

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-150252- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:07:20
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 48



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: SISTEMA INTRAUTERINO PARA USO EN TRATAMIENTO MÉDICO

SOLICITANTE: N.V. ORGANON

DIRECCIÓN: Kloosterrstraat 6, NL-5349 AB Oss Países bajos

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 de Noviembre de 2011

P2011/000189

OLARTEMORE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-150252- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:07:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000189

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.



SOLICITANTE
(71)

Nombre: N.V. ORGANON.

Dirección: Kloosterrstraat 6, NL-5349 AB Oss
Países Bajos.

Nacionalidad o Domicilio: Países Bajos

Lugar de Constitución: Países Bajos

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747

TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/055948 Fecha Mayo 03, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/128004 Fecha Noviembre 11, 2010



Título (54) SISTEMA INTRAUTERINO PARA USO EN TRATAMIENTO MÉDICO.

Clasificación Internacional (51) A61F 6/14; A61K 9/00.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Mayo 04, 2009

(31) Número de Solicitud

09159353.3



Comprobante de pago No. 11-

Fecha Noviembre de 2011



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. **DECLARACION R. 4.17.**



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



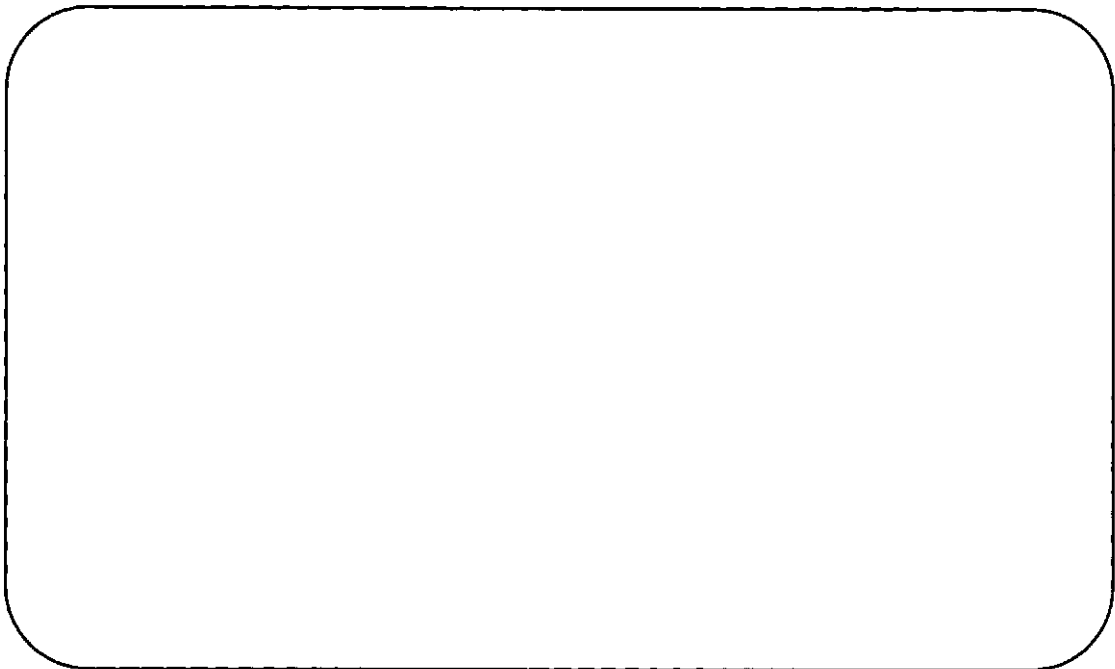
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES**PCT/EP2010/055948****Wouter DE GRAAFF**

N.V. Organon, P.O. Box 20,

NL-5340 BH Oss

Países Bajos.

Nacionalidad: Neerlandés

Harm VEENSTRA

N.V. Organon, P.O. Box 20,

NL-5340 BH Oss

Países Bajos.

Nacionalidad: Neerlandés

Titia Martine MULDER

N.V. Organon, P.O. Box 20,

NL-5340 BH Oss

Países Bajos.

Nacionalidad: Neerlandés

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 108143

Bogotá D.C., Noviembre 03 de 2011 - 16:44:35

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408398690	03/11/2011	4.169.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-150252- -00000-0000

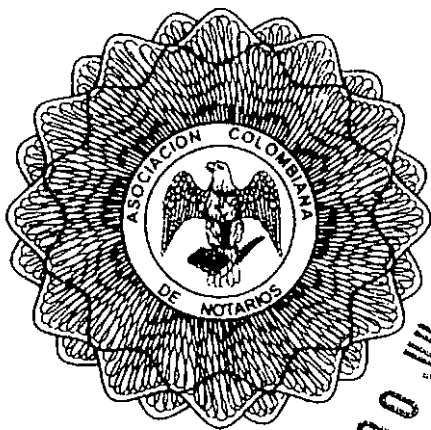
Fecha: 2011-11-04 17:07:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 3 de 2011 - 16:44:36

WK 11655068



30 JUL 2009

ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 0 1 9)

MIL DIECINUEVE.

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Treinta (30) días del mes de Julio del año dos mil nueve (2009), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) CUARENTA Y SEIS (46) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: -----

POR: CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, JAMES IAN RAISBECK LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ, Y NATALIA CASTRO VELEZ -----

C.C. Nos. 79.782.747, 79.376.996, 80.412.281 Y 52.008.577.-----

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, JAMES IAN RAISBECK LLINAS mayor de edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 80.412.281, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y NATALIA CASTRO VELEZ, mayor de edad, vecina de Bogotá, identificada con la cédula de ciudadanía número 52.008.577, de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y dijeron:-----



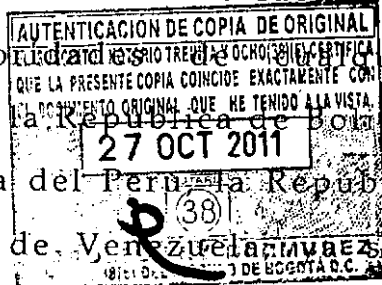
NOTARIA CUARENTA Y SEIS
Maria Eugenia Rojas de Urueta

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en tres (3) folios utilizados, el poder, y sus traducciones, debidamente legalizados el cual del siguiente tenor:-----

PODER GENERAL.------

El suscrito, N.V Organon, domiciliado en Kloosterstraat , 5349AB, OSS, The Netherlands -----

nombramos por el presente a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú, la República de Chile y la República Bolivariana de Venezuela sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones, formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y



WK 11655069



amparos administrativos; abonar todos los impuestos o cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar

medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que expresa la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses-----

Firma (ilegible) P.M.G.F. van WEZENBEEK Patent Attorney N.V. Organon N.V. Organon (fdo. Illegible) R.P. PRINS General Manager N.V. Organon-----

Fecha, 11 June 2009 -----

Ciudad, País : Oss -The Netherlands -----

Certificacion notarial-----

En este



El notario público suscrito certifica:-----

1. Que

P.M.G.F. van WEZENBEEK an R.P. PRINS mayor de edad y domiciliado Kloosterstraat 6,5349 AB,Oss-The Netherlands suscribió el documento que antecede.-----

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su character de Patent Attorney, General Manager of N.V. Organon.-----

NOTARIA C. GARCÍA ESCOBAR
Miguel Eugenio Rojas de Urueña

3.- Que N.V. Organon con sede principal en Oss- The Netherlands esta legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los pr6positos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social. -----

4. Que el otorgante tiene la representaci6n para suscribir el poder, y que 6sta es leg6tima. -----

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue exhibici6n de los (del) siguiente(s) documento(s) aut6ntico(s): (firmado ilegible) -----

Excerpt From The Commercial Register Dated 06 May 2009 ----

Traduccion oficial de un documento cuyo original est6 en ingles -----

APOSTILLA: -----

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961. -----

1. Pa6s: Pa6ses Bajos. -----

El presente documento p6blico -----

2. Ha sido firmado por: B.M. van Kamper -----

3. Actuando en calidad de: Notario de Derecho Com6n -----

4. Lleva el sello/ estampilla de: Se6or B.M. van Kamper, Notario de Oss -----

Certificado -----

5. En: 's-Hertogenbosch. -----

6. El: 18 de junio de 2009 -----

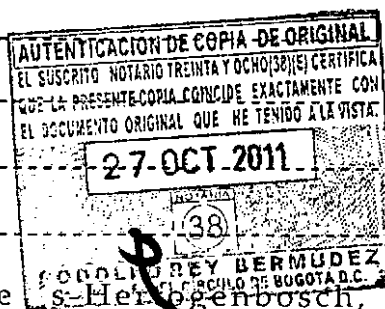
7. Por el Secretario de la Corte de 's-Hertogenbosch, R.W.J. Zaunbrecher. -----

8. Bajo el No.: 09-1121. -----

9. Sello/ estampilla: Rechtrank- 's-Hertogenbosch. -----

10. Firma: (firmado) -----

Certificaci6n: -----



WK 11655070



Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del inglés al Español del documento adjunto, lo cual he elaborado según mi leal saber y entender.-----

Documento: "Apostilla Países Bajos".-

Fecha: 10 de julio de 2009.-----

Traductor Jorge Enrique Sierra Reyes (sello y firma digital debidamente registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia).-----

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: carrera 15 # 99-13 Of.411, Bogotá D.C.-----

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.- -----

E-mail: treseser1@yahoo.com.-----

Traducción # 13-370.-----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten.-----

La protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la



NOTARIA CUCURBITA Y SEIS
Marta Eugenia Rojas del Pueta

firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

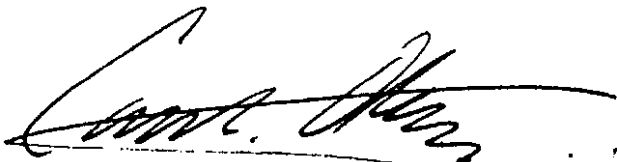
ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos . WK 11655068, WK 11655069, WK 11655070 Y WK 11655071. -

DERECHOS LEGALES: \$ 41.610.00. -----

RESOLUCION 8850 DE 2007 -----

IVA \$ 14.458.00. -----




CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747

TEL: 6 01 77 00

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

General Power

The undersigned,

domiciled in

Kloosterstraat 6, 5349AB, Oss, The Netherlands

hereby appoint **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property rights**, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, the Republic of Chile and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

Signature/Firma:

P.M.G.F. van WEZENBEEK
Patent Attorney
N.V. Organon

Date/Fecha: **11 June 2009**

City/Country/Ciudad,País: **Oss – The Netherlands**

Poder General

El suscrito,

domiciliado en

Kloosterstraat 6, 5349AB, Oss, The Netherlands

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual**, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú, la República de Chile y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconversiones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.

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



MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date, *June 11th, 2009*

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

P.M.G.F. van WEZENBEEK and R.P. PRINS
of legal age and domiciled in
Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss – The Netherlands
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as **Patent Attorney , General
Manager**
of **N.V. Organon**

3. That **N.V. Organon**
having its principal place of business located in
Oss – The Netherlands
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the General Power is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
General Power and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Excerpt from the Commercial Register
dated 06 May 2009

NOTARY PUBLIC (Signature):



En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede:

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



NOTARIA CUARENTA Y SEIS 1
Módulo Ejecutorio de Llueta

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The Netherlands

This public document

2. has been signed by B.M. van Kampen
3. acting in the capacity of civil law notary

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

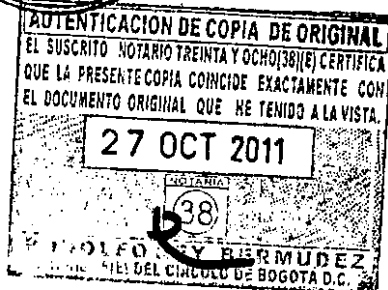
Certified

5. at 's-Hertogenbosch 6. the 10th of June 2001

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

8. № 69-1121

9. Seal/stamp: _____ 10. Signature: _____



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

Apostilla:

APOSTILLA:	
(Convention de La Haye du 5 ^o octobre 1961)	
1. País:	Países Bajos
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	B.M. van Kamper
3. Actuando en calidad de:	Notario de Derecho Común
4. Lleva el sello/estampilla de:	Señor B.M. van Kamper, Notario de Oss
<u>Certificado</u>	
5. En:	's-Hertogenbosch
6. El:	18 de junio de 2009
7. Por:	El Secretario de la Corte de 's-Hertogenbosch, R.W.J. Zaunbrecher
8. Bajo el No.:	09-1124
9. Sello / estampilla:	Rechtrank - 's-Hertogenbosch
10. Firma:	Firmado.

NOTARIA CURRENTLY SEIS
Marta Eugenia Rojas de Urdeto



Certificación:
Certifico que la presente es una traducción auténtica y fiel al original del documento adjunto, la cual he elaborado según mi buen saber y entender.
Documento: "Apostilla Países Bajos"
Fecha: 1 de julio de 2009.
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)
Licencia: # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.
Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.
Teléfono: (571) 218 2308, (571) 623 2925.
E-mail: trasesor16@yahoo.com
Traducción # 13-270

[Handwritten signature]

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

REGISTRO DE
RELACIONES EXTERIORES

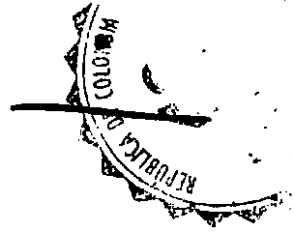
2009 JUL -7 P 3:12

006886

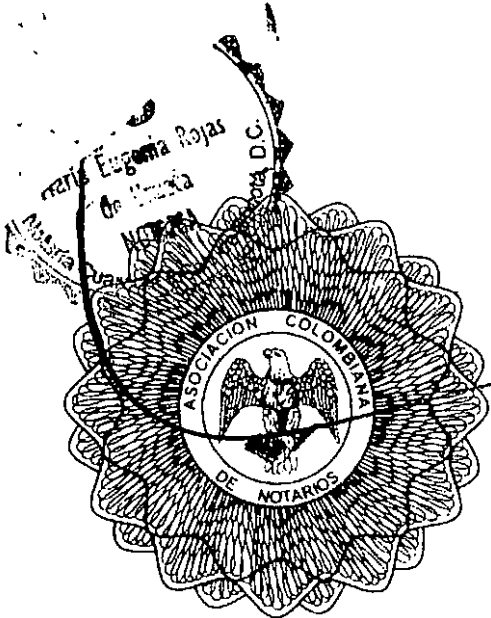
JOSE SIEZ
ABOGADO
BOGOTÁ D.C.

JOSE SIEZ
ABOGADO
BOGOTÁ D.C.

AUTENTICACIÓN DE COPIA DE ORIGINAL	
EL SUSCRITO NOTARIO TREINTA Y OCHO(38/E) CERTIFICA QUE LA PRESENTE COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.	
27 OCT 2011	
NOTARIA	
(38)	
RODOLFO REY BELLADEZ	
Notario 38(E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.	



WK 11655071



ESTA HOJA HACE PARTE DE LA
ESCRITURA PUCICA NUMERO:(1 0 1 9)
DE FECHA 30 DE JULIO DE 2.009. - - - -

NOTARIA CUARENTA Y SEIS (46) DE BOGOTA
REFERENTE A PROTOCOLIZACION
DE DOCUMENTO POR: CARLOS
REINALDO⁸ OLARTE GARCIA,

JAMES IAN RAISBECK LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE
PEREZ, Y NATALIA CASTRO VELEZ. -----

James Ian Raisbeck Llinas



JAMES IAN RAISBECK LLINAS

C.C.No. 79. 376. 996

TEL: 6 01 77 00.

Juan Guillermo Moure Perez



JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ

C.C.No. 80 412281

TEL: 6017700

Natalia Castro Velez

NATALIA CASTRO VELEZ

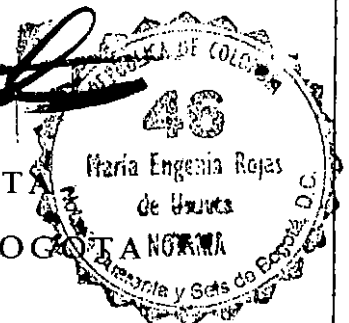
C.C.No. 5200577

TEL: 6017700



Maria Eugenia Rojas de Urqueta
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA CUARENTA Y SEIS (46) DE BOGOTA



redb.

Es fiel y Tercera (3^a)
fotocopia de la Escritura Pública No. 1019
de fecha 30 de Julio de 2009
Tomada de su original que cayó en
Sete (7) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1348 de 1970) con destino a

Interesado

Dada en Bogotá, D.C., a 05 AGO. 2009

Notaria Cuarenta y Seis de Bogotá, D.C.



VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application N.V. Organon is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		N.V. Organon is entitled as employer of the inventor, DE GRAAFF, Wouter
VIII-2-1(i)		N.V. Organon is entitled as employer of the inventor, VEENSTRA, Harm
VIII-2-1(i)		N.V. Organon is entitled as employer of the inventor, MULDER, Titia Martine Truce

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application N.V. Organon is entitled to claim priority of earlier application No. 09159353.3 by virtue of the following:
VIII-3-1(i)		N.V. Organon is entitled as employer of the inventor, DE GRAAFF, Wouter
VIII-3-1(i)		N.V. Organon is entitled as employer of the inventor, VEENSTRA, Harm
VIII-3-1(i)		N.V. Organon is entitled as employer of the inventor, MULDER, Titia Martine Truce

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 November 2010 (11.11.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/128004 A1

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

(74) Agent: VAN DEN BROEK, Ludovicus A.G.M.; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/055948

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
3 May 2010 (03.05.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09159353.3 4 May 2009 (04.05.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): N.V. Organon [NL/NL]; Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss (NL).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

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

[Continued on next page]

(54) Title: INTRAUTERINE SYSTEM FOR USE IN MEDICAL TREATMENT

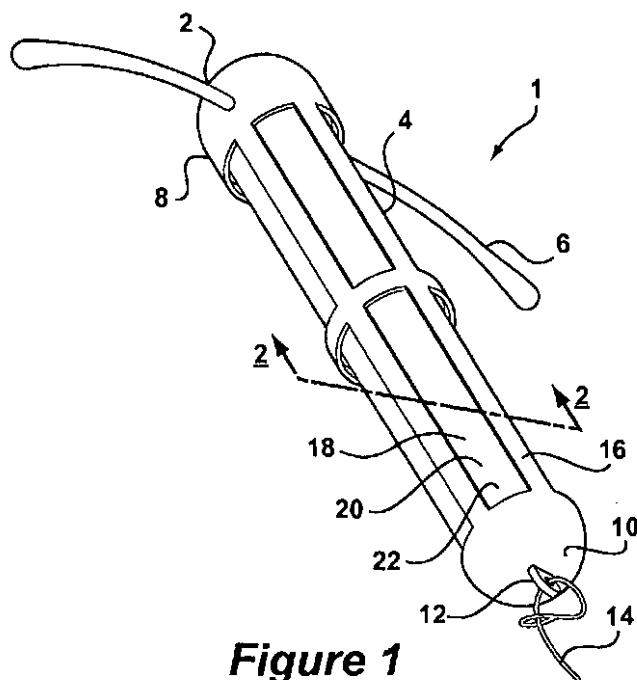


Figure 1

(57) Abstract: An intrauterine system (1) is disclosed for use in the treatment of dysfunctional uterine bleeding; menorrhagia; dysmenorrhoea; endometriosis; uterine fibroids; climacteric complaints; osteoporosis; and urogenital atrophy. The system is formed by a frame (16) defining an interior space (20) for receipt of a deposit (22) of a therapeutically effective dose of a biologically active compound. The frame has an open structure allowing access to a substantial part of an outer surface of the deposit, and the deposit has a rate controlling structure (26) that controls a rate of release of the compound within the uterus. One or more retention elements (6) are provided on the frame for retaining the frame within the uterus of a female mammal.



Declarations under Rule 4.17:

Published:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- with international search report (Art. 21(3))

INTRAUTERINE SYSTEM FOR USE IN MEDICAL TREATMENT

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

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

2. Description of the Related Art

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

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

[0004] More recently, devices have been developed that can include a quantity of a hormone for long term retention and release within the uterus. These devices are generally referred to as intrauterine systems (IUS) and the term IUS will be used hereafter to refer to IUDs having an incorporated agent. One system is marketed by Schering AG under the name MirenaTM. The system comprises a T-shaped polyethylene frame with a steroid reservoir around the stem. The reservoir consists of a cylinder made of a mixture of levonogestrel and silicone. The reservoir is covered by a silicone membrane which controls the release rate to about 20 micrograms per day for a period of 3 to 5 years. Insertion and removal of the system is generally similar to that described above. Such a system is shown in US 4341728. The use of steroids may enhance the contraceptive effect and also contribute to non-contraceptive health benefits (e.g. menorrhagia) of the system. Copper coil type IUDs tend to increase bleeding during a woman's menstrual cycle. Using a hormone based IUS, menstrual bleeding may be reduced or even stop. Local administration of hormones also allows lower dosages to be used compared to other hormonal methods for contraception whose primary mode of action is suppression of ovarian function. Another device that uses a dose of a progestogen to augment the effect of a copper coil is shown in German patent DE 4125575 C. According to the document, the progestogen may be provided in crystalline form in the head of the IUD and its release rate controlled by diffusion through fine pores or a perforation. Alternatively, it may be mixed in a silicone-gelatin material or a rubber based material and applied externally to the IUD.

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

connection. Another device is known from WO96/01092 in which a medicated deposit is used to form the arms of the device and the stem comprises a loop that encircles the arms.

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

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

[0008] An intrauterine system is disclosed in non-prepublished PCT application PCT/EP2008/065149 (and in the later published priority document EP 2057972) in which a deposit of a biologically active compound is retained within an open frame structure. The open structure of the frame allows the compound to be released at a rate that is believed to be substantially independent of the frame. The deposit may be in the form of a rod surrounded by a rate controlling membrane. A number of steroidal compounds having progestogenic activity are described, including a progestogen selected from the group consisting of nomegestrol acetate (NOMAc), natural progesterone, levonogestrel, etonogestrel, dydrogesterone, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, chlormadinone acetate, cyproterone acetate, gestonorone caproate, demegestone, promegestone, nesterone, trimegestone, norethisterone (norethindrone), norethisterone acetate, lynestrenol, ethinodiol

acetate, norethinodrel, norgestrel, norgestimate, dienogest, gestodene, and drospirenone. Values for etonogestrel loading are given within the range of 10-70% wt etonogestrel, preferably 30-65 wt% and more preferably 40-65 wt%. A specific example with a loading of 54 wt% etonogestrel is described. It is further described generically that intrauterine administration also represents a desirable route for many other medications and agents including hormone replacement agents, anti-cancer drugs, chemotherapeutic drugs, drugs to treat menstrual disorders and the like. The explicit content of this earlier application is hereby specifically disclaimed.

[0009] Intrauterine administration also represents a desirable route for many other medications and agents including hormone replacement agents, anti-cancer drugs, chemotherapeutic drugs, drugs to treat menstrual disorders and the like. It would be desirable to provide a device that could be easily adapted to one or more of these treatments with a minimum of device development.

[0010] It would be desirable to be able to manufacture a simple device in which the release rate of the medication or agent could be easily predicted for further compounds. The rate should also be reliably maintained in practice. Furthermore, the construction of the device should be simple and involve a minimum number of components and yet be both strong and flexible and small enough to allow easy insertion and correct removal.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0011] The present invention addresses these problems by providing an intrauterine system for use in the treatment of a medical condition selected from the group consisting of: dysfunctional uterine bleeding; menorrhagia; dysmenorrhoea; endometriosis; uterine fibroids; climacteric complaints including hot flashes, sweating and mood swings; osteoporosis; and urogenital atrophy including vaginal atrophy, particularly for the treatment of dysfunctional uterine bleeding; menorrhagia; dysmenorrhoea; endometriosis; and uterine fibroids. The system comprises a deposit of a therapeutically effective dose of a biologically active compound; a frame defining an interior space for receipt of the deposit, the frame having an open structure allowing access to a substantial part of an outer surface of the deposit; and one or more retention elements for retaining the frame within the uterus of a female mammal,

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

[0012] In the following, reference to a frame having an open structure allowing access to a substantial part of an outer surface of the deposit is understood to cover an arrangement in which at least 50% of the outer surface of the deposit is exposed. Preferably, more than 60% of the outer surface will be exposed and more preferably more than 70% will be exposed.

[0013] The invention has particular advantage in the case that the flexible frame and the deposit interact to form a composite mechanical structure. In this manner, the resulting system may have greater mechanical strength, in particular bending stiffness, than either the frame or the deposit alone. In fact, it has been shown that the combination may have greater bending stiffness than even the sum of that of the frame and deposit taken individually. Accordingly, an improved structure may be achieved that ensures adequate strength while still ensuring ease of insertion due to the small cross-section of the frame that may be achieved in this manner.

While not wishing to be bound by theory, it is believed that the improved stiffness is a result of a tight fit or interference fit between the deposit and the surrounding frame which can then function together as a composite beam. This tight fit is desirably both transversely and axially.

[0014] Because of its open structure and flexible design, the frame may itself be extremely flexible. A major part of the stiffness of the combined system may then be provided by the deposit. In particular, for a rod shaped deposit located in a stem portion of the frame, the deposit may have a bending stiffness that is greater than that of the stem portion of the frame itself. Preferably, the deposit is at least three times stiffer than the frame stem, more preferably five times stiffer than the frame stem, and may even be as much as about 10 times stiffer than the frame stem.

[0015] Preferably, the frame stem may have a diameter of less than 4.5 mm, yet more preferably less than 4.0 mm, and may even be less than 3.5 mm in diameter. As the skilled person will understand, for use in combination with a tubular inserter, for surrounding the stem, it is of significance that the IUS is able to fit within an inserter having an outer diameter of 5.0 mm. In this manner compliance may be achieved with ISO -7439.2002, which for human recipients requires an insertion tube of not more than 5.0 mm outer diameter.

[0016] According to a preferred embodiment of the invention, the frame comprises an opening for allowing introduction of the deposit into the interior space and a closure member for closing the opening. The opening is preferably located at a forward end of the frame. Once inserted into the interior space, the deposit is thus safely retained against accidental removal from the frame. Alternatively, either the frame or the deposit or both may be sufficiently flexible to allow insertion of the deposit into the frame and its subsequent retention.

[0017] Preferably, the closure member comprises a plug. The plug may be integrally formed with the frame or may be a separate component. Although use of a plug or cap is preferred, the skilled man will understand that alternative closures may be used. In particular, the frame may be formed of two parts that join together around the deposit to contain it. Both parts may be connected to close the opening using mechanical means such as press fitting, snap fitting, form fitting, screw thread or the like. Alternatively, the parts may be glued, welded, hot stamped or otherwise bonded together. In a preferred embodiment, the plug is substantially impermeable and can cover and protect an end of the deposit as will be described below.

[0018] Most preferably, the frame is formed of a substantially inert material. In this context the term "substantially inert material" is intended to refer to a material that is not eroded by exposure to the environment within the uterus and does not itself actively release an agent. Nevertheless, by the nature of intrauterine devices, it is not excluded that the frame can cause release of leukocytes and prostaglandins by the endometrium. In a most preferred embodiment the frame comprises a biologically compatible polymer, in particular polyethylene (PE), ethylene vinyl acetate (EVA) or a combination thereof. Such polymers have been found to exhibit sufficient strength and resilience for such applications. According to a further preferred embodiment, either the frame or the deposit or both may incorporate an indicator such as a radio-opaque material. Barium sulphate is a preferred substance for this purpose.

[0019] In a preferred embodiment of the invention, the one or more retention elements are integrally formed with the frame. The retention elements may take any form that ensures the function of retaining the device within the uterus, including but not limited to an arm or arms, coil structures, anchors, hooks, barbs, fibres and the like. Of importance however is that the retention elements also allow insertion and removal of the device into and from the uterus as appropriate. The frame may preferably comprise an elongate stem in which is located the interior space and the retention elements may then be formed as arms, laterally extending from the stem. The interior space may also be formed at least partially within the retention elements or arms as appropriate. Various forms of arm are well known in the art.

[0020] The system according to the present invention is intended for use with a deposit of any appropriate therapeutically effective hormonal or non-hormonal compound effective for use in the pre-, peri- or post-menopausal period. An advantage of the present design is that one form of frame may be manufactured and used as a basis for different deposits carrying different compounds according to the desired treatment. A preferred form of deposit comprises a polymer matrix in which the active agent or compound is dissolved or otherwise dispersed. The skilled person will be well aware of suitable compounds that may be applicable, in particular for the indications and treatments referenced above. Preferably the matrix is loaded with a hormone, an anti-hormone or a hormone with a mixed profile such as a partial agonist, a partial antagonist, a combination thereof or a non-hormonal compound.

[0021] In one embodiment, the hormone, anti-hormone or hormone with a mixed profile comprises a progesterone receptor agonist, a progesterone receptor antagonist, or a mixed-profile progesterone receptor ligand such as an SPRM (selective progesterone receptor modulator). The skilled person will be aware that such compounds may be effective in the treatment of dysfunctional uterine bleeding; menorrhagia; dysmenorrhoea; endometriosis; and uterine fibroids.

[0022] In an alternative, the compound may comprise low molecular weight GnRH antagonists or GnRH agonists. These compounds may specifically be useful for the treatment of endometriosis and uterine fibroids.

[0023] Alternatively, the hormone, anti-hormone or hormone with a mixed profile may comprise an estrogen receptor agonist, an estrogen receptor antagonist, or a mixed-profile

estrogen receptor ligand, such as a SERM (selective estrogen receptor modulator). Such a medicament may generally be suitable for the relief of climacteric complaints in the post- or peri-menopausal period. In one embodiment the compound has ER modulating activity and may be selected from the group comprising 17 β -estradiol, estriol, conjugated equine estrogens, ER- α selective agonists alone or in combination with a progestogen. The skilled person will be aware that such compounds may be effective in the treatment of climacteric complaints including hot flashes, sweating, and mood swings; osteoporosis; and urogenital atrophy including vaginal atrophy. Alternatively or additionally, the compound may comprise tamoxifen or active metabolites thereof, fulvestrant, compounds blocking the new formation of estradiol, such as the aromatase inhibitors, anastrozole, letrozole and exemestane.

[0024] In a further alternative, the hormone, anti-hormone or hormone with a mixed profile may comprise compounds with androgen receptor modulating activity including an androgen receptor agonist, an androgen receptor antagonist, or a mixed-profile androgen receptor ligand. The skilled person will also be aware that combinations of the above compounds may be desirable, including progestagen, estrogen and even androgen receptor modulators. The skilled person will also be aware that the present invention extends to include compounds having combined progestagen, estrogen and/or androgen modulating activity: danazol being an example of a compound with mixed estrogen/androgen modulating activity.

[0025] In another alternative, or in addition to the above, the compound or deposit can comprise one or more non-steroidal hormones.

[0026] Alternatively or in addition to the above, the compound or deposit can comprise one or more non-hormonal compounds or medications for the treatment of a medical indication and that may be suited for intra-uterine delivery. Such non-hormonal compounds may include anti-inflammatory agents, antibiotic agents, and analgesic agents.

[0027] The polymer matrix which carries the active compound may comprise an EVA polymer, preferably an EVA material with more than 10 wt % vinyl acetate (VA), more preferably more than 15 wt% VA and most preferably more than 26 wt%. Vinyl acetate percentages of more than 41 wt% are not recommended due to workability issues and loss of stiffness.

[0028] According to a further preferred embodiment the polymer matrix may be surrounded by a rate controlling structure. This rate controlling structure may, in combination with the matrix, be the primary factor in determining the rate of release of the active compound into the uterus. It will be understood that the actual release rate will be at least partially determined by many additional factors. Preferably, the rate controlling structure comprises a membrane surrounding a polymer matrix core. This membrane preferably also comprises EVA, in particular EVA with a VA percentage of lower than 33 wt%, preferably lower than 28 wt% and most preferably lower than 18 wt%. Such a construction is believed to be most advantageous in ensuring a controlled release of the compound at a steady rate over a prolonged period. Since the membrane forms part of the deposit rather than the frame, each may be optimised independently of the other.

[0029] According to a further aspect of the invention, the deposit is substantially form stable and is not eroded during use. Due to the fact that the deposit is not eroded, there is little danger that it could exit from the open structure of the frame during prolonged retention in the uterus. In particular, the frame may be provided with large openings. Another attribute of a form stable deposit is that the mechanical integrity of the IUS remains intact due to interaction of the frame and deposit.

[0030] According to a still further aspect of the invention, the deposit may be manufactured in the form of a rod shaped element having a circumferential surface and two end surfaces. Preferred dimensions for the rod are 1.5-3.0 mm diameter and 20- 45 mm in length for a single rod although under some circumstances diameters as low as 1.0 mm may provide sufficient release. In general, the dimensions may be largely dictated by standards bodies such as according to the above-mentioned ISO -7439.2002, which limits the overall length of an IUD to 36 mm. It will also be understood that different dimensions may be applicable e.g. if the deposit were to be located within an arm of an IUD device. Such deposits have been found convenient to manufacture by extrusion processes and may be subsequently cut into desired lengths for use. In particular, a deposit may be formed by a co-extrusion process to form a rod shaped polymer matrix core surrounded by a release rate determining membrane. Suitable examples of the co-extrusion process can be found in Examples 1 to 5 of US 4957119. On cutting the extruded rod into lengths, the exposed ends are not covered by the membrane. In

this case, it is desirable that the frame covers the two end surfaces to prevent or reduce release of compound from these regions in particular, the initial burst on commencing use. In this case in particular, it is the membrane around the circumferential outer surface of the deposit that is exposed by the open structure of the frame. To maximise the dosage retained in the deposit and/or to increase the strength of the system, the rod may extend substantially the whole length of the IUD.

[0031] The present invention also relates to a method for the manufacture of an intrauterine system comprising forming a frame having an interior space and an open structure; providing a deposit of a therapeutically effective dose of a biologically active compound for the treatment of a medical condition selected from the group consisting of dysfunctional uterine bleeding; menorrhagia; dysmenorrhoea; endometriosis; uterine fibroids; climacteric complaints; osteoporosis; and urogenital atrophy, having an outer surface provided with a rate controlling structure; and inserting the deposit into the interior space such that a substantial part of the outer surface is exposed through the open structure. In particular, the provision of a deposit of a therapeutically effective quantity of the compound may involve providing the compound in an existing galenical form for insertion into the frame. The compound may comprise a hormone, an anti-hormone or a hormone with a mixed profile such as a partial agonist, a partial antagonist, a combination thereof or a non-hormonal compound suitable for the indications as described above.

[0032] Preferably, the method further comprises applying a closure to an opening in the frame to prevent removal of the deposit from the interior space. The application of the closure may comprise bonding the closure to the frame to prevent removal thereof and may take place in an automated procedure e.g. by gluing, welding or hot stamping. As indicated above, in a preferred embodiment, the opening and its closure is located at a forward end of the frame.

