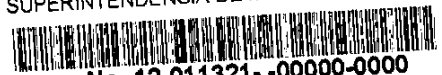


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-011321- -00000-0000

Fecha: 2012-01-25 16:44:38

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 40

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

ANILLO VAGINAL DE GRADIENTE MULTI-CAPA

54. **TITULO** _____

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

THE POPULATION COUNCIL, INC.

71. **SOLICITANTE** _____

DOMICILIO _____

NEW YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** _____

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

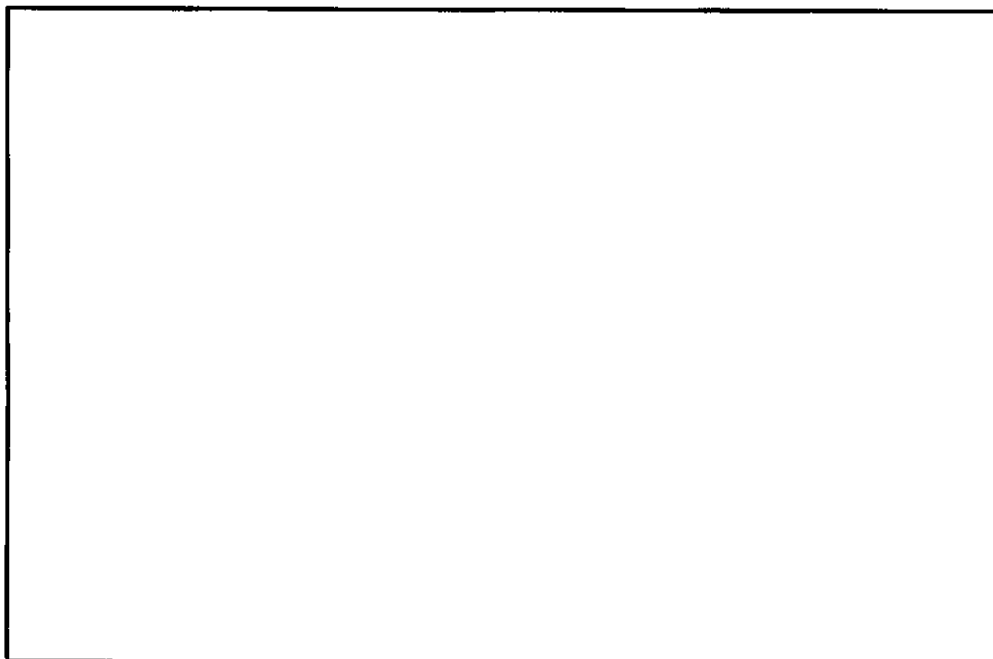
22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

10

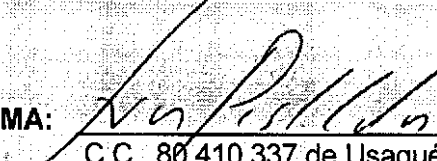
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 590.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- ☒ Declaración bajo la Regla 4.17.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al español (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción de 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 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional bajo el Art. 19.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales \$ 210.000 (7*\$30.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

AS. 119.488

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 001522
		Bogotá D.C., Enero 05 de 2012 - 16:51:57

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446278442	05/01/2011	67.632.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-011321- -00000-0000
Fecha: 2012-01-25 16:44:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

AS. 119.488

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 001629	
				Bogotá D.C., Enero 05 de 2012 - 16:51:57	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446278442	05/01/2011	67.632.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	60.000.00	60.000.00	
				\$60.000.00	
=====					
SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____ ***** Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-011321-00000-0000 Fecha: 2012-01-25 16:44:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 40		
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Enero 5 de 2012 - 16:52:19					

AS. 119.488

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 001639	
				Bogotá D.C., Enero 05 de 2012 - 16:51:57	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446278442	05/01/2011	67.632.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	150.000.00	150.000.00	
				\$150.000.00	
=====					
SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____ ***** Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-011321- -00000-0000 Fecha: 2012-01-25 16:44:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 40		
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 Enero 5 de 2012 - 16:52:20					

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 January 2011 (27.01.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/011099 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/565 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/030183
- (22) International Filing Date:
7 April 2010 (07.04.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/271,391 21 July 2009 (21.07.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): THE
POPULATION COUNCIL, INC. [US/US]; One Dag
Hammaraskjold Plaza, New York, NY 10017 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): VARIANO, Bruce
[US/US]; 60 Walton Avenue, White Plains, NY 10606
(US). SPECK, Jeffrey [US/US]; 16 Forest Drive, North
Haledon, NJ 07508 (US). SALIENT, Maria, Teresa
[US/US]; 8610 34th Avenue, Apt. 421, Jackson Heights,
NY 11372 (US). EVANS, Simone [US/US]; 1700 Albe-
marle Road, Apt. 1n, Brooklyn, NY 11226 (US).
- (74) Agents: KRUMHOLZ, Arnold, H. et al.; Lerner, David,
Littenberg, Krumholz & Mentlik, LLP, 600 South Av-
enue West, Westfield, NJ 07090 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, 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.

