/sinetti on
är försedd med sigill/stämpel av Turun seudun maistraatin sinettileima

Todistetaan
Intygas

5. Turussa 6. 4 päivänä loka kuuta 2007 (4.10.2007)
i Åbo den 2007

7. av Raija Ahvamaa, Turun seudun maistraatin julkinen notaari (notarius publicus)

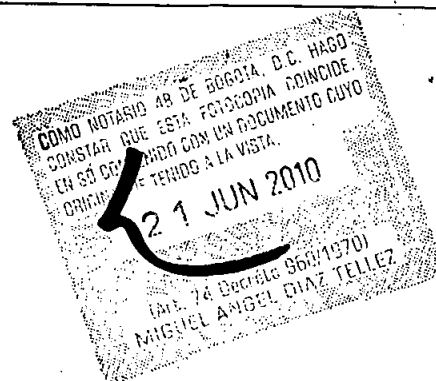
8. No T802 /2007
Nr

9. Sinetti/Leima:
Sigill/Stämpel



10. Allekirjoitus:
Underskrift

Raija Ahvamaa
Raija Ahvamaa
Henkikirjoittaja, julkinen notaari
Häradsskrivare, notarius publicus
Turku, Finland



Verificación de Traducción y traducción de sellos en documento "Para Propiedad Intelectual", firmado por Hannu Nikander, Abogado de la Compañía de Patentes y Juhani Sirjala, Consultor Legal Senior:

La traducción esta correcta y corresponde completamente un idioma al otro en su totalidad.

Nota:

Sello corporativo a ser fijado: sin sello

FIRMADO Y SELLADO

PEKKA SILJAMAKI

NOTARIO PUBLICO

TURKI, FINLANDIA

Sello redondo:

Magistrado del Área de Turku

Magistrado Regional

APOSTILLE

(Convención de la Haya Octubre 5, 1961)

1. Pais: SUOMI, FINLANDIA
Este documento público
2. Ha sido firmado por: PEKKA SILIJAMAKI
3. Actuando en la capacidad de: NOTARIO PUBLICO
4. Llevando el sello/estampilla de: MAGISTRADO DEN TURKU,
MAGISTRADO REGIONAL



CERTIFICADO

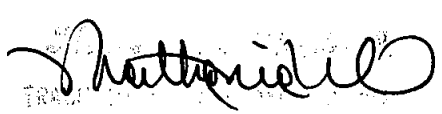
- 5. En: TURUSSA
- 6. El dia 4 de OCTUBRE 2007.
- 7. Por: MAGISTRADO DEL AREA – NOTARIO PUBLICO
- 8. No. **T 802 /2007**
- 9. Sello/Estampilla: MAGISTRADO REGIONAL
- 10. Firma: FIRMADO

RAIJA AHVAMAA
NOTARIO PUBLICO
TURKU, FINLANDIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2007 NOV -2 A 11:07
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NOTA DEL TRADUCTOR:

Yo, Martha Lucia Morales, traductor- intérprete oficial certifico aquí por esta
que la traducción anterior corresponde al documento adjunto, Bogotá, D.C.
Noviembre 1º., 2007


TRADUCTORA

Martha Lucia Morales

Trad.Ofic.No. 24040-110107.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
8808
MARTE MORALES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO 48 DE BOGOTA D.C. HAGO
CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE
EN SU CONTENIDO CON UN DOCUMENTO CUYO
ORIGINAL SE ENVIÓ A LA VISTA.
21 JUN 2010
MIGUEL ANGEL GARCIA TELLEZ

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York 6. the 03rd day of May 2010