[0033] In a further preferred embodiment the method comprises forming the deposit by co-extrusion of a polymer matrix core containing the compound and a rate controlling membrane.

[0034] According to yet another aspect of the invention the method may comprise forming the frame by injection moulding. The frame and its closure may be formed in a single moulding operation or alternatively may be formed as two distinct components e.g. using different materials.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0035] The features and advantages of the invention will be further appreciated upon reference to the following drawings, in which:

[0036] FIG. 1 is a perspective view of a first embodiment of the invention;

[0037] FIG. 2 is a sectional view of the IUD of FIG. 1 along line 2-2;

[0038] FIG. 3 is a perspective view of a second embodiment of the invention;

[0039] FIG. 4 is a perspective view of a third embodiment of the invention prior to assembly;

[0040] FIG. 5 is a perspective view of the embodiment of FIG. 4 after insertion of a deposit;

[0041] FIG. 6 is a perspective view of a fourth embodiment of the invention;

[0042] FIG. 7 is a perspective view of a fifth embodiment of the invention during insertion of a deposit,

[0043] FIG. 8 is a perspective view of a sixth embodiment of the invention; and

[0044] FIG. 9 is a perspective view of an inserter and IUD assembly according to the present invention.

DESCRIPTION OF ILLUSTRATIVE EMBODIMENTS

[0045] Referring to FIG. 1, there is shown an intrauterine system 1 according to a first embodiment of the invention. The IUD 1 has a body 2 comprising a stem 4 with a pair of laterally extending arms 6 connected at its upper end 8. At a lower end 10 of the stem 4, there is provided an eye 12 to which is connected a nylon thread 14. The stem 4 is formed by a frame 16 having openings 18 to an interior space 20. Within the interior space 20 is located a rod shaped deposit 22.

[0046] FIG. 2 shows a cross-sectional view through the IUD 1 taken along line 2-2. FIG. 2 shows more clearly the frame 16 of the stem 4 and the deposit 22 received within the interior space 20. FIG. 2 also shows the deposit 22 to comprise a core 24 and an outer membrane 26. Core 24 is formed of a matrix consisting of EVA copolymer with a vinyl acetate percentage of 28%, to which a quantity of biologically active compound has been added. The core 24 is loaded with a therapeutically effective dose of a suitable biologically active compound as

described above. The skilled person will be aware of appropriate loadings of the active agent that may be considered according to the intended indication and the period of active delivery. Additionally, the core 24 comprises 12 wt% of BaSO₄ as a radiopaque indicator. The membrane 26 has a thickness of around 40 microns and consists of EVA copolymer with a vinyl acetate percentage of 15%. The skilled person will be aware that other membrane dimensions and compositions may be used, as determined by the desired release rate of the active compound from the core 24. The deposit 22 has an overall length of 30 mm and a diameter of around 2.3 mm. The stem 4 has an overall length of about 36 mm and external diameter of about 3.2 mm.

[0047] Manufacture of the IUD 1 takes place by injection moulding of the body 2 in a single piece including stem 4 and arms 6. To this end, the body 2 comprises a PE/EVA mixture including barium sulphate in a 44/36/20 wt % mixture. The presence of barium sulphate improves x-ray visibility of the finished product. The thread 14 is then attached to eye 12 by a simple hitch. After forming the body 2, the rod shaped deposit 22 is inserted into the frame 16 by passing it through one of the openings 18 and sliding it towards the upper end 8. The deposit 22 is sufficiently flexible to allow it to bend slightly into an S- shape such that the other end of the deposit 22 can be inserted into the lower end 10 of the stem 4. The frame 16 is also flexible and assists insertion of the deposit 22. The deposit 22 is now effectively retained within the frame 16 and cannot exit without being manipulated by a user. The IUD is then ready for use and can be conventionally inserted into the uterus of a user by a medical practitioner using an otherwise conventional inserter.

[0048] FIG. 3 depicts a second embodiment of an IUD 100 according to the invention in which like reference numerals preceded by a 1 will be used to represent the same features as in the system of FIGS 1 and 2. According to FIG. 3, IUD 100 comprises a body 102 having a stem 104. The stem 104 is formed by a helical coil 116 having openings 118 and an interior space 120. The coil 116 is preferably made of metal but could also be a moulded plastic component. Arms 106 are integrally formed with an upper end 108 of the stem 104 in which the coil 116 is embedded by a moulding procedure. A lower end 110 of the stem 104 is also formed as a moulding and provided with an eye 112 to which is connected thread 114. A deposit 122 is retained in the interior space 120. The deposit 122 may be generally identical to

that of FIGS 1 and 2. Insertion of the deposit 122 into interior space 120 takes place by deformation of the coil 116. Although the thread 114 is depicted as attaching to the lower end 110, it may also be desirable to pass it through the stem 104 to attach at the upper end 108. In this manner, tension on the thread 114 to extract the IUD 100 will not cause stretching of the coil 116.

[0049] FIGS. 4 and 5 depict a third embodiment of an IUD 200 according to the invention in which like reference numerals preceded by a 2 will be used to represent the same features as in the system of FIGS 1 and 2. According to FIG. 4, the IUD 200 comprises a body 202 having a stem 204 formed in two frame halves 205, 205' having snap elements 209. Eyes 212, 212' are formed at lower ends 210, 210' of frame halves 205, 205'. An upper end 208 of the stem 204 carries a pair of arms 206.

[0050] The body 202 is formed in an injection moulding procedure having living hinges 207, 207' between the frame halves 205, 205' and the upper end 208. After insertion of a deposit 222, the frame halves 205, 205' are snapped together to form the stem 204 as shown in FIG. 5. The deposit 222 is now retained in interior space 220. Deposit 222 may be generally identical to that of FIGS 1 and 2. Thread 214 is then passed through eyes 212, 212' further restraining the frame halves 205, 205' from opening.

[0051] A fourth embodiment of an IUD 300 according to the invention is disclosed according to FIG. 6 in which like reference numerals preceded by a 3 are used to represent the same features as in the system of FIGS 1 and 2.

[0052] IUD 300 is generally similar to the embodiment of FIG 1 and comprises a body 302 comprising a stem 304 with a pair of laterally extending arms 306 connected at its upper end 308. At a lower end 310 of the stem 304, there is provided an eye 312 to which is connected a nylon thread 314. The stem 304 is formed as a frame 316 having openings 318 to an interior space 320. Within the interior space 320 is located a rod shaped deposit 322. Unlike the embodiment of FIG. 1, IUD 300 also includes a cap 330 covering an opening 332 formed through the upper end 308. The cap 330 has a smooth outer surface that blends into the upper end 308. The cap 330 allows insertion of the deposit 322 during manufacture of the IUD 300. After insertion the opening 332 is closed by the cap 330 which is fixed in place by a welding

procedure. Alternatively or additionally, the cap 330 may be glued to the body 302 using an appropriate adhesive or may be hot stamped thereto, or any other appropriate technique.

[0053] FIG. 7 depicts a fifth embodiment of an IUD 400 according to the invention in which like reference numerals preceded by a 4 are used to represent the same features as in the system of FIGS 1 and 2.

[0054] Referring to FIG. 7, the IUD 400 has a body 402 comprising a stem 404 with a pair of laterally extending arms 406 connected at its upper end 408. As in previous embodiments, stem 404 is formed as a generally open frame 416. A lower part of the stem 404 is however formed as two flexible legs 405, 405' having mating lower ends 410, 410'. Eyes 412, 412' are formed in the lower ends 405, 405'.

[0055] The body 402 is formed in an injection moulding procedure and the legs 405, 405' are sufficiently flexible that they can be spread apart for insertion of a deposit 422. After insertion, the legs 405, 405' return to their original positions. A thread 414 is then passed through eyes 412, 412' to restrain the legs 405, 405' from opening so that the deposit 422 is retained in interior space 420. Legs 405, 405' may also be provided with snap connectors (not shown) at their lower ends 410, 410'.

[0056] FIG. 8 depicts a sixth embodiment of an IUD 500 according to the invention in which like reference numerals preceded by a 5 are used to represent the same features as in the system of FIGS 1 and 2.

[0057] Referring to FIG. 8, the IUD 500 comprises a pair of flexible arms 506, 506' joined together connected at their lower ends 510. Each arm 506', 506 carries at its upper end 508 an open frame 516, integrally formed therewith. An eye 512 is formed at lower end 505 to receive a thread 514. As can be seen, one arm 506 is longer than the other 506' and both are sufficiently flexible that they can be folded together for insertion of the IUD into an insertion tube, whereby the frames 516 substantially align with one another within the tube. Each frame 516 comprises an interior space 520 in which a deposit 522 is retained as in previous embodiments.

[0058] FIG. 9 shows an inserter 600 for introduction of any of the IUDs 1, 100, 200, 300, 400 and 500. The inserter 600 comprises a thin-walled hollow tube 602 having an outer diameter

22

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

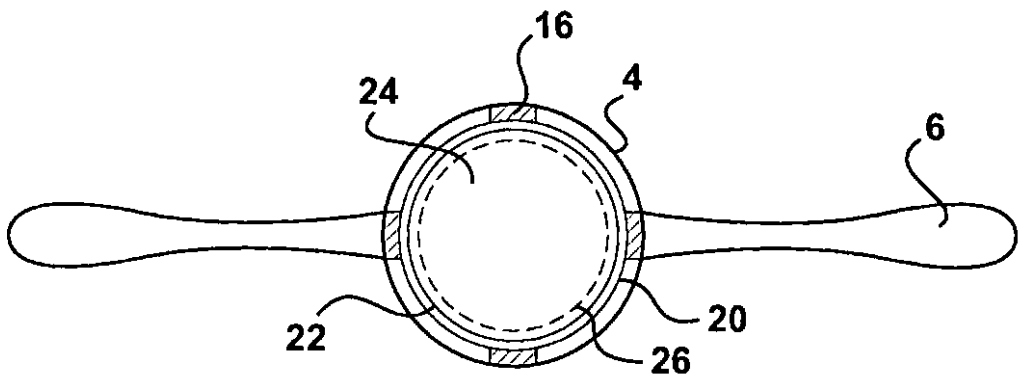
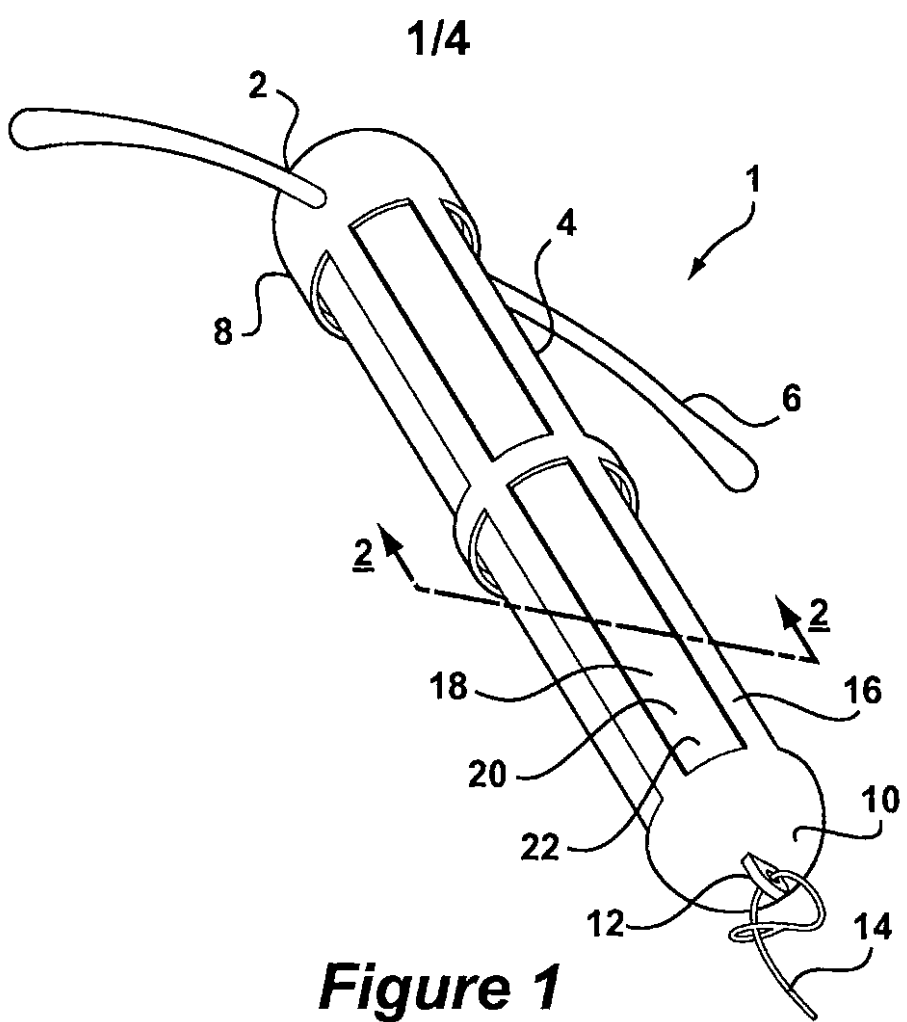
[0059] The invention has thus been described by reference to certain embodiments discussed above. It will be recognized that these embodiments are susceptible to various modifications and alternative forms well known to those of skill in the art without departing from the spirit and scope of the invention. In particular, although all embodiments have been shown with laterally extending, curved arms, other shapes are possible including but not limited to straight, branched and curled arms. Other forms of retention elements may alternatively or additionally be used to maintain the system within the uterus. Accordingly, although specific embodiments have been described, these are examples only and are not limiting upon the scope of the invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. An intrauterine system for use in the treatment of a medical condition selected from the group consisting of dysfunctional uterine bleeding; menorrhagia; dysmenorrhoea; endometriosis; uterine fibroids; climacteric complaints; osteoporosis; and urogenital atrophy, the system comprising:
 - a deposit of a therapeutically effective dose of a biologically active compound;
 - a frame defining an interior space for receipt of the deposit, the frame having an open structure allowing access to a substantial part of an outer surface of the deposit;
 - and
 - one or more retention elements for retaining the frame within the uterus of a female mammal.
2. The system according to claim 1, wherein the frame is generally flexible and interacts with the deposit to form a mechanical structure having a bending stiffness greater than the sum of that of the frame and deposit taken individually.
3. The system according to claim 1, wherein the deposit is a rod shaped deposit located in a stem portion of the frame, and the deposit has a bending stiffness that is greater than that of the stem portion of the frame itself.
4. The system according to any preceding claim, wherein the deposit comprises a polymer matrix core surrounded by a rate controlling membrane.
5. The system according to any preceding claim, wherein the deposit is substantially form stable and is not eroded during use.

6. The system according to any preceding claim, wherein the compound is a hormone, an anti-hormone or a hormone with a mixed profile such as a partial agonist, a partial antagonist, or a combination thereof.
7. The system according to claim 6, wherein the hormone, anti-hormone or hormone with a mixed profile comprises a progesterone receptor agonist, a progesterone receptor antagonist, or a mixed-profile progesterone receptor ligand such as an SPRM (Selective Progesterone Receptor Modulator).
8. The system according to claim 6, wherein the hormone, anti-hormone or hormone with a mixed profile comprises an estrogen receptor agonist, an estrogen receptor antagonist, or a mixed-profile estrogen receptor ligand, such as a SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator).
9. The system according to any one of claims 1 to 5, wherein the compound has ER modulating activity and is selected from the group consisting of 17beta-estradiol, estriol, conjugated equine estrogens, ER-alpha selective agonists alone or in combination with a progestogen, tamoxifen or active metabolites thereof, fulvestrant, compounds blocking the new formation of estradiol, such as the aromatase inhibitors, anastrozole, letrozole and exemestane.
10. The system according to claim 6, wherein the hormone, anti-hormone or hormone with a mixed profile comprises a compound with androgen receptor modulating activity including an androgen receptor agonist, an androgen receptor antagonist, or a mixed-profile androgen receptor ligand.

11. The system according to any one of claims 1 to 5, wherein the therapeutically effective dose of a biologically active compound comprises a non-hormonal compound.
12. The system according to any one of claims 1 to 10, wherein the therapeutically effective dose of a biologically active compound comprises a non-steroidal hormone.
13. The system according to any preceding claim, wherein the frame has an open structure allowing access to at least 50% of the outer surface of the deposit.
14. A method for the manufacture of an intrauterine system comprising:
 - forming a frame having an interior space and an open structure;
 - providing a deposit of a therapeutically effective dose of a biologically active compound for the treatment of a medical condition selected from the group consisting of dysfunctional uterine bleeding; menorrhagia; dysmenorrhoea; endometriosis; uterine fibroids; climacteric complaints; osteoporosis; and urogenital atrophy, having an outer surface provided with a rate controlling structure; and
 - inserting the deposit into the interior space such that a substantial part of the outer surface is exposed through the open structure.
15. The method according to claim 14, further comprising forming the deposit by co-extrusion of a polymer matrix core containing the compound and a rate controlling membrane.