- (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 (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).

Declarations under Rule 4.17:

- 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))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

WO 2011/011099 A1

(54) Title: MULTI-LAYERED GRADIENT VAGINAL RING

(57) Abstract: Multi-layered vaginal rings 2 comprising silicone elastomers and pharmaceutically active ingredients are disclosed. The rings comprise a number of layers, at least one of which contains a pharmaceutically active ingredient, and each of which is a silicone elastomer. The multiple layers preferably are produced from these layers of different compositions, including an inner layer 4, a middle layer 5, and an outer layer 6. After extrusion and simultaneous curing, however, the ring 2 includes a contiguous body which comprises a continuous silicone body providing unimpeded diffusion of the pharmaceutically active ingredient from the inner layer (s) 4 to the outer layer (s) 6. Methods of producing these vaginal rings and of using them are also disclosed.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
Enero 27 de 2011 (27.01.2011)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/011099 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/565 (2006.01)
- (21) No. Solicitud Internacional:
PCT/US2010/030183
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
Abril 7 de 2010(07.04.2010)
- (25) Idioma de Presentación:
Inglés
- (26) Idioma de Publicación:
Inglés
- (30) Datos relativos a la Prioridad:
61/271,391 Julio 21 de 2009 (21.07.2009) US
- (71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): THE POPULATION COUNCIL, INC. [US/US]; One Dag Hammarskjold Plaza, New York, NY 10017 (US).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): VARIANO, Bruce [US/US]; 60 Walton Avenue, White Plains, NY 10606 (US). SPECK, Jeffrey [US/US]; 16 Forest Drive, North Haledon, NJ 07508 (US). SALLENT, Maria, Teresa [US/US]; 8610 34th Avenue, Apt. 421, Jackson Heights, NY 11372 (US). EVANS, Simone [US/US]; 1700 Albemarle Road, Apt. In, Brooklyn, NY 11226 (US).
- (74) Agentes: KRUMHOLZ, Arnold, H. et al.; Lerner, David, Littenberg, Krumholz & Mentlik, LLP, 600 South Avenue West, Westfield, NJ 07090 (US).
- (81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): AE, AG, AL, AM, AO,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, 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.

- (84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): 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 (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).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en cuanto al derecho del solicitante de solicitar una patente y que ésta se le otorgue (Regla 4.17(H))
- en cuanto al derecho del solicitante de reclamar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))

Publicado:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título: ANILLO VAGINAL DE GRADIENTE MULTI-CAPA

(57) Extracto: Se divulgan anillos vaginales multi-capa 2 conformados por elastómeros de silicona y que contienen ingredientes farmacéuticamente activos. Los anillos incluyen un número de capas, una de las cuales contiene por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo, y cada una de las cuales es un elastómero de silicona. Preferiblemente las capas múltiples se producen de estas capas de diferentes composiciones, incluyendo una capa interior 4, una capa intermedia 5, y una capa exterior 6. Luego de la extrusión y el curado simultáneo, sin embargo, el anillo 2 incluye un cuerpo contiguo que incluye un cuerpo de silicona continuo que permite la difusión libre del ingrediente farmacéuticamente activo desde la(s) capa(s) interna(s) 4 a la(s) capa(s) externa(s) 6. Se divulgan asimismo métodos de producir y usar estos anillos vaginales.

WO 2011/011099 A1

ANILLO VAGINAL DE GRADIENTE MULTI-CAPA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio de la fecha de presentación de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 61/271,391 presentada el 21 de julio de 2009, cuya divulgación se incorpora por el presente en esta especificación por referencia.

ARTE PREVIO DE LA INVENCION

[0002] Los anillos vaginales para administrar uno o más activos farmacéuticos son conocidos.

[0003] Por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos 3,995,633 y 3,995,634, describen reservorios separados, preferiblemente esféricos o cilíndricos, que contienen diferentes sustancias activas, los cuales se ensamblan en recipientes especialmente contruidos. La Patente de los Estados Unidos 4,237,885 describe un tubo o bobina de material polimérico que se divide en porciones mediante una pluralidad de "separadores" provistos en el tubo, luego de lo cual cada una de las porciones separadas del tubo se llena con una sustancia activa diferente en un fluido de silicona y los dos extremos del tubo se conectan posteriormente entre sí. En este sistema de liberación, sin embargo, el transporte (difusión) de material activo de un reservorio al otro tiene lugar a través de la pared del tubo, especialmente luego de un almacenamiento prolongado, de manera que la relación de liberación fija pre-establecida entre las sustancias activas en cuestión variará en un período de tiempo.