7. by Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10759859B

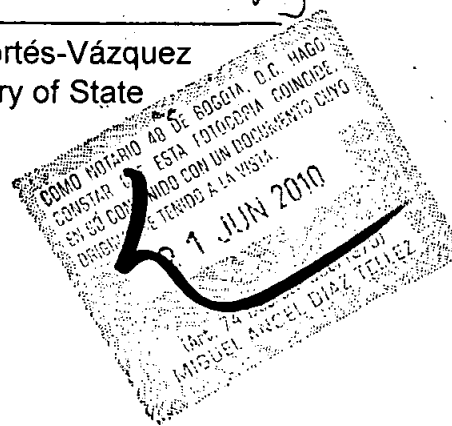
9. Seal/Stamp

10. Signature



Lorraine Cortés-Vázquez

Lorraine Cortés-Vázquez
Secretary of State



State of New York
County of Westchester

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this 30th day of April 2010
personally appeared before me, Notary Public

Vladimir Agnes

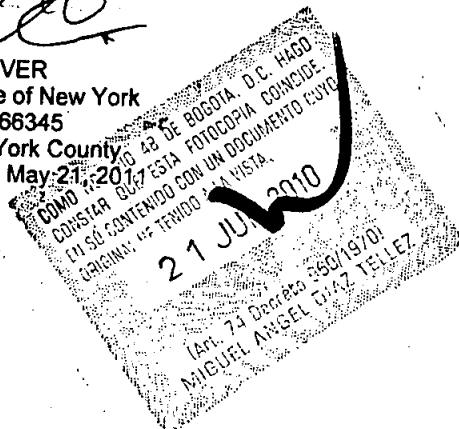
to me known, and known to me to be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.

[Signature]
Notary Public

COUNTY CLERK

Subscribed and sworn before me
this 30th day of April 2010
[Signature]
Notary Public

DAVID LEVER
Notary Public, State of New York
No. 01LE6166345
Qualified in New York County
Commission Expires May 21, 2017



ASSIGNMENT OF DESIGN

WHEREAS:

- | | |
|----------------------|--------------------|
| 1) Christine TALLING | 2) Vladimir HANES |
| 3) Antti KEINÄNEN | 4) Svante HOLMBERG |
| 5) Hannu NIKANDER | |

hereinafter referred to as ASSIGNORS, have invented and own an invention entitled

"Vaginal delivery system"

WHEREAS:

Bayer Schering Pharma Oy, domiciled in Pansiontie 47, FI-20210 Turku, Finland, (hereinafter referred to as ASSIGNEE), is desirous of acquiring the entire interest in, to, and under said design and under design or similar legal protection to be obtained therefore in Colombia and in any and all foreign countries,

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN:

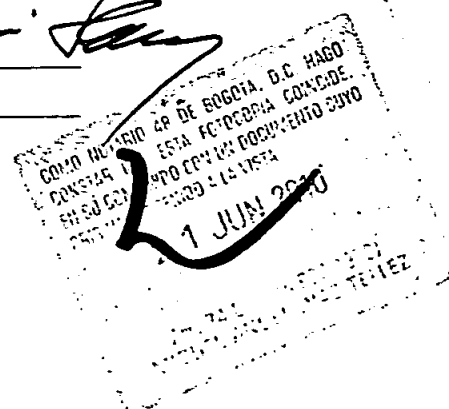
Be it known that in consideration for the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of the sum of US\$1.00 (One American Dollar), the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good consideration, ASSIGNOR hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE and the successors and assignees of ASSIGNEE the full and exclusive right, title and interest in and to any design(s) disclosed in the above-referenced application, including all such right, title and interest for the Colombian territorial possessions and for all foreign countries and further including all rights to claim priority, in and to any and all improvements which are obtained for said invention by said application or any continuation, division, renewal, substitute or reissue thereof or any legal equivalent thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or incumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale. ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said application, said invention and legal equivalents in foreign countries as may be known and accessible to ASSIGNORS and will testify as to the same in any interference or litigation related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said equivalents thereof in any foreign country which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

IN WITNESS WHEREOF, today, 30 APRIL 2010 (date)

- 1) _____
 3) _____
 5) _____

- 2) Vladimir Hanes
 4) _____





776785 Form 1

State of New York }
County of New York, } ss.:

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

DAVID LEVER

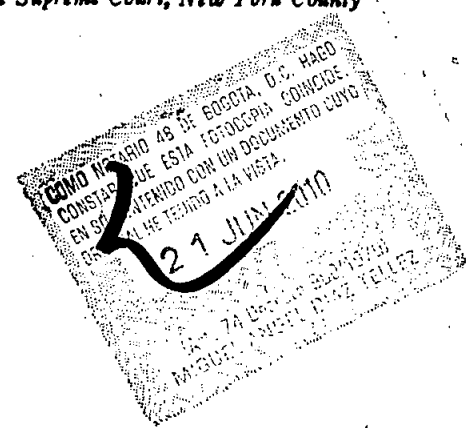
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FEE PAID \$3.00 MAY 03, 2010

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



Traducción Oficial 013.10**Estado:** Nueva York**Condado:** Westchester**CERTIFICADO NOTARIAL****(Individual)**

A los 30 días del mes de Abril de 2010, personalmente compareció ante mí, Notario Público, Vladimir Hanes, por mí conocido y a quien conozco como la persona descrita en y quien formalizó el documento anterior, y que él (ellos) debidamente admitió que él (ellos) formalizó el mismo para los usos y propósitos allí expuestos.

(Firma)

Secretario del Condado

Estado de Nueva York
Condado de Nueva York

Formulario 776785

Yo, NORMAN GOODMAN, Secretario del Condado y Secretario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, un Tribunal de Registro, con sello por ley,

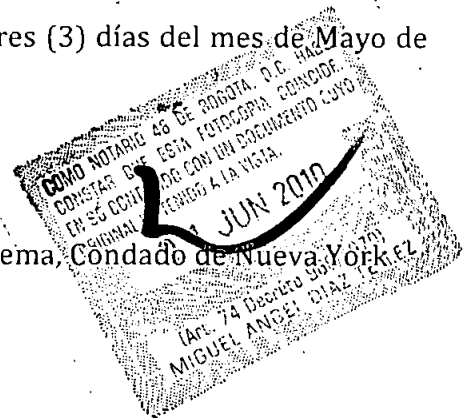
POR LA PRESENTE CERTIFICO conforme a la Ley Ejecutiva del Estado de Nueva York que, DAVID LEVER, cuyo nombre se suscribe a la declaración jurada, deposición, certificado notarial de reconocimiento o prueba, fue al momento de tomar las mismas un NOTARIO PÚBLICO en y para el Estado de Nueva York, debidamente autorizado, jurado y calificado para actuar como tal; en cumplimiento de la ley, una autorización o un certificado de carácter oficial, con su firma fue presentada en mi oficina; al momento de tomar dicha prueba, reconocimiento o juramento, fue debidamente autorizado a tomar el mismo; conozco muy bien la letra de dicho NOTARIO PÚBLICO, o comparé la firma del instrumento adjunto con su firma depositada en mi oficina y que creo que dicha firma es genuina.

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello el presente a los tres (3) días del mes de Mayo de 2010

Tasa Pagada: \$3.00

(Firma)

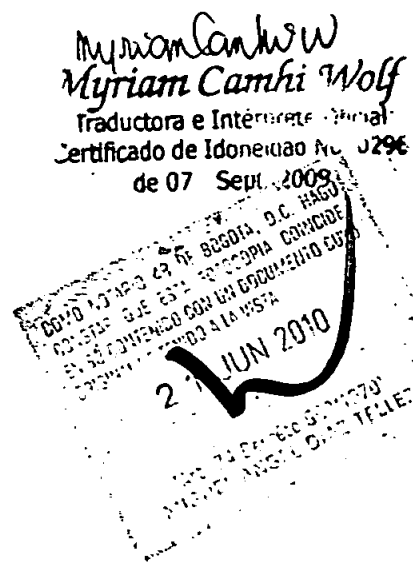
Secretario del Condado y Secretario de la Corte Suprema,