2/4

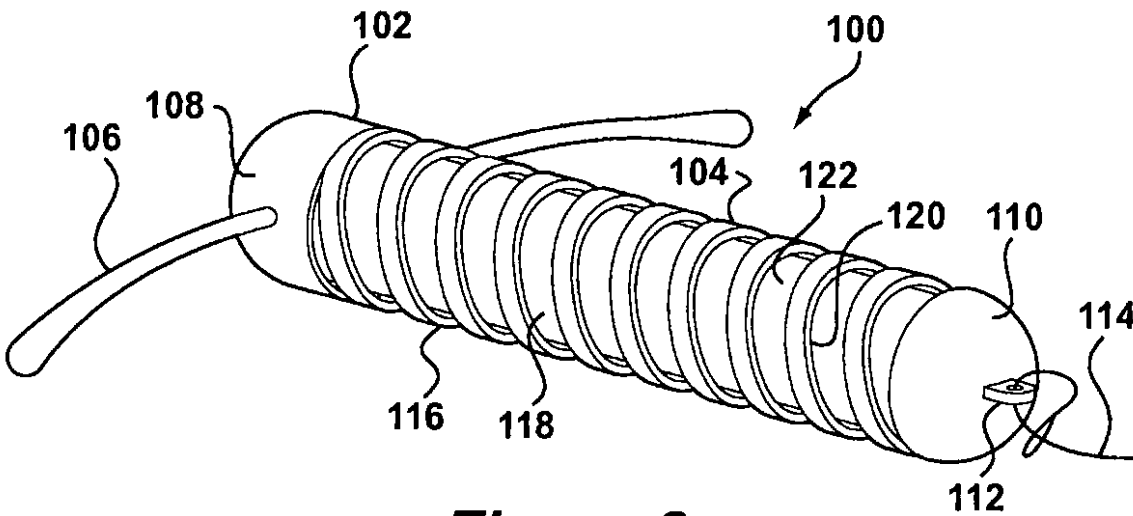


Figure 3

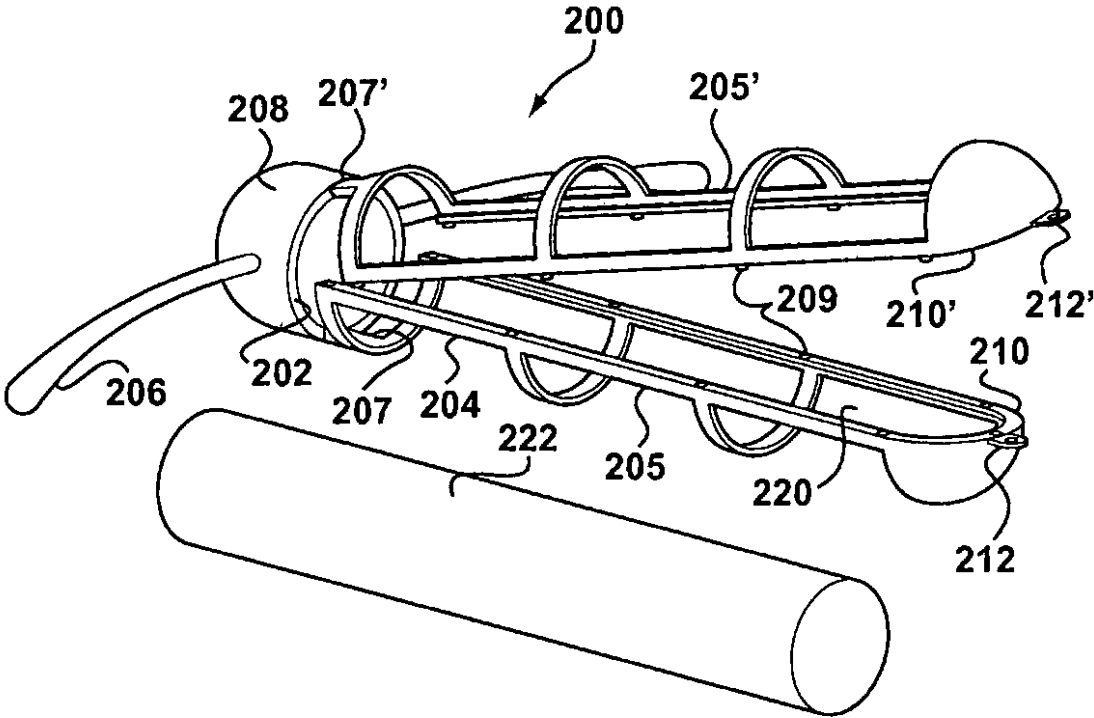


Figure 4

3/4

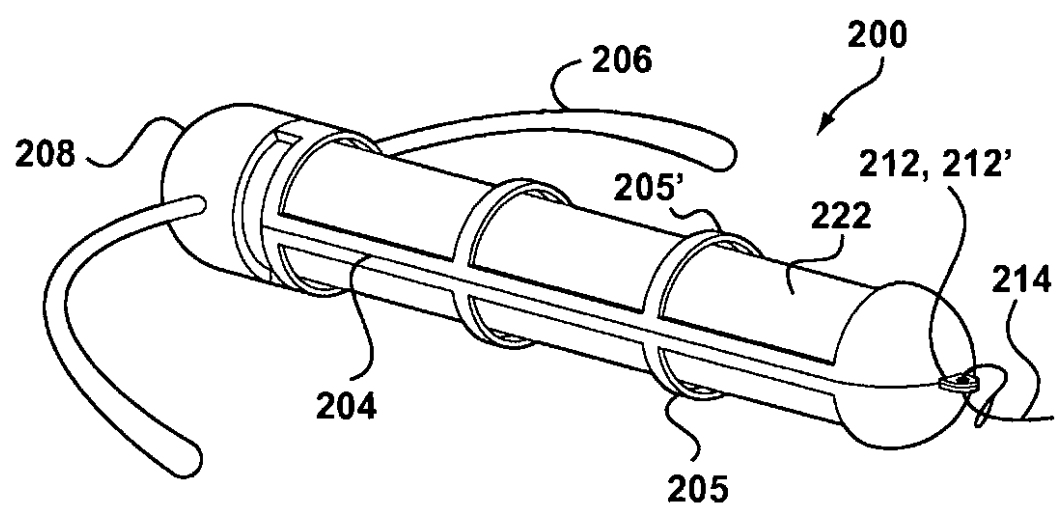


Figure 5

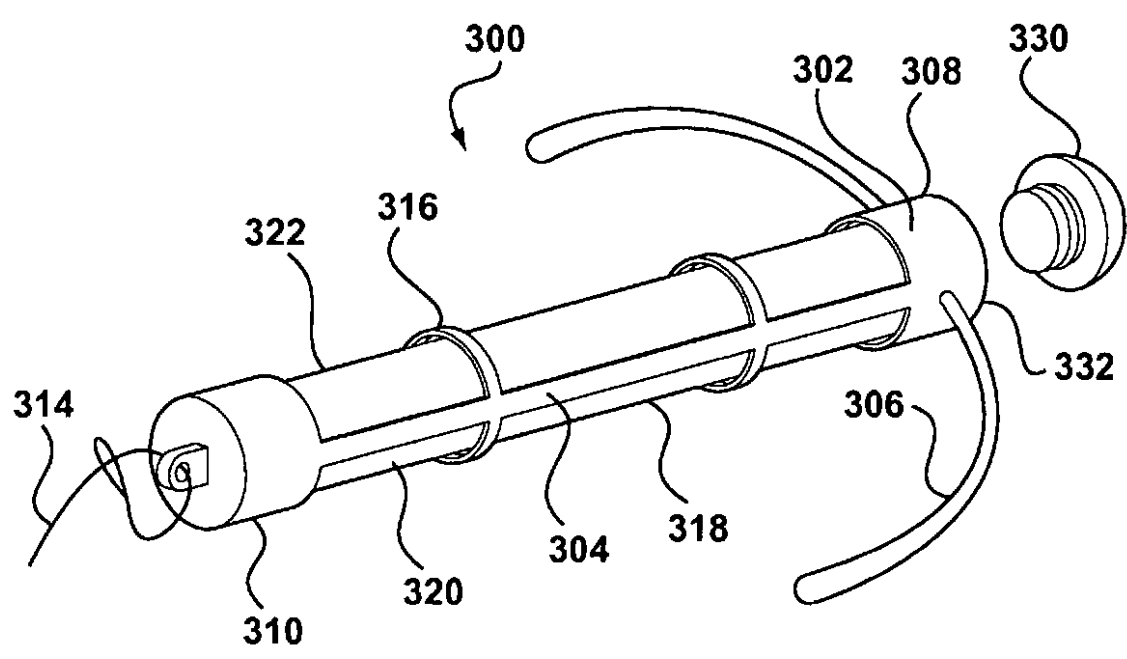
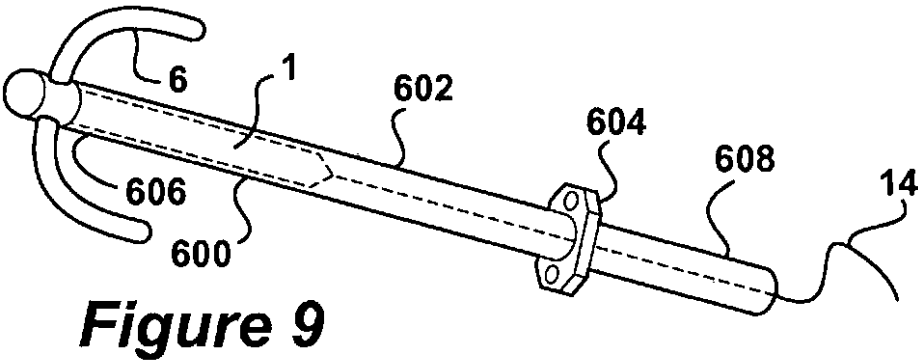
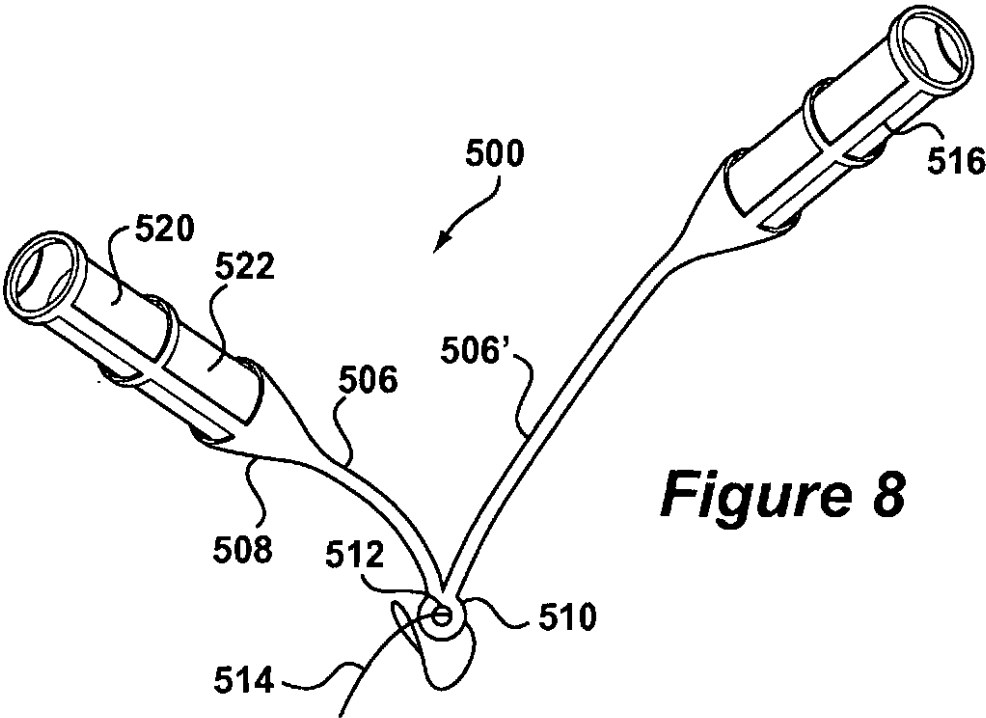
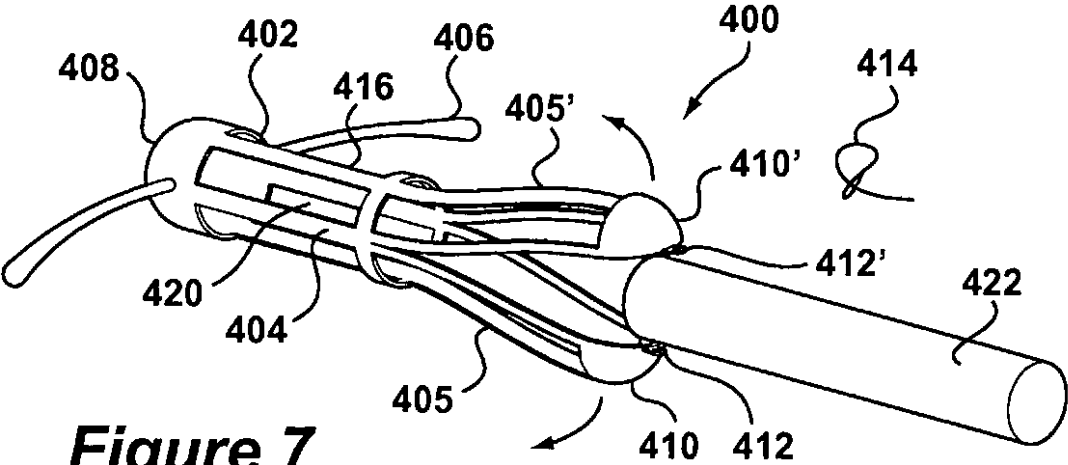


Figure 6

4/4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/055948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61F6/14 A61K9/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61F A61K

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	EP 2 057 972 A (ORGANON NV [NL]) 13 May 2009 (2009-05-13) paragraph [0008] paragraph [0017] - paragraph [0021] paragraph [0035] - paragraph [0036]; claims 1,2,4,10,12-15,20,24; figures -----	1-6,10, 11,13-15
X	US 4 102 998 A (GUTNICK MORTON) 25 July 1978 (1978-07-25)	1-6, 8-11,13, 14
Y	column 9, line 33 - line 44 column 10, line 4 - line 8 column 13, line 34 - column 14, line 35; figures 10-13 ----- -/--	7,12

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

31 May 2010

Date of mailing of the international search report

07/06/2010

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Arjona López, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/055948

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 656 483 A (RUDEL HARRY) 18 April 1972 (1972-04-18) cited in the application	1-4, 6, 8-11, 13, 14
Y	column 1, line 40 - line 62 column 2, line 13 - line 58; figures 1-5	7, 12
Y	WO 2004/084857 A (MPATHY MEDICAL DEVICES LTD [GB]; BROWNING JAMES [GB]) 7 October 2004 (2004-10-07) page 21, line 5 - line 13 page 30, line 8 - line 20 page 37, line 23 - page 39, line 5; figure 5	7, 12
A	EP 1 400 258 A (SCHERING OY [FI]) 24 March 2004 (2004-03-24) abstract; figure 2	1, 14
A	FR 2 577 797 A (BENARDIN HENRI [FR]) 29 August 1986 (1986-08-29) abstract; figures	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/055948

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2057972	A	13-05-2009	AR 070666 A1	28-04-2010
			AU 2008324109 A1	14-05-2009
			WO 2009060077 A2	14-05-2009
			PE 11592009 A1	25-07-2009
US 4102998	A	25-07-1978	NONE	
US 3656483	A	18-04-1972	DE 2101533 A1	16-09-1971
			DK 126614 B	06-08-1973
			GB 1333657 A	10-10-1973
WO 2004084857	A	07-10-2004	EP 1608334 A1	28-12-2005
			GB 2416129 A	18-01-2006
			US 2009123522 A1	14-05-2009
			US 2007020311 A1	25-01-2007
EP 1400258	A	24-03-2004	AT 387898 T	15-03-2008
			AU 2003258752 A1	08-04-2004
			BR 0314287 A	26-07-2005
			CA 2499187 A1	01-04-2004
			CH 1681455 A	12-10-2005
			DE 60319549 T2	02-04-2009
			DK 1539063 T3	09-06-2008
			EC SP055686 A	06-07-2005
			EP 1539063 A1	15-06-2005
			ES 2300650 T3	16-06-2008
			WO 2004026196 A1	01-04-2004
			HK 1076023 A1	13-06-2008
			HR 20050340 A2	30-06-2006
			JP 4382668 B2	16-12-2009
			JP 2005538791 T	22-12-2005
			KR 20050057381 A	16-06-2005
			MX PA05002718 A	08-09-2005
			NZ 538275 A	28-07-2006
			PT 1539063 E	22-04-2008
			RU 2297810 C2	27-04-2007
			SI 1539063 T1	31-08-2008
			UA 77859 C2	16-05-2005
			US 2006016451 A1	26-01-2006
			ZA 200501876 A	31-05-2006
FR 2577797	A	29-08-1986	NONE	

SISTEMA INTRAUTERINO PARA USO EN TRATAMIENTO MÉDICO

5 ANTECEDENTES DEL INVENTO

1. Campo del Invento

El invento se refiere generalmente a sistemas intrauterinos y en particular a dispositivos que son capaces de retener y liberar una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto biológicamente activo dentro del útero para el tratamiento de una condición
10 médica. El invento además se refiere a un método de fabricación de un sistema intrauterino con un compuesto biológicamente activo depositado en el mismo.

2. Descripción del Estado de la Técnica Relacionado

El uso de dispositivos intrauterinos (DIU) ha sido reconocido como una manera conveniente de proporcionar contracepción a largo plazo. La presencia de un dispositivo
15 dentro del útero provoca la liberación de leucocitos y prostaglandinas por el endometrio o el revestimiento del útero. Estas sustancias son hostiles a los espermatozoides y los óvulos y se entiende que previenen la fecundación y cualquier fijación posterior del óvulo fecundado al endometrio. El uso del cobre en un DIU aumenta el efecto espermicida.