Traducción Oficial 013.10

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA
EN LOS ARCHIVOS DE LA CARRERA 16 NO. 94-61 APTO. 601 PARA SU
CONFRONTACIÓN. TEL. 6170141

MYRIAM CAMHI W.
C.C. 1.020.728.147 BOGOTÁ
TRADUCTORA/INTÉRPRETE OFICIAL
CERTIFICADO DE IDONEIDAD NO. 0296 DEL 7 DE SEPTIEMBRE DE 2009
FIN DE LA TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 013.10



Traducción Oficial 013.10

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 013.10 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS
realizada por Myriam Camhi, Traductora/Intérprete Oficial según Certificado de
Idoneidad no. 0296 del 7 de Septiembre de 2009. Bogotá, 9 de Junio de 2010

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
- 2. Fue firmado por **Norman Goodman**
- 3. Quién actúa en calidad de **Secretario del Condado**
- 4. Y está revestido del sello correspondiente al condado de **Nassau**

Certificado

- 5. En Nueva York, Nueva York
- 6. A los 3 días del mes de Mayo de 2010
- 7. Por el Secretario de Estado, Estado de Nueva York
- 8. No. NYC-10759859B
- 9. Sello
- 10. Firma

Lorraine Cortes Vázquez
Secretaria de Estado

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
161653
Myriam Camhi
TRADUCTORA/INTÉRPRETE OFICIAL
CERTIFICADO DE IDEONEIDAD
Nº 0296 DEL 7 DE SEPTIEMBRE DE 2009

2010 JUN 18 P 2:39
EFECTUACIÓN DE
COPIAS
BOGOTÁ D.C.

ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

COMO NOTARIO DE BOGOTÁ, D.C. H
CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CON
EN SU CONTENIDO CON UN DOCUMENTO CON
ORIGINAL HE TENIDO A LA VISTA.
2 JUN 2010
Ley 74 Decreto 960/1970
MIGUEL ANGEL DIAZ TELLEZ

[Handwritten mark]

Traducción Oficial 013.10

CESIÓN DE DISEÑO

Considerando:

- | | |
|----------------------|--------------------|
| 1) Christine TALLING | 2) Vladimir HANES |
| 3) Antti KEINÄNEN | 4) Svante HOLMBERG |

En adelante los CEDENTES, inventaron y son dueños de un invento llamado:
"Sistema de Administración Vaginal"

Considerando:

Que Bayer Schering Pharma Oy, con domicilio en Pansiontie 47, FI-20210, Turku, Finlandia (en adelante CESIONARIO), desea adquirir todo interés en, para y bajo dicho invento, bajo patente u otra protección legal similar que se obtenga por lo tanto en Colombia y en todo y cada uno de los países extranjeros.

AHORA, POR LO TANTO, A QUIÉN CORRESPONDA,

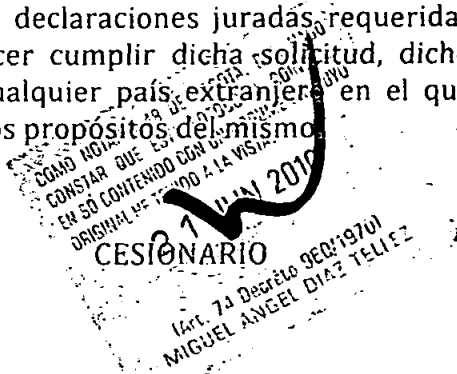
Se hace saber que en consideración del pago del CESIONARIO al CEDENTE por la suma de US\$1.00 (un dólar americano), del cual el presente es suficiente recibo y contraprestación válida, el CEDENTE vende, asigna y transfiere al CESIONARIO y a sus sucesores y cesionarios por la presente los derechos, títulos e intereses plenos y exclusivos en y para cualquier patente(s) divulgado(s) en la solicitud antes mencionada, que incluye todos los derechos, títulos e intereses para las posesiones territoriales Colombianas y para todos los países extranjeros y que incluye además todos los derechos para reclamar prioridad sobre todas y cada una de las mejoras que se obtengan sobre dicho invento a través de dicha solicitud o cualquier continuación, división, renovación, substitución, reexpedición del mismo o cualquier equivalente legal del mismo.

El CEDENTE conviene por la presente que no se ha hecho ni se hará ninguna cesión o venta ni se celebrará ningún acuerdo que pueda incurrir en conflicto de intereses con esta cesión y venta. El CEDENTE conviene además a su solicitud, se le proporcionará oportunamente al CESIONARIO todos los datos y documentos pertinentes relacionados con dicha solicitud, dicho invento y equivalentes legales en países extranjeros tal y como los conozcan y sean accesibles para los CEDENTES y que declararán lo mismo en cualquier intervención o litigio relacionado a esto al ejecutar y entregar oportunamente al CESIONARIO o a su representante legal todos y cada uno de los documentos, instrumentos o declaraciones juradas requeridas para solicitar, obtener, mantener, emitir o hacer cumplir dicha solicitud, dicho invento y dichos equivalentes del mismo en cualquier país extranjero en el que pueda ser necesario o aconsejable llevar a cabo los propósitos del mismo.

EN FE DE LO CUAL, Hoy, 30 de Abril de 2010

CEDENTE

(Firma)



ASSIGNMENT OF DESIGN

WHEREAS:

- | | |
|----------------------|--------------------|
| 1) Christine TALLING | 2) Vladimir HANES |
| 3) Antti KEINÄNEN | 4) Svante HOLMBERG |
| 5) Hannu NIKANDER | |

hereinafter referred to as ASSIGNORS, have invented and own an invention entitled

“Vaginal delivery system”

WHEREAS:

Bayer Schering Pharma Oy, domiciled in Pansiontie 47, FI-20210 Turku, Finland, (hereinafter referred to as ASSIGNEE), is desirous of acquiring the entire interest in, to, and under said design and under design or similar legal protection to be obtained therefore in Colombia and in any and all foreign countries,

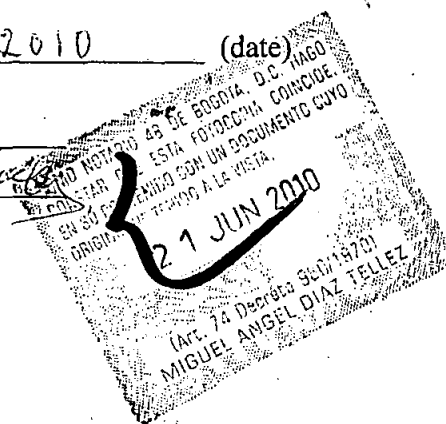
NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN:

Be it known that in consideration for the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of the sum of US\$1.00 (One American Dollar), the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good consideration, ASSIGNOR hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE and the successors and assignees of ASSIGNEE the full and exclusive right, title and interest in and to any design(s) disclosed in the above-referenced application, including all such right, title and interest for the Colombian territorial possessions and for all foreign countries and further including all rights to claim priority, in and to any and all improvements which are obtained for said invention by said application or any continuation, division, renewal, substitute or reissue thereof or any legal equivalent thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or incumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale. ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said application, said invention and legal equivalents in foreign countries as may be known and accessible to ASSIGNORS and will testify as to the same in any interference or litigation related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said equivalents thereof in any foreign country which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

IN WITNESS WHEREOF, today, 23 APRIL 2010 (date)

- | | |
|-----------------------------|---------------------------|
| 1) <u>Christine Talling</u> | 2) <u>Vladimir Hanes</u> |
| 3) <u>Antti Keinänen</u> | 4) <u>Svante Holmberg</u> |
| 5) <u>Hannu Nikander</u> | |



NOTARIAL CERTIFICATE

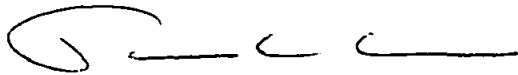
(Individual)

On this 23rd day of April 2010
personally appeared before me, Notary Public

Ms. Christine Talling, Mr. Antti Keinänen,

Dr. Svante Holmberg and Dr. Hannu Nikander

to me known, and known to me to be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.