Un DIU que ha sido ampliamente aceptado es en la actualidad comercializado por
20 N.V. Organon bajo el nombre Multiload™. Tal dispositivo se divulga en la patente EE.UU. 3952734 y consta de un tallo elongado que lleva en un extremo dos brazos resilientes en voladizo que se extienden lateralmente sobre cualquier lado del tallo. Un alambre de cobre se enrolla alrededor del tallo. Para su inserción en la cavidad uterina el tallo es contenido dentro de una vaina en forma de tubo por medio de la cual el dispositivo puede insertarse a través
25 del cuello uterino. La vaina estrechamente encierra el tallo y la forma y flexibilidad de los brazos se eligen de manera que puedan colapsar alrededor de la vaina durante la inserción. Luego la vaina puede ser halada de vuelta y los brazos se despliegan para retener el DIU dentro del útero. Para efectos de recuperación, un hilo se une al tallo en el otro extremo de los brazos. El hilo se extiende a través del cuello del útero y se puede tirar para retirar el
30 dispositivo. En circunstancias normales, el DIU puede ser utilizado con eficacia durante largos períodos de hasta 5 años sin necesidad de retirar.

Más recientemente, se han desarrollado dispositivos que pueden incluir una cantidad de una hormona para la retención a largo plazo y la liberación en el útero. Estos dispositivos se conocen en general como sistemas intrauterinos (SIU) y el término SIU se utilizará en adelante para referirse a los DIUs que tienen un agente incorporado. Un sistema es comercializado por Schering AG bajo el nombre de Mirena™. El sistema consta de un armazón de polietileno en forma de T con un depósito de esteroides alrededor del tallo. El depósito consiste en un cilindro hecho de una mezcla de levonorgestrel y silicona. El depósito está cubierto por una membrana de silicona que controla la tasa de liberación a 20 microgramos por día aproximadamente durante un período de 3 a 5 años. La inserción y extracción del sistema es en general similar a la descrita anteriormente. Dicho sistema se divulga en la patente EE.UU. 4.341.728. El uso de esteroides puede aumentar el efecto contraceptivo y también contribuye a beneficios en salud no relacionados con la contracepción (por ejemplo, menorragia) del sistema. Los DIUs (T en cobre) tienden a incrementar el sangrado durante el ciclo menstrual de la mujer. Utilizando un SIU basado en hormonas, el sangrado menstrual se puede reducir o incluso detener. La administración local de las hormonas también permite la utilización de dosis más bajas en comparación con otros métodos hormonales de contracepción, cuyo principal modo de acción es la supresión de la función ovárica. Otro dispositivo que utiliza una dosis de un progestágeno para aumentar el efecto de un DIU (T en cobre) se muestra en la patente alemana DE 4125575 C. Según el documento, el progestágeno puede ser proporcionado en forma cristalina en la cabeza del DIU y su tasa de liberación es controlada por la difusión a través de poros finos o una perforación. Alternativamente, puede mezclarse en un material de silicona-gelatina o un material a base de caucho y se aplica externamente al DIU.

Para controlar eficazmente las propiedades farmacodinámicas, un sistema debe ser capaz de almacenar una dosis suficiente de agente para asegurar un flujo suficiente durante un período prolongado; sin embargo, debe ser lo suficientemente pequeño para evitar lesiones o dolor al pasar por el cuello del útero. Otra dificultad en la fabricación de un SIU es la necesidad de producir una estructura que sea lo suficientemente fuerte para soportar las fuerzas de la inserción, extracción y uso sin romperse, y lo suficientemente pequeño para evitar lesiones o dolor al pasar por el cuello del útero. En particular, la conexión entre los brazos y el tallo debe ser flexible para permitir el plegado de los brazos alrededor o dentro de

la unidad de inserción. Al realizar la extracción, los brazos deben plegarse nuevamente sin romperse, ya que la pérdida de una parte del dispositivo dentro del útero puede llevar a complicaciones. Un dispositivo que trata de resolver estos problemas se muestra en la patente EE.UU. 7080647, en la que los brazos se unen a una ranura en un tallo de fibra medicado. La
5 resistencia del dispositivo parece ser dependiente del material limitado disponible para la conexión de ranura. Otro dispositivo que se conoce a partir de la publicación WO96/01092 en el que un depósito medicado se utiliza para formar los brazos del dispositivo y el tallo comprende un bucle que rodea los brazos.

[0006] Otra dificultad adicional reside en asegurar la correcta dosificación del agente. Los
10 anteriores dispositivos utilizan membranas controladoras de tasa de dosificación que rodean el agente. La necesidad de la integridad de la membrana ha requerido complicados procedimientos de moldeo para la conexión del cuerpo del dispositivo con el depósito de agente. La EP1400258 y WO06/079709 describen soluciones para la fabricación de SIUs. Un número de otros SIUs son divulgados en los que una cantidad de agente se proporciona por
15 ejemplo, como un recubrimiento en la superficie exterior del dispositivo

Otro dispositivo alternativo se conoce a partir de la patente US3656483 que describe un cuerpo tubular que tiene perforaciones que permiten la liberación de un material biológicamente activo. El material está en la forma de una serie de bolas que están sesgadas hacia las perforaciones por un miembro de resorte. La lixiviación de los medicamentos se
20 lleva a cabo en la región perforada y la tasa de liberación es controlada por el paso del agente a través de las perforaciones. A medida que cada pellet se disuelve, los pellets restantes son empujados hacia abajo por el resorte. De esta manera una serie de diferentes agentes pueden ser liberados sucesivamente. Sin embargo, la tasa de liberación de cada agente depende de la interrelación entre la formulación y las perforaciones en el cuerpo tubular. Cualquier bloqueo
25 de las perforaciones afectaría la posterior liberación de la medicación. La resistencia de la estructura es proporcionada por el tubo exterior, que puede hacer la inserción del dispositivo más difícil y dolorosa.

[0008] Un sistema intrauterino se divulgó en la solicitud PCT/EP2008/065149 no prepublicada (y en el documento de prioridad publicado posteriormente EP 2057972) en el
30 que un depósito de un compuesto biológicamente activo se mantiene dentro de una estructura

de almacén abierto. La estructura abierta del almacén permite que el compuesto se libere a una tasa que se cree es esencialmente independiente de la estructura. El depósito puede estar en forma de una varilla rodeada por una membrana que controla la tasa de liberación. Una serie de compuestos esteroideos con actividad progestogénica se describen, entre ellos un

5 progestágeno seleccionado del grupo que consiste de acetato de nomegestrol (NOMAC), progesterona natural, levonorgestrel, etonogestrel, didrogesterona, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, gestonorona caproato, demegestona, promegestona, nesterona, trimegestona, noretisterona (noretindrona), acetato de noretisterona, linestrenol, acetato de etinodiol, noretinodrel,

10 norgestrel, norgestimato, dienogest, gestodeno, y drospirenona. Los valores de carga de etonogestrel se dan dentro del rango de 10-70% por peso de etonogestrel, preferiblemente 30-65% por peso y más preferiblemente 40-65% por peso. Se describe un ejemplo específico con una carga de 54% por peso de etonogestrel. Además, se describe de forma genérica que la administración intrauterina también representa una vía deseable para muchos otros

15 medicamentos y agentes incluidos los agentes de reemplazo hormonal, medicamentos contra el cáncer, medicamentos quimioterapéuticos, medicamentos para tratar trastornos menstruales, etc. El contenido explícito de esta solicitud anterior queda específicamente excluido.

La administración intrauterina también representa una vía deseable para muchos otros

20 medicamentos y agentes incluidos los agentes de reemplazo hormonal, medicamentos contra el cáncer, fármacos quimioterapéuticos, fármacos para tratar trastornos menstruales, y similares. Sería deseable proporcionar un dispositivo que pueda ser fácilmente adaptado a uno o más de estos tratamientos con un mínimo de desarrollo del dispositivo.

Sería deseable poder fabricar un dispositivo simple en el cual la tasa de liberación del

25 medicamento o agente se pueda predecir de manera fácil para compuestos adicionales. La tasa también se debería mantener de manera confiable en la práctica. Además, la construcción del dispositivo debe ser simple e involucrar un número mínimo de componentes, y sin embargo ser fuerte y flexible y lo suficientemente pequeña para permitir una fácil inserción y extracción correcta.

30

BREVE RESUMEN DEL INVENTO

La presente invención resuelve estos problemas al proporcionar un sistema intrauterino de uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de: sangrado uterino disfuncional; menorragia, dismenorrea, endometriosis, fibromas uterinos, síntomas climatéricos como sofocos, sudoración y cambios de ánimo, osteoporosis y atrofia urogenital incluyendo atrofia vaginal, especialmente para el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional; menorragia, dismenorrea, endometriosis y fibromas uterinos. El sistema consta de un depósito de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto biológicamente activo, un armazón que define un espacio interior para la recepción del depósito, el armazón con una estructura abierta que permite el acceso a una parte sustancial de la superficie exterior del depósito, y uno o más elementos de retención para retener el armazón dentro del útero de un mamífero hembra, preferiblemente un ser humano. Debido a la estructura abierta del armazón, una parte sustancial de la superficie exterior del depósito está directamente expuesta al medio ambiente y por lo tanto, el efecto controlador de tasa sobre la liberación estable del compuesto en el útero puede ser principalmente determinado por la estructura del depósito mismo y el entorno en que se coloca. Esto es muy beneficioso desde el punto de vista de fabricación ya que una vez que el armazón se define, las formulaciones farmacológicas existentes o cápsulas/fibras de liberación controlada se pueden insertar en el armazón. Como las tasas de liberación son principalmente determinadas por los propios depósitos, las tasas de liberación dentro del armazón deben ser relativamente fáciles de predecir.

A continuación, la referencia a un armazón con una estructura abierta que permite el acceso a una parte sustancial de una superficie exterior del depósito se entiende que cubre una configuración en la cual por lo menos 50% de la superficie exterior del depósito es expuesta. Preferentemente, más del 60% de la superficie exterior será expuesta y más preferiblemente más del 70% será expuesta.

El invento tiene una ventaja particular en el caso de que el armazón flexible y el depósito interactúen para formar una estructura mecánica compuesta. De esta manera, el sistema resultante puede tener una mayor resistencia mecánica, en particular rigidez a la flexión, en comparación al armazón o el depósito por separado. De hecho, se ha demostrado

que la combinación puede tener una mayor rigidez a la flexión que incluso la suma de la estructura y el depósito tomadas individualmente. En consecuencia, se puede lograr una mejor estructura que garantiza una resistencia adecuada al mismo tiempo que garantiza facilidad de inserción, debido a la pequeña sección transversal del armazón que se puede lograr de esta manera. Aunque no se desea estar limitado por la teoría, se cree que la mayor rigidez es el resultado de un ajuste apretado o ajuste de interferencia entre el depósito y el armazón circundante los cuales pueden funcionar juntos como una viga estructural compuesta. Este ajuste apretado es deseable tanto transversal como axialmente.

Debido a su estructura abierta y flexible diseño, el armazón puede ser en sí muy flexible. Una parte importante de la rigidez del sistema combinado puede entonces ser proporcionada por el depósito. En particular, para un depósito en forma de varilla situado en una porción de tallo estructural, el depósito puede tener una resistencia a la flexión que es mayor que la de la porción de tallo de la propia estructura. Preferiblemente, el depósito es por lo menos tres veces más rígido que el tallo estructural, de preferencia cinco veces más rígido que el tallo estructural, e incluso puede ser hasta 10 veces más rígido que el tallo estructural.

Preferiblemente, el tallo estructural puede tener un diámetro inferior a 4.5 mm, aún más preferiblemente menor a 4.0 mm, e incluso puede ser inferior a 3.5 mm de diámetro. Como el experto en la materia entenderá, para su uso en combinación con una unidad de inserción tubular, para rodear el tallo, es de importancia que el SIU sea capaz de encajar dentro de una unidad de inserción que tenga un diámetro exterior de 5.0 mm. En esta forma el cumplimiento se puede lograr con la norma ISO -7439.2002, que para los receptores humanos requiere un tubo de inserción con diámetro exterior de no más de 5.0 mm.

Según una realización preferida del invento, el armazón incluye una abertura para permitir la introducción del depósito en el espacio interior y un miembro de cierre para cerrar la abertura. La abertura está situada preferiblemente en un extremo delantero del armazón. Una vez insertado en el espacio interior, el depósito es retenido con seguridad en contra de la extracción accidental desde la estructura. Por otra parte, el armazón o el depósito o ambos pueden ser lo suficientemente flexibles como para permitir la inserción del depósito en el armazón y su posterior retención.

Preferiblemente, el miembro de cierre comprende un tapón. El tapón puede ser formado integralmente con el armazón o puede ser un componente independiente. Aunque se prefiere el uso de un tapón o tapa, el experto entenderá que cierres alternativos pueden utilizarse. En particular, el armazón puede estar formado por dos partes que se unen
5 alrededor del depósito para contenerlo. Ambas partes se pueden conectar para cerrar la abertura por medios mecánicos, tales como cierre a presión, cierres adaptables, roscados o similares. Por otra parte, las partes pueden ser pegadas, soldadas, estampadas en caliente o de otra manera unidas juntas. En una realización preferida, el tapón es sustancialmente impermeable y puede cubrir y proteger un extremo del depósito como se describe a
10 continuación.

Siendo lo más preferible, el armazón está formado de un material sustancialmente inerte. En este contexto, el término "material sustancialmente inerte" pretende hacer referencia a un material que no esté erosionado por la exposición al medio ambiente dentro del útero y no libera por sí mismo activamente un agente. Sin embargo, por la naturaleza de
15 los dispositivos intrauterinos, no se excluye que el armazón puede causar la liberación de leucocitos y prostaglandinas por el endometrio. En una realización más preferida, el armazón comprende un polímero biológicamente compatible, en particular, de polietileno (PE), etileno vinil acetato (EVA) o una combinación de ambos. Se ha encontrado que tales polímeros exhiben suficiente resistencia y resiliencia para estas aplicaciones. Según una realización
20 adicionalmente preferida, bien sea el armazón o el depósito o ambos pueden incorporar un indicador como un material radio-opaco. El sulfato de bario es una sustancia preferida para este fin.

En una realización preferida del invento, uno o más elementos de retención son formados integralmente con el armazón. Los elementos de retención pueden adoptar
25 cualquier forma que asegure la función de retener el dispositivo en el útero, incluyendo pero no limitado a un brazo o brazos, estructuras espirales, anclajes, ganchos, púas, fibras, etc. Sin embargo, de importancia es que los elementos de retención también permitan la inserción y extracción del dispositivo en y desde el útero según sea el caso. El armazón de preferencia puede comprender un tallo elongado en el que se encuentra el espacio interior y los
30 elementos de retención pueden luego formarse como brazos, que se extienden lateralmente

desde el tallo. El espacio interior también se puede formar por lo menos parcialmente dentro de los elementos de retención o los brazos, según corresponda. Diversas formas de brazo son bien conocidas en el estado de la técnica.

El sistema según la presente invención está destinado para su uso con un depósito de un compuesto hormonal o no hormonal terapéuticamente eficaz apropiado para su uso en el período pre, peri o post-menopáusico. Una de las ventajas del diseño actual es que una forma de armazón puede fabricarse y utilizarse como una base para diferentes depósitos que llevan diferentes compuestos según el tratamiento deseado. La forma preferida de depósito comprende una matriz polimérica en la que se disuelve el agente activo o compuesto o de otra manera se dispersa. El experto será consciente de compuestos adecuados que pueden ser aplicables, en particular para las indicaciones y los tratamientos mencionados anteriormente. Preferiblemente, la matriz está cargada de una hormona, una anti-hormona o una hormona con un perfil mixto tal como un agonista parcial, un antagonista parcial, una combinación de ambos o un compuesto no hormonal.

En una realización, la hormona, anti-hormona u hormona con un perfil mixto comprende un agonista del receptor de progesterona, un antagonista del receptor de progesterona, o un ligando del receptor de progesterona de perfil mixto tal como un SPRM (modulador selectivo del receptor de progesterona). El experto es consciente de que estos compuestos pueden ser eficaces en el tratamiento de sangrado uterino disfuncional; menorragia, dismenorrea, endometriosis, y fibromas uterinos.

En una alternativa, el compuesto puede comprender antagonistas GnRH de bajo peso molecular o agonistas GnRH. Estos compuestos pueden ser especialmente útiles para el tratamiento de la endometriosis y los fibromas uterinos.

Por otra parte, la hormona, anti-hormona u hormona con un perfil mixto pueden comprender un agonista del receptor de estrógeno, un antagonista del receptor de estrógeno, o un ligando del receptor de estrógeno de perfil mixto, tal como un SERM (modulador selectivo del receptor de estrógeno). Tal medicamento en general, puede ser adecuado para el alivio de los síntomas climatéricos en el período post-o peri-menopáusico. En una realización, el compuesto tiene actividad moduladora ER y puede seleccionarse del grupo

que comprende 17 beta-estradiol, estriol, estrógenos equinos conjugados, agonistas selectivos ER-alfa solos o en combinación con un progestágeno. El experto es consciente de que estos compuestos pueden ser eficaces en el tratamiento de los síntomas climatéricos como bochornos, sudoración y cambios de ánimo, osteoporosis y atrofia urogenital incluyendo atrofia vaginal. Como alternativa o adicionalmente, el compuesto puede comprender tamoxifeno o metabolitos activos del mismo, fulvestrant, compuestos que bloquean la nueva formación de estradiol, como los inhibidores de la aromatasas, anastrozol, letrozol y exemestano.