Notary Public

PEKKA SILJAMÄKI
Henkikirjoittaja, julkinen notaari
Häradsskrivare, notarius publicus
Turku, Finland



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Maa: Suomi
Land: Finland

Tämän yleisen asiakirjan:
Denna allmänna handling:

2. on allekirjoittanut Pekka Siljamäki
är undertecknad av

3. toimiessaan henkikirjoittajana, julkisena notaarina (notarius publicus).
i egenskap av

4. Siinä oleva leima/sinetti on Turun seudun maistraatin sinettileima.
är försedd med sigill/stämpel av

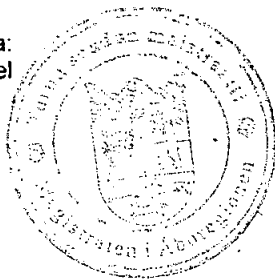
Todistetaan
Intygas

5. Turussa 6. 23 päivänä huhtikuuta 2010
i Åbo den 2010

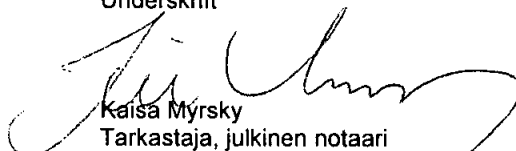
7. Kaisa Myrsky, Turun seudun maistraatin julkinen notaari (notarius publicus)
av

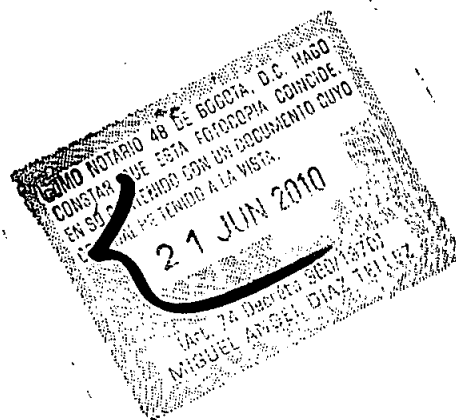
3. No T599/2010
Nr

9. Sinetti/Leima:
Sigill/Stämpel



10. Allekirjoitus:
Underskrift


Kaisa Myrsky
Tarkastaja, julkinen notaari
Inspektör, notarius publicus
Turku, Finland



TRANSLATION
Finnish – English

A P O S T I L L E

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: Finland

This public document

2. has been signed by Pekka Siljamäki

3. acting in the capacity of Registrar, Notary Public

4. bears the seal/stamp of The seal stamp of the Turku Register Office

Certified

5. at Turku

6. on 23 day of April 2010

7. by Kaisa Myrsky, Notary Public at the Turku Register Office

8. No. T599/2010

9. Seal/Stamp

10. Signature:

(Seal/Stamp)

(Signature)
Kaisa Myrsky
Inspector, Notary Public
Turku, Finland

For a true translation:
Helsinki, 4 June 2010


Mirja Matilainen
M.Sc., Patent Agent

Traducción Oficial 011.10

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 011.10 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS
realizada por Myriam Camhi, Traductora/Intérprete Oficial según Certificado de
Idoneidad no. 0296 del 7 de Septiembre de 2009. Bogotá, 9 de Junio de 2010

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. País: Finlandia
- 2. Este documento público
- 3. Fue firmado por **Pekka Siljamäki**
- 4. Quién actúa en calidad de **Secretario, Notario Público**
- 5. Y está revestido del sello correspondiente a la Oficina de Registro de Turku
- Certificado**
- 6. En Turku
- 7. A los veintitrés días del mes de Abril de 2010
- 8. Por Kaisa Myrsky, Notario Público de la Oficina de Registro de Turku
- 9. No. T599/2010
- 10. Sello
- 11. Firma

Kaisa Myrsky
Inspectora, Notario Público
Turku, Finlandia

Para la traducción verdadera:
Helsinki, Finlandia, Junio 4 de 2010

(Firma)
Mirja Matilainen
M.C, Oficial de Patentes

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
161652
COYAFEMIN ANILCE ELL
DOCUMENTO RESERVA
LOS FUDUJONES IKOICAO
2010 JUN 18 P 2:39
AD ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
EJEC
DE LEONIZACIONES
BOGOTA D.C.

Myriam Camhi n
Myriam Camhi Wolf
Traductora e Intérprete Oficial
Certificado de Idoneidad No. 0296
BOGOTÁ, 7 de Septiembre de 2009
COMO NOTARIO AB DE BOGOTÁ
EN SO... ESTE FOTOCO...
EN SO... ENSEJO CON UN DOCUMENTO
GRU... TRINDO A LA VISTA.
21 JUN 2010
24 de Junio del 2010
ANGEL DIAZ 15117

Traducción Oficial 014.10

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 014.10 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS realizada por Myriam Camhi, Traductora/Intérprete Oficial según Certificado de Idoneidad no. 0296 del 7 de Septiembre de 2009. Bogotá, 9 de Junio de 2010

CESIÓN DE DISEÑO

Considerando que:

- | | |
|----------------------|--------------------|
| 1) Christine TALLING | 2) Vladimir HANES |
| 3) Antti KEINÄNEN | 4) Svante HOLMBERG |

En adelante los CEDENTES, inventaron y son dueños de un invento llamado: "Sistema de Administración Vaginal"

Considerando:

Que Bayer Schering Pharma Oy, con domicilio en Pansiontie 47, FI-20210, Turku, Finlandia (en adelante CESIONARIO), desea adquirir todo interés en, para y bajo dicho invento, bajo patente u otra protección legal similar que se obtenga por lo tanto en Colombia y en todo y cada uno de los países extranjeros.

AHORA, POR LO TANTO, A QUIÉN CORRESPONDA,

Se hace saber que en consideración del pago del CESIONARIO al CEDENTE por la suma de US\$1.00 (un dólar americano), del cual el presente es suficiente recibo y contraprestación válida, el CEDENTE vende, asigna y transfiere al CESIONARIO y a sus sucesores y cesionarios por la presente los derechos, títulos e intereses plenos y exclusivos en y para cualquier patente(s) divulgado(s) en la solicitud antes mencionada, que incluye todos los derechos, títulos e intereses para las posesiones territoriales Colombianas y para todos los países extranjeros y que incluye además todos los derechos para reclamar prioridad sobre todas y cada una de las mejoras que se obtengan sobre dicho invento a través de dicha solicitud o cualquier continuación, división, renovación, substitución, reexpedición del mismo o cualquier equivalente legal del mismo.

El CEDENTE conviene por la presente que no se ha hecho ni se hará ninguna cesión o venta ni se celebrará ningún acuerdo que pueda incurrir en conflicto de intereses con esta cesión y venta. El CEDENTE conviene además a su solicitud, se le proporcionará oportunamente al CESIONARIO todos los datos y documentos pertinentes relacionados con dicha solicitud, dicho invento y equivalentes legales en países extranjeros tal y como los conozcan y sean accesibles para los CEDENTES y que declararán lo mismo en cualquier intervención o litigio relacionado a esto, al ejecutar y entregar oportunamente al CESIONARIO o a su representante legal todos y cada uno de los documentos, instrumentos o declaraciones juradas requeridas para solicitar, obtener, mantener, emitir o hacer cumplir dicha solicitud, dicho invento y dichos equivalentes del mismo en cualquier país extranjero en el que pueda ser necesario o aconsejable llevar a cabo los propósitos del mismo.