En otra alternativa, la hormona, anti-hormona u hormona con un perfil mixto puede comprender compuestos con actividad moduladora del receptor de andrógenos incluyendo un agonista del receptor de andrógenos, un antagonista del receptor de andrógenos, o un ligando del receptor de andrógenos de perfil mixto. El experto también se dará cuenta de que las combinaciones de los compuestos anteriores pueden ser deseables, incluyendo progestágeno, estrógeno e incluso moduladores del receptor de andrógenos. El experto también será consciente de que el presente invento se extiende para incluir los compuestos que tienen actividad moduladora combinada entre progestágenos, estrógenos y / o andrógenos: danazol es un ejemplo de un compuesto con actividad moduladora mixta de estrógenos/andrógenos.

En otra alternativa, o además de lo anterior, el compuesto o depósito puede comprender una o más hormonas no esteroideas.

Alternativamente o como complemento de lo anterior, el compuesto o depósito puede comprender uno o más compuestos no hormonales o medicamentos para el tratamiento de una indicación médica y que pueden ser adecuados para liberación intra-uterina. Tales compuestos no hormonales pueden incluir agentes anti inflamatorios, agentes antibióticos y agentes analgésicos.

La matriz polimérica que lleva el compuesto activo puede comprender un polímero EVA, de preferencia un material EVA, con más de 10% por peso de acetato de vinilo (VA), más preferiblemente más de 15% por peso de VA y más preferiblemente más del 26% por peso. Los porcentajes de acetato de vinilo de más de 41% por peso no se recomiendan debido a problemas de viabilidad y pérdida de rigidez.

Según una realización preferida adicional la matriz polimérica puede estar rodeada por una estructura de control de tasa. Esta estructura de control de tasa puede, en combinación con la matriz, ser el principal factor en la determinación de la tasa de liberación del compuesto activo en el útero. Se entenderá que la tasa de liberación actual será al menos parcialmente determinada por muchos factores adicionales. Preferiblemente, la estructura de control de tasa cuenta con una membrana que rodea un núcleo de la matriz polimérica. Esta membrana preferiblemente también comprende EVA, en particular EVA con un porcentaje de VA inferior al 33% por peso, preferentemente inferior al 28% por peso y más preferentemente inferior al 18% por peso. Dicha construcción se cree que es más ventajosa para asegurar una liberación controlada del compuesto a una tasa estable durante un período prolongado. Ya que la membrana forma parte del depósito en lugar del armazón, cada uno puede ser optimizado con independencia del otro.

Según un aspecto adicional del invento, el depósito es sustancialmente estable en su forma y no se erosiona durante su uso. Debido al hecho de que el depósito no se erosiona, hay poco peligro de que pudiera salir de la estructura abierta del armazón durante la retención prolongada en el útero. En particular, el armazón puede estar provisto de grandes aberturas. Otro atributo de un depósito de forma estable es que la integridad mecánica del SIU se mantiene intacta debido a la interacción del armazón y el depósito.

Según un aspecto adicional del invento, el depósito puede ser fabricado en forma de un elemento en forma de varilla que tiene una superficie circunferencial y dos superficies de extremo. Las dimensiones preferidas para la varilla son 1.5 a 3.0 mm de diámetro y 20-45 mm de longitud para una única varilla, aunque bajo ciertas circunstancias diámetros tan bajos como 1.0 mm pueden proporcionar una liberación suficiente. En general, las dimensiones pueden ser en gran medida dictadas por los organismos de normalización según la norma ISO 7439.2002 mencionada anteriormente, la cual limita la longitud total de un DIU a 36 mm. También se entenderá que las diferentes dimensiones pueden ser aplicables por ejemplo si el depósito se fuera a localizar dentro de un brazo de un dispositivo DIU. Estos depósitos se han encontrado convenientes para su fabricación mediante procesos de extrusión y se pueden cortar posteriormente en longitudes deseadas para su uso. En particular, un depósito puede formarse mediante un proceso de co-extrusión para formar un núcleo de matriz

polimérica en forma de varilla rodeado por una membrana determinadora de tasa de liberación. Ejemplos adecuados del proceso de co-extrusión se pueden encontrar en los ejemplos 1 a 5 de EE.UU. 4.957.119. Al cortar la varilla extruida en longitudes, los extremos expuestos no son cubiertos por la membrana. En este caso, es deseable que el armazón cubra las dos superficies finales para prevenir o reducir la liberación de compuestos a partir de estas regiones en particular, la explosión inicial en el uso de comenzar. En este caso en particular, es la membrana alrededor de la superficie exterior circunferencial del depósito la que se expone por la estructura abierta del armazón. Para maximizar la dosis retenida en el depósito y/o aumentar la resistencia del sistema, la varilla puede extenderse sustancialmente la longitud total del DIU.

El presente invento se refiere también a un método para la fabricación de un sistema intrauterino que comprende la formación de un armazón que tiene un espacio interior y una estructura abierta, proporcionando un depósito de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto biológicamente activo para el tratamiento de una condición médica seleccionada del grupo que consta de sangrado uterino disfuncional; menorragia, dismenorrea, endometriosis, fibromas uterinos, síntomas climatéricos, osteoporosis y atrofia urogenital, con una superficie exterior provista de una estructura que controla la tasa; y la inserción del depósito en el espacio interior de forma que una parte sustancial de la superficie externa se expone a través de la estructura abierta. En particular, el suministro de un depósito de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto puede implicar proporcionar el compuesto en una forma galénica existente para su inserción en el armazón. El compuesto puede comprender una hormona, una anti-hormona o una hormona con un perfil mixto, como un agonista parcial, un antagonista parcial, una combinación de ambos o un compuesto no hormonal adecuado para las indicaciones descritas anteriormente.

Preferiblemente, el método comprende además la aplicación de un cierre a una abertura en el armazón para evitar la extracción del depósito desde el espacio interior. La aplicación del cierre puede comprender la unión del cierre al armazón para evitar la extracción del y puede tener lugar en un procedimiento automatizado por ejemplo, mediante pegado, soldadura o estampación en caliente. Como se indicó anteriormente, en una

realización preferida, la abertura y su cierre se encuentran en un extremo delantero del
armazón.

En una realización preferida, el método comprende la formación del depósito
mediante co-extrusión de un núcleo de la matriz polimérica que contiene el compuesto y una
5 membrana de control de tasa.

Según otro aspecto del invento, el método puede comprender la formación del
armazón mediante moldeo por inyección. El armazón y su cierre se pueden formar en una
sola operación de moldeo o, alternativamente, se pueden formar como dos componentes
distintos, por ejemplo utilizando diferentes materiales.

10 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ILUSTRACIONES**

Las características y ventajas del invento se aprecian adicionalmente en referencia a
las siguientes ilustraciones, en las cuales:

La figura 1 es una vista en perspectiva de una primera realización del invento;

15 La figura 2 es una vista transversal del DIU de la figura 1 a lo largo de la línea 2-2;

La figura 3 es una vista en perspectiva de una segunda realización del invento;

La figura 4 es una vista en perspectiva de una tercera realización del invento antes del
ensamble;

La figura 5 es una vista en perspectiva de la realización de la figura 4 después de la
20 inserción de un depósito;

La figura 6 es una vista en perspectiva de una cuarta realización del invento;

La figura 7 es una vista en perspectiva de una quinta realización del invento durante
la inserción de un depósito,

25 La figura 8 es una vista en perspectiva de una sexta realización del invento, y

La figura 9 es una vista en perspectiva de una unidad de inserción y el montaje del
DIU según el presente invento.

30 **DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES ILUSTRATIVAS**

Con referencia a la figura. 1, se muestra un sistema intrauterino 1 según una primera realización del invento. El DIU tiene un cuerpo 1 2 4 que comprende un tallo 4 con un par de brazos que se extienden lateralmente 6 conectados en su extremo superior 8. En un extremo inferior 10 del tallo 4, se proporciona un ojo 12 al que está conectado una hebra de nailon 14.

5 El tallo 4 está formado por un armazón 16 con aberturas 18 a un espacio interior 20. En el espacio interior 20 se encuentra un depósito en forma de varilla 22.

La figura 2 muestra una vista transversal a través del DIU 1 tomada a lo largo de la línea 2-2. Figura 2 se muestra más claramente el armazón 16 del tallo 4 y el depósito 22 recibido en el espacio interior 20. La Figura 2 también muestra el depósito 22 para

10 comprender un núcleo 24 y una membrana exterior 26. El núcleo 24 está formado por una matriz que consta del copolímero EVA con un porcentaje de acetato de vinilo de 28%, al que se agregó una cantidad de compuesto biológicamente activo. El núcleo 24 está cargado con una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto biológicamente activo adecuado como se describe anteriormente. El experto se dará cuenta de las cargas apropiadas del agente activo
15 que pueden considerarse según la indicación prevista y el período de entrega activa. Además, el núcleo 24 comprende un 12% por peso de BaSCXt como un indicador radiopaco. La membrana 26 tiene un espesor de alrededor de 40 micras y se compone de copolímero EVA con un porcentaje de acetato de vinilo del 15%. El experto es consciente de que otras
20 dimensiones de la membrana y composiciones se pueden utilizar según lo determinado por la tasa de liberación deseada del compuesto activo desde núcleo 24. El depósito 22 tiene una longitud total de 30 mm y un diámetro de alrededor de 2,3 mm. El tallo de 4 tiene una
longitud total de alrededor de 36 mm y diámetro exterior de 3.2 mm.

La fabricación del DIU 1 se lleva a cabo mediante moldeo por inyección del cuerpo 2 en una sola pieza incluyendo el tallo 4 y los brazos 6. Para este fin, el cuerpo 2 comprende
25 una mezcla de PE/EVA incluyendo sulfato de bario en una mezcla de 44/36/20% por peso. La presencia de sulfato de bario, mejora la visibilidad de rayos X del producto terminado. Luego la hebra 14 se fija al ojo 12 mediante un simple enganche. Después de formar el cuerpo 2, el depósito en forma de varilla 22 se inserta en el armazón 16 haciéndolo pasar por una de las aberturas 18 y deslizándolo hacia el extremo superior 8. El depósito 22 es lo
30 suficientemente flexible para permitir que se doble un poco en forma de S de tal manera que

el otro extremo del depósito 22 puede ser insertado en el extremo inferior 10 de el tallo 4. El
armazón 16 también es flexible y ayuda a la inserción del depósito 22. El depósito 22 ahora
es efectivamente retenido dentro del armazón 16 y no puede salir sin ser manipulado por un
usuario. El DIU está listo para usar y puede ser convencionalmente insertado en el útero de
5 un usuario por un médico con una unidad de inserción de otro modo convencional.

La figura. 3 muestra una segunda realización de un DIU 100 según el invento en la
que los números de referencia precedidos por un 1 se utilizan para representar las mismas
características que en el sistema de las figuras 1 y 2. Según la figura 3, el DIU 100 cuenta
con un cuerpo 102 que tiene un tallo 104. El tallo 104 está formado por una bobina helicoidal
10 116 que tiene aberturas 118 y un espacio interior 120. La bobina 116 está hecha
preferiblemente de metal, pero también podría ser un componente de plástico moldeado. Los
brazos 106 son formados integralmente con un extremo superior 108 del tallo 104 en el que
se incluye la bobina 116 mediante un procedimiento de moldeo. Un extremo inferior 110 del
tallo 104 también se forma como una moldura y es provisto con un ojo 112 al que está
15 conectado el hilo 114. Un depósito 122 se mantiene en el espacio interior 120. El depósito
122 puede ser generalmente idéntico al de las figuras 1 y 2. La inserción del depósito 122 en
el espacio interior 120 se lleva a cabo mediante la deformación de la bobina 116. Aunque el
hilo 114 se representa fijado al extremo inferior 110, también puede ser conveniente pasarlo
a través del tallo 104 para fijar en el extremo superior 108. De esta manera, la tensión en el
20 hilo 114 para extraer el DIU 100 no causa el estiramiento de la bobina 116.

Las figuras 4 y 5 muestran una tercera realización de un DIU 200 según el invento en
la que los números de referencia precedidos por un 2 se utilizan para representar las mismas
características que en el sistema de las figuras 1 y 2. Según la figura. 4, el DIU 200
comprende un cuerpo 202 que tiene un tallo 204 formado en dos mitades estructurales 205,
25 205' que tienen elementos de cierre a presión 209. Los ojos 212, 212' se forman en los
extremos inferiores 210, 210' de las mitades armazón 205, 205'. Un extremo superior 208 del
tallo 204 lleva un par de brazos 206.

El cuerpo 202 se forma en un procedimiento de moldeo por inyección con bisagras
vivas 207, 207 "entre las mitades estructurales 205, 205' y el extremo superior 208. Después
30 de la inserción de un depósito 222, las mitades estructurales 205, 205 'se enganchan entre sí

para formar el tallo 204 como se muestra en la figura. 5. El depósito 222 ahora es retenido en el espacio interior 220. El depósito 222 puede ser generalmente idéntico al de las figuras 1 y 2. Luego el hilo 214 se pasa a través de los ojos 212, 212' restringiendo adicionalmente la abertura de las mitades estructurales 205, 205'.

5 Una cuarta realización de un DIU 300 según el invento se divulga según la figura. 6 en la cual los números de referencia precedidos de un 3 se utilizan para representar las mismas características que en el sistema de las figuras 1 y 2.

El DIU 300 es generalmente similar a la realización de la figura 1 y cuenta con un cuerpo 302 que comprende un tallo 304 con un par de brazos que se extienden lateralmente
10 306 conectados en su extremo superior 308. En un extremo inferior 310 del tallo 304, se proporciona un ojo 312 al que se conecta un hilo de nylon 314. El tallo 304 se forma como un armazón 316 con aberturas 318 a un espacio interior 320. Dentro del espacio interior 320 se encuentra un depósito en forma de varilla 322. A diferencia de la realización de la figura. 1, el DIU 300 también incluye una tapa 330 que cubre una abertura 332 formada a través del
15 extremo superior 308. La tapa 330 tiene una superficie exterior lisa que se integra en el extremo superior 308. La tapa 330 permite la inserción del depósito 322 durante la fabricación del dispositivo intrauterino (DIU) 300. Después de la inserción la abertura 332 se cierra mediante la tapa 330 que se fija en lugar mediante un procedimiento de soldadura. Alternativa o adicionalmente, la tapa 330 puede ser pegada al cuerpo 302 utilizando un
20 adhesivo apropiado o puede ser estampada en caliente al mismo, o cualquier otra técnica apropiada.

La figura 7 representa una quinta realización de un DIU 400 según el invento en la que los números de referencia precedidos por un 4 se utilizan para representar las mismas características que en el sistema de las figuras 1 y 2.

25 Refiriéndose a la figura 7, el DIU 400 tiene un cuerpo 402 que comprende un tallo 404 con un par de brazos que se extienden lateralmente 406 conectados en su extremo superior 408. Al igual que en realizaciones anteriores, el tallo 404 se forma como un armazón generalmente abierto 416. Sin embargo, una parte inferior del tallo 404 se forma como dos

patas flexibles 405, 405' con extremos inferiores correspondientes 410, 410'. Los ojos 412, 412' se forman en los extremos inferiores 405, 405'.

El cuerpo 402 se forma en un procedimiento de moldeo por inyección y las piernas 405, 405' son lo suficientemente flexibles para poder separarse para la inserción de un depósito 422. Después de la inserción, las extremidades 405, 405' retornan a sus posiciones originales. Luego un hilo 414 se pasa a través de los ojos 412, 412' para evitar que las piernas 405, 405' se abran, de modo que el depósito 422 es retenido en el espacio interior 420. Las piernas 405, 405' también pueden estar provistas de conectores de cierre a presión (no mostrados) en sus extremos inferiores 410, 410'.

La figura 8 representa una sexta realización de un DIU 500 según el invento en la que los números de referencia precedidos por un 5 se utilizan para representar las mismas características que en el sistema de las figuras 1 y 2.

Con referencia a la figura 8, el DIU 500 comprende un par de brazos flexibles 506', 506 unidos juntos en sus extremos inferiores 510. Cada brazo 506', 506 lleva en su extremo superior 508 un armazón abierto 516, formado integralmente con el mismo. Un ojo 512 se forma en el extremo inferior 505 para recibir un hilo 514. Como puede verse, un brazo 506 es más largo que el otro 506' y los dos son lo suficientemente flexibles que pueden doblarse en conjunto para la inserción del DIU en un tubo de inserción, mediante el cual los marcos 516 sustancialmente se alinean unos con otros dentro del tubo. Cada cuadro cuenta con un espacio de 516 interior 520 en el que se retiene un depósito 522 como en las realizaciones anteriores.

La figura 9 muestra una unidad inserción 600 para la introducción de cualquiera de los DIUs 1, 100, 200, 300, 400 y 500. La unidad de inserción 600 dispone de un tubo hueco de pared delgada 602 con un diámetro exterior de 3.9 mm y un diámetro interior de aproximadamente 3.3 mm. Un elemento de regla deslizante 604 se monta en el tubo 602 para asistir a un médico en la colocación correcta del dispositivo. El DIU 1 está un principio en una posición retraída en la unidad de inserción con sólo los brazos 6 expuestos en un primer extremo 606 de la unidad de inserción 600. El hilo 14 se extiende desde un segundo extremo 608 de la unidad de inserción 600, donde puede ser sostenido por el médico. La inserción del

DIU se lleva a cabo de manera convencional y no se describirá en detalle en la presente. Los DIUs del presente invento también pueden utilizarse con otras configuraciones de unidades de inserción en las que el DIU está ubicado sobre el extremo de un aplicador, en lugar de dentro de un elemento tubular. Además, aunque los brazos 6 del DIU se muestran doblados
5 alrededor de una parte exterior del tubo de inserción en la realización de la figura. 9, se entenderá que también se pueden plegar juntos dentro de la unidad de inserción.