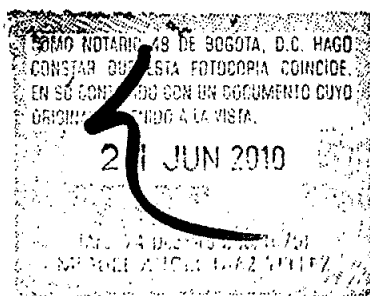
24 JUN 2010
Art. 75 Const. de 1991/13701
MIGUEL ANGEL DIAZ TELLEZ

Traducción Oficial 014.10

EN FE DE LO CUAL, Hoy, 23 de Abril de 2010

1) (Firma)
3) (Firma)
5) Firma)

2)
4) (Firma)



Traducción Oficial 014.10

CERTIFICADO NOTARIAL

(Individual)

A los 23 días del mes de Abril de 2010, personalmente comparecieron ante mí, Notario Público, Christine TALLING, Vladimir HANES, Antti KEINÄNEN, Svante HOLMBERG, por mí conocidos y a quienes conozco como las personas descritas en y quienes formalizaron el documento anterior, y que ellos debidamente admitieron que ellos formalizaron el mismo para los usos y propósitos allí expuestos.

(Firma)

Notario Público

PEKKA SILJAMÄKI

Turku, Finlandia

(Sello)

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS DE LA CARRERA 16 NO. 94-61 APTO. 601 PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 6170141

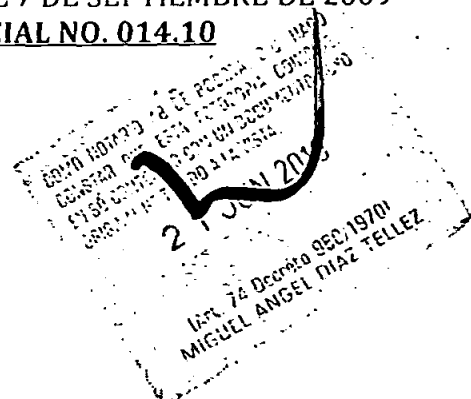
MYRIAM CAMHI W.

C.C. 1.020.728.147 BOGOTÁ

TRADUCTORA/INTÉRPRETE OFICIAL

CERTIFICADO DE IDONEIDAD NO. 0296 DEL 7 DE SEPTIEMBRE DE 2009

FIN DE LA TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 014.10



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074973- -00000-0000

Fecha: 2010-06-22 15:06:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 50,103
 CHA : JUNIO 22 DE 2010

**** CONSIGNACION ****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LF ABOGADOS ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	329508653	21/06/2010	840,000.00

**** CONCEPTO ****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	554,000.00

N: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

88
88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074973- -00000-0000

Fecha: 2010-06-22 15:06:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 50,104
CHA : JUNIO 22 DE 2010

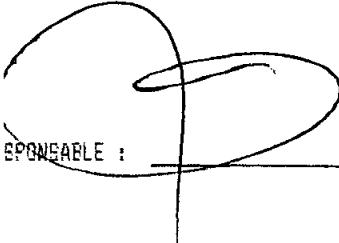
***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LF ABOGADOS ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	329508633	21/06/2010	240,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
11 50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	286,000.00
	TOTAL :	\$ 286,000.00

N: DOSCIENTOS OCHENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074973- -00000-0000

Fecha: 2010-06-22 15:06:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DI

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
WOLF WASSERMAN MONICA
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA OY

REFERENCIA	Radicación No.	10 074973
	Solicitud internacional	PCT/FI2008/050670
	Fecha inicio fase nacional	22/06/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

08754

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 Única No.10 de 2001.

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

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

09 JUL. 2010



Bogotá D.C.,
2020


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Doctor(a)
WOLF WASSERMAN MONICA
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA OY

REFERENCIA	Radicación No.	10 074973
	Solicitud internacional	PCT/FI2008/050670
	Fecha inicio fase nacional	22/06/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

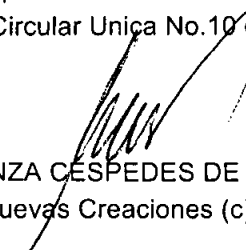
08754

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 Única No.10 de 2001.


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

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

09 JUL. 2010