Por lo tanto, el invento se ha descrito con referencia a ciertas realizaciones discutidas anteriormente. Se reconocerá que estas realizaciones son susceptibles de diversas modificaciones y formas alternativas bien conocidas por los expertos en la técnica sin
10 apartarse del espíritu y el alcance del invento. En particular, a pesar de que todas las realizaciones se han demostrado con brazos curvos que se extienden lateralmente, otras formas son posibles, incluyendo pero no limitadas a brazos rectos, ramificados y rizados. Otras formas de elementos de retención pueden alternativa o adicionalmente utilizarse para mantener el sistema dentro del útero. Por consiguiente, aunque se han descrito realizaciones
15 específicas, estos son sólo ejemplos y no son limitantes del alcance del invento.

REIVINDICACIONES:

1. Un sistema intrauterino de uso en el tratamiento de una condición médica seleccionada del grupo que consta de sangrado uterino disfuncional; menorragia, dismenorrea, endometriosis, fibromas uterinos, síntomas climatéricos, osteoporosis y atrofia urogenital, el sistema comprende:

un depósito de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto biológicamente activo;

un armazón que define un espacio interior para la recepción del depósito, el armazón con una estructura abierta que permite el acceso a una parte sustancial de la superficie exterior del depósito, y

uno o más elementos de retención para retener el armazón dentro del útero de un mamífero hembra.

2. El sistema según la reivindicación 1, en donde el armazón es generalmente flexible e interactúa con el depósito para formar una estructura mecánica que tiene una rigidez a la flexión mayor que la suma de la del armazón y el depósito tomadas individualmente.

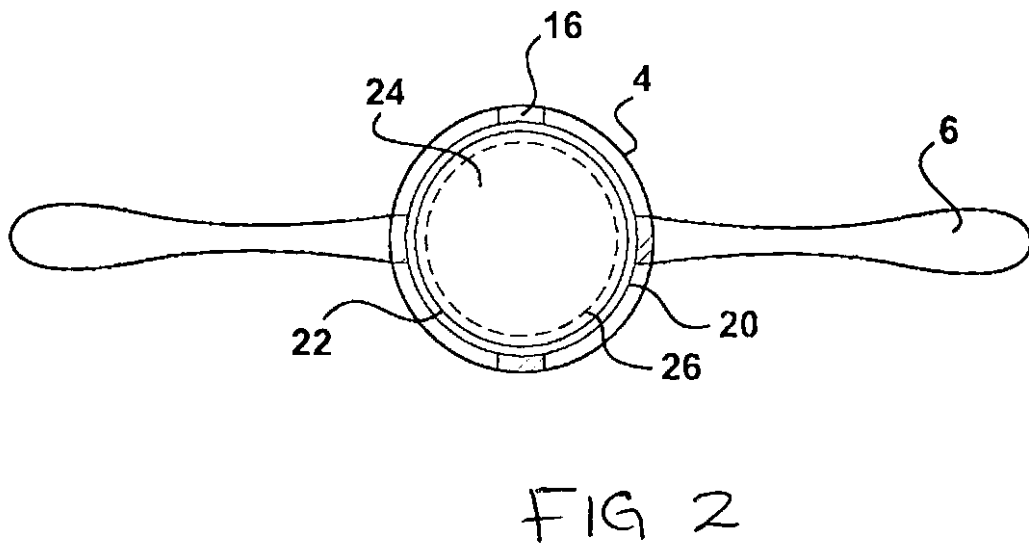
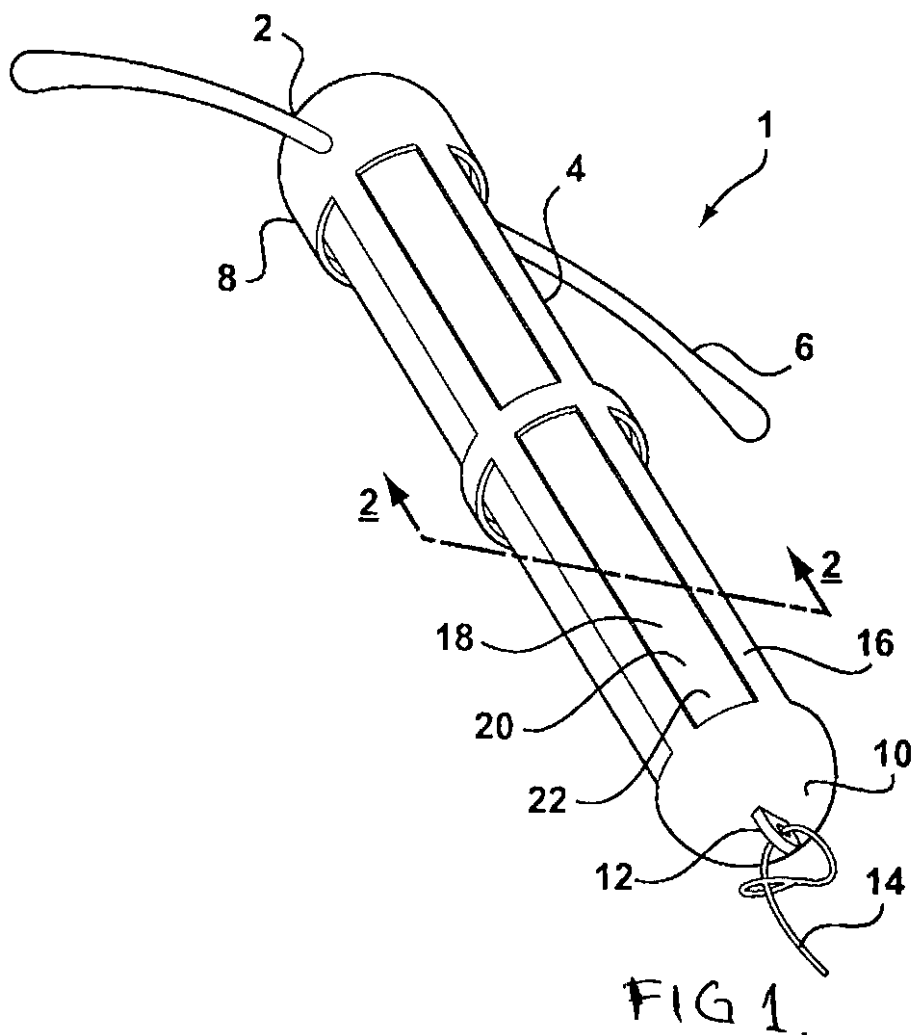
3. El sistema según la reivindicación 1, en donde el depósito es un depósito en forma de varilla situado en una porción del tallo estructural, y el depósito tiene una rigidez a la flexión que es mayor que la de la porción de tallo del propio armazón.

4. El sistema según cualquier reivindicación precedente, en donde el depósito comprende un núcleo de matriz polimérica rodeado por una membrana que controla la tasa.

5. El sistema según cualquier reivindicación anterior, en donde el depósito es de forma sustancialmente estable y no se erosiona con el uso.

6. El sistema según cualquier reivindicación anterior, en donde el compuesto es una hormona, una anti-hormona o una hormona con un perfil mixto tal como un agonista parcial, un antagonista parcial, o una combinación de ambos.
- 5 7. El sistema según la reivindicación 6, en donde la hormona, anti-hormona u hormona con un perfil mixto comprende un agonista del receptor de la progesterona, un antagonista del receptor de la progesterona, o un ligando del receptor de la progesterona de perfil mixto tal como un SPRM (Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona).
- 10 8. El sistema según la reivindicación 6, en donde la hormona, anti-hormona u hormona con un perfil mixto comprende un agonista del receptor de estrógeno, un antagonista del receptor de estrógeno, o un ligando del receptor de estrógeno de perfil mixto, tal como un SERM (Modulador Selectivo del Receptor de Estrógeno).
- 15 9. El sistema según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto tiene actividad moduladora ER y se selecciona del grupo que consta de 17 beta-estradiol, estriol, estrógenos equinos conjugados, agonistas selectivos ER-alfa solos o en combinación con un progestágeno, tamoxifeno o metabolitos activos de los mismos, fulvestrant, compuestos bloqueadores de la nueva formación de estradiol, tales como los inhibidores de la aromatasas, anastrozol, letrozol y exemestano.
- 20 10. El sistema según la reivindicación 6, en donde la hormona, anti-hormona u hormona con un perfil mixto comprende un compuesto con una actividad moduladora del receptor de andrógenos incluyendo un agonista del receptor de andrógenos, un antagonista del receptor de andrógenos, o un ligando del receptor de andrógenos de perfil mixto.

11. El sistema según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto biológicamente activo comprende un compuesto no hormonal.
- 5 12. El sistema según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto biológicamente activo comprende un compuesto no hormonal.
13. El sistema según cualquier reivindicación precedente, en donde el armazón tiene una estructura abierta que permite el acceso a por lo menos el 50% de la superficie exterior del
10 depósito.
14. Un método para la fabricación de un sistema intrauterino que comprende:
formar un armazón con un espacio interior y una estructura abierta;
proporcionar un depósito de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto biológicamente activo para el tratamiento de una condición médica seleccionada del grupo
15 que consta de sangrado uterino disfuncional; menorragia, dismenorrea, endometriosis, fibromas uterinos, síntomas climatéricos, osteoporosis y atrofia urogenital, con una superficie exterior provista con una estructura controladora de tasa, e
insertar el depósito en el espacio interior de forma que una parte sustancial de la superficie externa sea expuesta a través de la estructura abierta.
- 20 15. El método según la reivindicación 14, que comprende además la formación del depósito mediante co-extrusión de un núcleo de la matriz polimérica que contiene el compuesto y una membrana de control de la tasa.



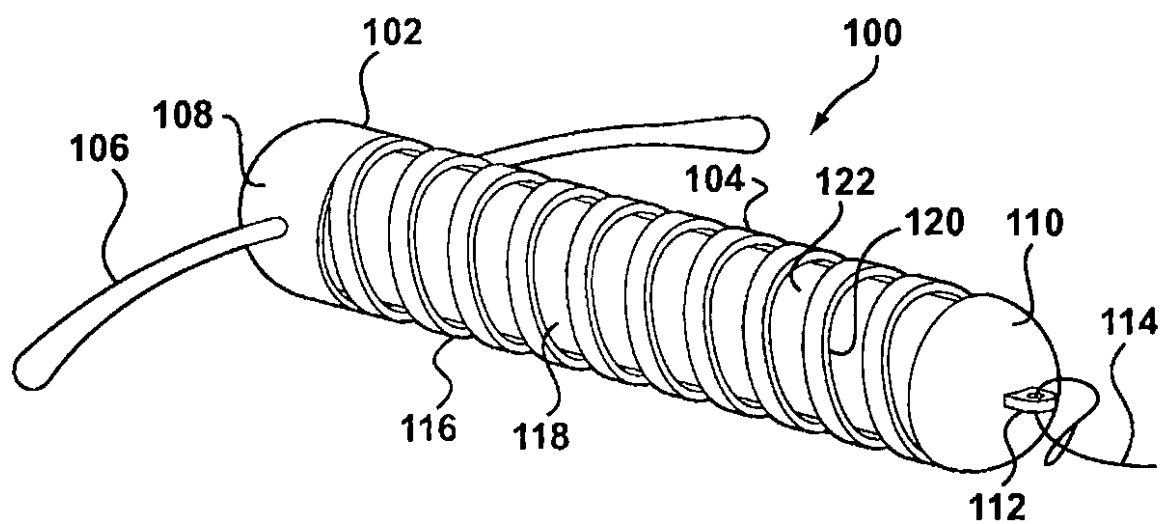


FIG. 3

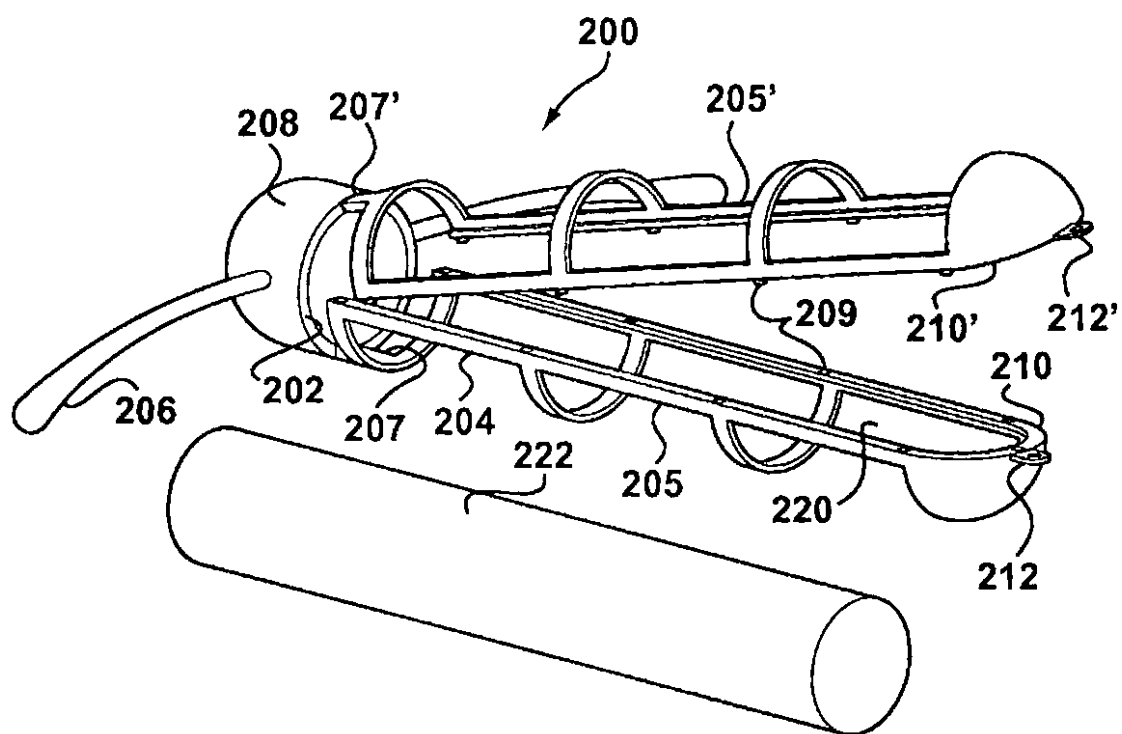


FIG. 4.

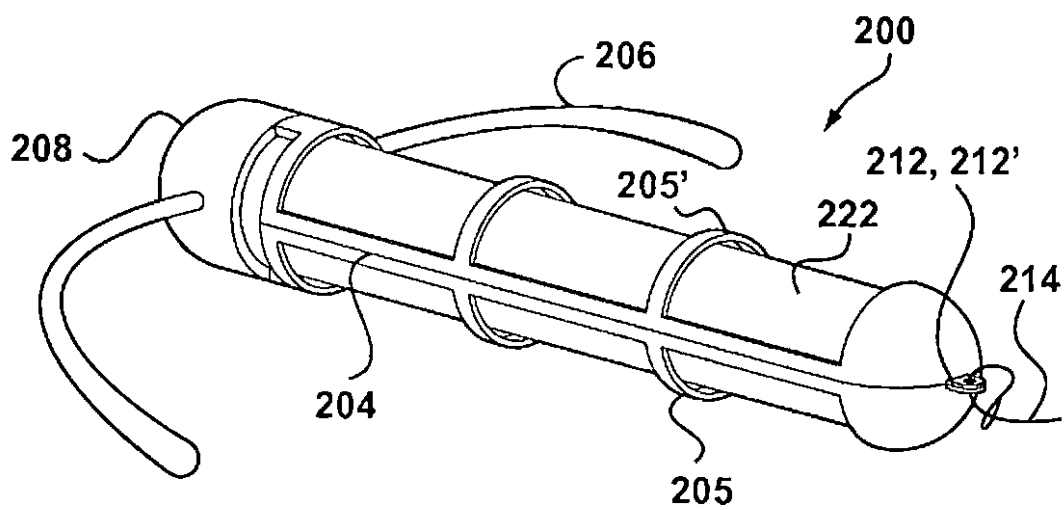


FIG. 5

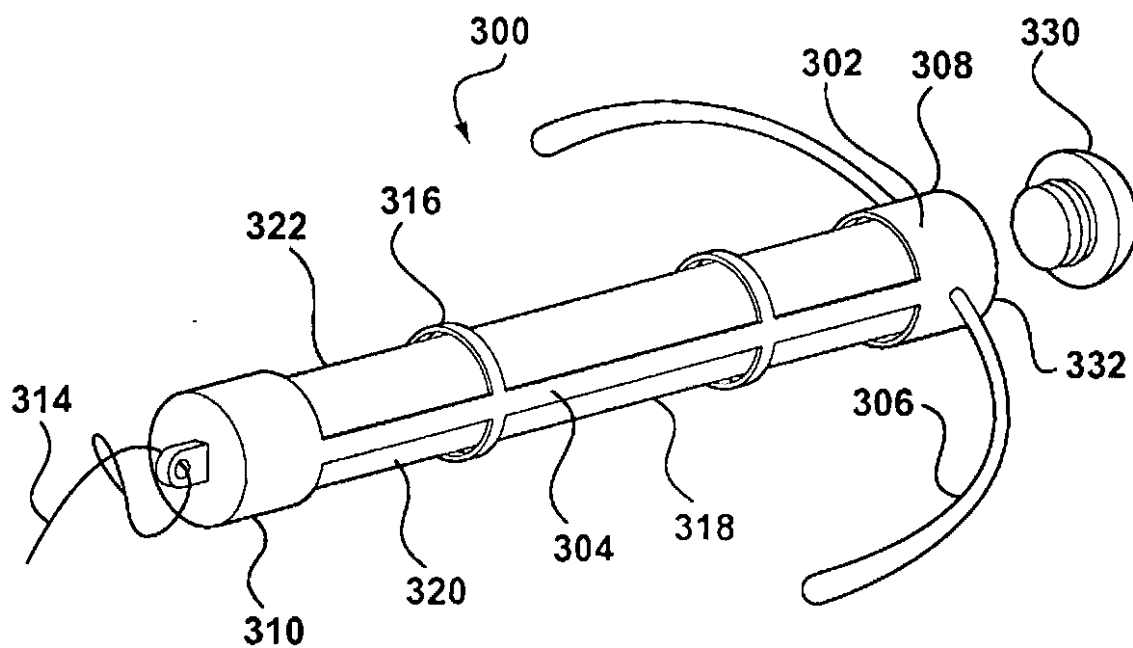


FIG. 6

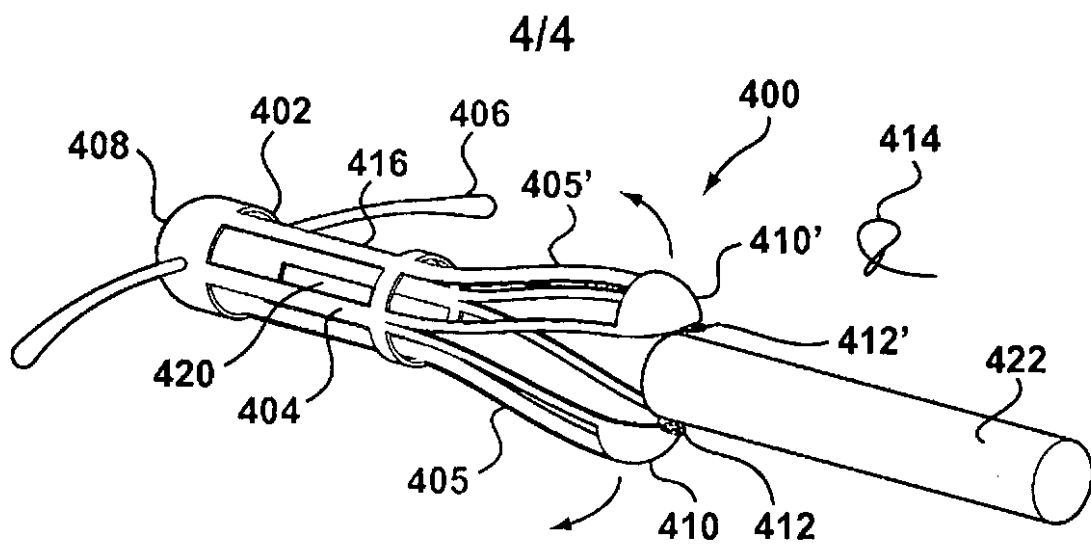


FIG. 7

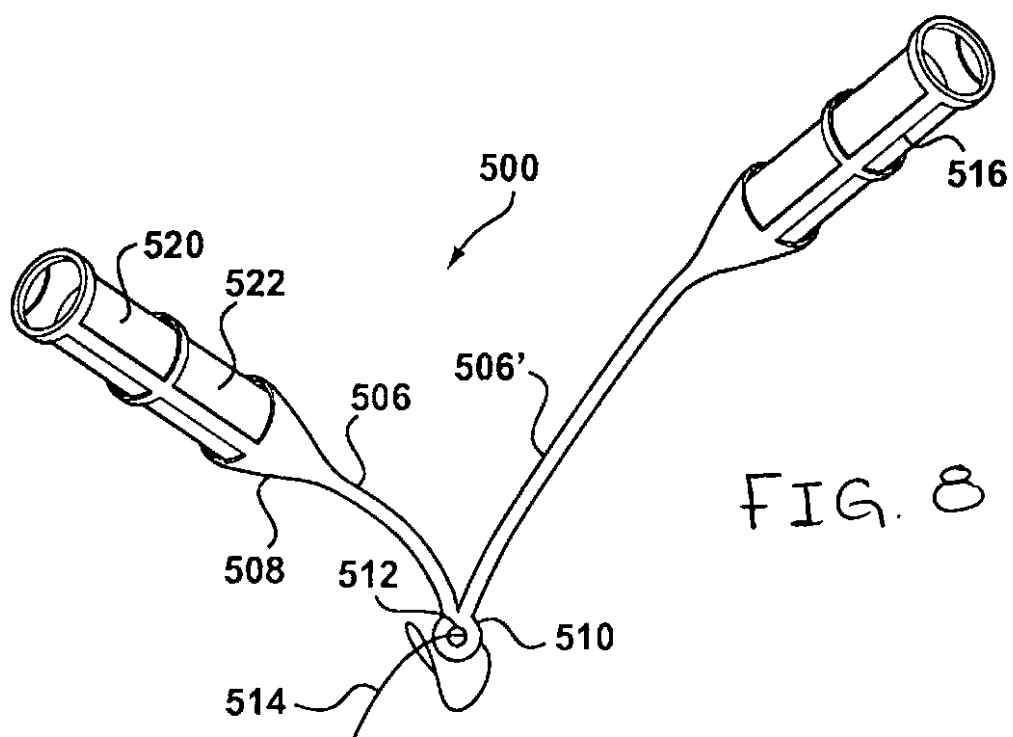


FIG. 8

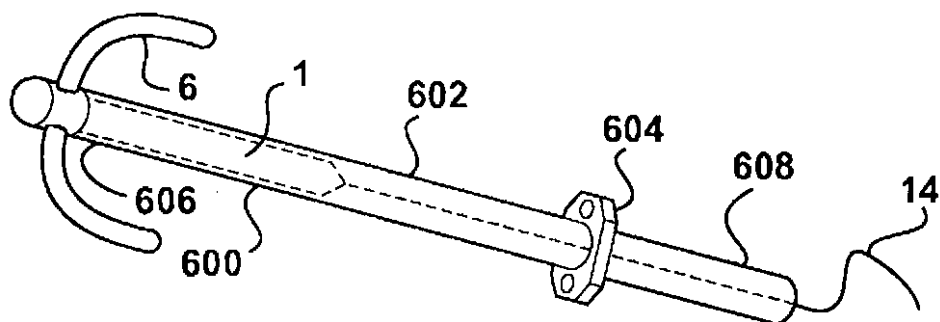


FIG. 9

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2009.103 WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/EP2010/055948	International filing date (day/month/year) 03.05.2010	Priority date (day/month/year) 04.05.2009	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61F6/14			
Applicant N.V. Organon			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 16.02.2011		Date of completion of this report 10.06.2011	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Arjona López, G Telephone No. +49 89 2399-2546 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/055948

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-15 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

Drawings, Sheets

1/4-4/4 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/055948

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>3-5, 7-9, 12, 13, 15</u>
	No: Claims	<u>1, 2, 6, 10, 11, 14</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

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

International application No.

PCT/EP2010/055948

Re Item V

- 1 Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: US-A-3 656 483 (RUDEL HARRY) 18 April 1972 (1972-04-18)

D2: WO 2004/084857 A (MPATHY MEDICAL DEVICES LTD [GB]; BROWNING JAMES [GB]) 7 October 2004 (2004-10-07)
- 2 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of independent claims 1 and 14 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.
- 2.1 Documents D1 (cf. figures 1-5; column 1, lines 40-62; column 2, lines 13-58) discloses (the references in parentheses applying to this document): an intrauterine system (10) for use in the treatment of a medical condition, the system comprising a deposit (single pellet 24a) of the compound and a frame (14) defining an interior space for receipt of the deposit (24a), the frame (14) having an open structure (perforations 26) allowing access to a substantial part of an outer surface of the deposit (24a), and retention elements (32) for retaining the frame (14) within the uterus. Documents D1 also discloses a method for the manufacture of said intrauterine system as claimed in independent claim 14.
- 3 Dependent claims 2-13,15 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the EPC with respect to novelty (Article 33(2) and (3) PCT) and/or inventive step, the reasons being as follows:
- 3.1 The subject-matter of dependent claims 2,6,10,11 is already known from document D1;
- 3.2 In claims 3-5,8,9,13,15 slight constructional changes in the intrauterine system of claim 1 is suggested which comes within the scope of the customary practice followed by persons skilled in the art, especially as the advantages thus achieved can be readily contemplated in advance. Consequently, the subject - matter of claims 3-5,8,9,13,15 appears to lack an inventive step;
- 3.3 The features of dependent claims 7,12 have already been employed for the same purpose in a similar intrauterine system (see document D2, figure 5, page 21, lines 5-13, page 30, lines 8-20, page 37, line 23-page 39, line 5). It would therefore be obvious to the person skilled in the art to apply these features with corresponding effect to an intrauterine system according to document D1 thus arriving at the subject-matter of claims 7 and 12.

42

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

International application No.

PCT/EP2010/055948

Re Item VI

- 1 Document EP-A-2 057 972 (cf. figures; claims 1,20; paragraphs 8,17-21,35-36) is an European patent application published on 13 May 2009 and has been filed on 07 November 2007. Its content is found to be prejudicial to the novelty of the subject-matter of claims 1-6,10,11,13-15.

Re Item VII

- 1 Independent claims 1 and 14 are not in the two-part form in accordance with Rule 6.3(b) PCT, which in the present case would be appropriate, with those features known in combination from the prior art (documents D1 or D2) being placed in the preamble (Rule 6.3(b)(i) PCT) and the remaining features being included in the characterising part (Rule 6.3(b)(ii) PCT).
- 2 The features of the claims are not provided with reference signs placed in parentheses (Rule 6.2(b) PCT).

Re Item VIII

- 1 It is clear from the definition of the subject-matter of claim 1, that claim 1 is a product claim, which defines an intrauterine system which is suitable for being used in the treatment of a medical condition.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/EP2010/055948	International filing date (day/month/year) 03.05.2010	Priority date (day/month/year) 04.05.2009
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61F6/14 A61K9/00

Applicant
N.V. ORGANON

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Arjona López, G Telephone No. +49 89 2399-2546 
--	--	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2010/055948

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>3, 4, 7-9, 12, 13, 15</u>
	No: Claims	<u>1, 2, 5, 6, 10, 11, 14</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2010/055948

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and / or
2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Re Item V

- 1 Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:
D1: US-A-4 102 998 (GUTNICK MORTON) 25 July 1978 (1978-07-25)
D2: US-A-3 656 483 (RUDEL HARRY) 18 April 1972 (1972-04-18)
D3: WO 2004/084857 A (MPATHY MEDICAL DEVICES LTD [GB]; BROWNING JAMES [GB]) 7 October 2004 (2004-10-07)
- 2 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of independent claims 1 and 14 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.
 - 2.1 Documents D1 (cf. figures 10-13; column 9, lines 33-44; column 10, lines 4-8; column 13, line 34-column 14, line 35) and D2 (cf. figures 1-5; column 1, lines 40-62; column 2, lines 13-58) disclose (the references in parentheses applying to these documents): an intrauterine system (D1: 10; D2: 10) for use in the treatment of a medical condition, the system comprising a deposit (D1: 122; D2: 24) of the compound and a frame (D1: 16; D2: 14) defining an interior space for receipt of the deposit (D1: 122; D2: 24), the frame (D1: 16; D2: 14) having an open structure allowing access to a substantial part of an outer surface of the deposit (D1: 122, cf. column 2, lines 31-33; D2: 24), and retention elements (D1: 102,104; D2: 32) for retaining the frame (D1: 16; D2: 14) within the uterus. Documents D1 and D2 also disclose a method for the manufacture of said intrauterine system as claimed in independent claim 14.
- 3 Dependent claims 2-13,15 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the EPC with respect to novelty (Article 33(2) and (3) PCT) and/or inventive step, the reasons being as follows:
 - 3.1 The subject-matter of dependent claims 2,5,6,10,11 is already known from at least one of the documents D1 or D2;
 - 3.2 In claims 3,4,8,9,13,15 slight constructional changes in the intrauterine system of claim 1 is suggested which comes within the scope of the customary practice followed by persons skilled in the art, especially as the advantages thus achieved can be readily contemplated in advance. Consequently, the subject - matter of claims 3,4,8,9,13,15 appears to lack an inventive step;
 - 3.3 The features of dependent claims 7,12 have already been employed for the same purpose in a similar intrauterine system (see document D3, figure 5, page 21, lines 5-13, page 30, lines 8-20, page 37, line 23-page 39, line 5). It

45

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2010/055948

would therefore be obvious to the person skilled in the art to apply these features with corresponding effect to an intrauterine system according to documents D1 or D2, thus arriving at the subject-matter of claims 7 and 12.

Re Item VI

- 1 Document EP-A-2 057 972 (cf. figures; claims 1,20; paragraphs 8,17-21,35-36) is an European patent application published on 13 May 2009 and has been filed on 07 November 2007. Its content is found to be prejudicial to the novelty of the subject-matter of claims 1-6,10,11,13-15.

Re Item VII

- 1 Independent claims 1 and 14 are not in the two-part form in accordance with Rule 6.3(b) PCT, which in the present case would be appropriate, with those features known in combination from the prior art (documents D1 or D2) being placed in the preamble (Rule 6.3(b)(i) PCT) and the remaining features being included in the characterising part (Rule 6.3(b)(ii) PCT).
- 2 The features of the claims are not provided with reference signs placed in parentheses (Rule 6.2(b) PCT).
- 3 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in (documents D1 or D2) is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 2009.103 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/055948	International filing date (day/month/year) 03/05/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/05/2009
Applicant N. V. ORGANON		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1
☐ as suggested by the applicant
☒ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2010/055948

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

An intrauterine system (1) is disclosed for use in the treatment of dysfunctional uterine bleeding; menorrhagia; dysmenorrhoea; endometriosis; uterine fibroids; climacteric complaints; osteoporosis; and urogenital atrophy. The system is formed by a frame (16) defining an interior space (20) for receipt of a deposit (22) of a therapeutically effective dose of a biologically active compound. The frame has an open structure allowing access to a substantial part of an outer surface of the deposit, and the deposit has a rate controlling structure (26) that controls a rate of release of the compound within the uterus. One or more retention elements (6) are provided on the frame for retaining the frame within the uterus of a female mammal.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/055948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61F6/14 A61K9/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61F A61K

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	EP 2 057 972 A (ORGANON NV [NL]) 13 May 2009 (2009-05-13) paragraph [0008] paragraph [0017] - paragraph [0021] paragraph [0035] - paragraph [0036]; claims 1,2,4,10,12-15,20,24; figures -----	1-6,10, 11,13-15
X	US 4 102 998 A (GUTNICK MORTON) 25 July 1978 (1978-07-25)	1-6, 8-11,13, 14
Y	column 9, line 33 - line 44 column 10, line 4 - line 8 column 13, line 34 - column 14, line 35; figures 10-13 ----- -/--	7,12

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

31 May 2010

Date of mailing of the international search report

07/06/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Arjona López, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/055948

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 656 483 A (RUDEL HARRY) 18 April 1972 (1972-04-18) cited in the application	1-4, 6, 8-11, 13, 14
Y	column 1, line 40 - line 62 column 2, line 13 - line 58; figures 1-5	7, 12
Y	WO 2004/084857 A (MPATHY MEDICAL DEVICES LTD [GB]; BROWNING JAMES [GB]) 7 October 2004 (2004-10-07) page 21, line 5 - line 13 page 30, line 8 - line 20 page 37, line 23 - page 39, line 5; figure 5	7, 12
A	EP 1 400 258 A (SCHERING OY [FI]) 24 March 2004 (2004-03-24) abstract; figure 2	1, 14
A	FR 2 577 797 A (BENARDIN HENRI [FR]) 29 August 1986 (1986-08-29) abstract; figures	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/055948

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2057972	A	13-05-2009	AR 070666 A1 28-04-2010
			AU 2008324109 A1 14-05-2009
			WO 2009060077 A2 14-05-2009
			PE 11592009 A1 25-07-2009
US 4102998	A	25-07-1978	NONE
US 3656483	A	18-04-1972	DE 2101533 A1 16-09-1971
			DK 126614 B 06-08-1973
			GB 1333657 A 10-10-1973
WO 2004084857	A	07-10-2004	EP 1608334 A1 28-12-2005
			GB 2416129 A 18-01-2006
			US 2009123522 A1 14-05-2009
			US 2007020311 A1 25-01-2007
EP 1400258	A	24-03-2004	AT 387898 T 15-03-2008
			AU 2003258752 A1 08-04-2004
			BR 0314287 A 26-07-2005
			CA 2499187 A1 01-04-2004
			CL 1681455 A 12-10-2005
			DE 60319549 T2 02-04-2009
			DK 1539063 T3 09-06-2008
			EC SP055686 A 06-07-2005
			EP 1539063 A1 15-06-2005
			ES 2300650 T3 16-06-2008
			WO 2004026196 A1 01-04-2004
			HK 1076023 A1 13-06-2008
			HR 20050340 A2 30-06-2006
			JP 4382668 B2 16-12-2009
			JP 2005538791 T 22-12-2005
			KR 20050057381 A 16-06-2005
			MX PA05002718 A 08-09-2005
			NZ 538275 A 28-07-2006
			PT 1539063 E 22-04-2008
			RU 2297810 C2 27-04-2007
			SI 1539063 T1 31-08-2008
			UA 77859 C2 16-05-2005
			US 2006016451 A1 26-01-2006
			ZA 200501876 A 31-05-2006
FR 2577797	A	29-08-1986	NONE



No. 11-150252- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:07:20
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 48

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	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 ☐