[0004] La EP 0 050 867 divulga un anillo vaginal bi-capa que incluye un anillo de soporte farmacológicamente aceptable cubierto por dos capas preferiblemente de elastómeros de silicona, por lo cual la capa interna es un elastómero de silicona cargado con una sustancia activa.

[0005] La Patente de los Estados Unidos 4,292,965 describe un sistema de administración vaginal en forma de anillo de tres capas, elaborado de

elastómeros de silicona. Esta patente describe en la sección del arte previo diferentes tipos de anillos intravaginales conocidos, y luego reivindica haber desarrollado un anillo intravaginal tipo concha, del tipo mostrado en Fig. 4 de la Patente '965. El dispositivo en capas mostrado en esta patente se produce específicamente por métodos que se describen a partir de la columna 6, renglón 20, de la Patente '965. En cada uno de estos procedimientos, anillos elastoméricos separados, ya sea que incluyan organopolisiloxanos o similares, se curan antes de unirse con tales capas adicionales. En consecuencia, por ejemplo, en cada caso, se cura un anillo de núcleo anular antes de los diferentes procedimientos, tales como expansión por exposición a disolventes orgánicos para contribuir a la estratificación con una capa curada adicional, y similares. En cada caso, esto lleva por lo tanto a capas curadas separadas que crean uniones físicas distintas en el anillo, que impiden la difusión del medicamento a través del anillo intravaginal mismo.

[0006] La Patente de los Estados Unidos 4,596,576 describe un anillo vaginal de dos compartimientos en donde cada compartimiento contiene una sustancia activa diferente. Para obtener un anillo apropiado con una relación de liberación constante entre las diferentes sustancias activas, las porciones extremas de los compartimientos se unen por tapones de vidrio.

[0007] La Publicación de Patente WO 97/02015 describe un dispositivo de dos compartimientos, conformándose un primer compartimiento por un núcleo, una capa intermedia medicada y una capa externa no medicada, y constando un segundo compartimiento de un núcleo medicado y una capa externa no medicada.

[0008] EP 876 815 divulga un anillo vaginal que se diseña para la liberación simultánea de un compuesto esteroide progestágeno y un compuesto esteroide estrógeno en una relación fisiológica fija durante un período prolongado de tiempo. El sistema de administración del medicamento incluye un compartimiento que comprende un núcleo de polímero termoplástico que contiene la mezcla de los compuestos progestágeno y estrógeno, y una película polimérica termoplástica,

disolviéndose el compuesto progestágeno inicialmente en el material de núcleo de polímero en un grado relativamente bajo de supersaturación.

[0009] A partir de las divulgaciones mencionadas, es claro, v.g., que el material, las capas y los compartimientos son todos aspectos de un dispositivo de anillo, los cuales juegan un papel en los diseños que se han desarrollado.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0010] De acuerdo con la presente invención, estas y otras dificultades en el arte previo se han superado por la invención de un anillo vaginal que se compone de pluralidad de capas incluyendo una capa interna y una capa externa con un superficie exterior, comprendiendo cada una de la pluralidad de capas un elastómero de silicona, y en donde por lo menos una de la pluralidad de capas contiene un ingrediente farmacéuticamente activo, comprendiendo la pluralidad de capas un cuerpo de silicona continuo que proporciona la difusión libre del ingrediente farmacéuticamente activo desde la por lo menos una capa a la superficie exterior de la capa externa .

[0011] De acuerdo con una modalidad preferida del anillo vaginal de la presente invención, la pluralidad de capas consta de por lo menos tres capas, incluyendo una capa intermedia entre la capa interna y la capa externa.

[0012] De acuerdo con una modalidad del anillo vaginal de la presente invención, la por lo menos una de la pluralidad de capas contiene el ingrediente farmacéuticamente activo uniformemente dispersado por toda la por lo menos una de la pluralidad de capas.

[0013] De acuerdo con una modalidad preferida del anillo vaginal de la presente invención, por lo menos dos de las tres capas contiene un ingrediente farmacéuticamente activo, en la cual el ingrediente farmacéuticamente activo se dispersa uniformemente por todas las por lo menos dos de las tres capas. En otra modalidad, todas las tres capas contienen un ingrediente farmacéuticamente activo, dispersándose el

ingrediente farmacéuticamente activo uniformemente por todas las tres capas.

[0014] De acuerdo con otra modalidad del anillo vaginal de la presente invención, la capa externa no contiene un ingrediente farmacéuticamente activo.

[0015] De acuerdo con una modalidad del anillo vaginal de la presente invención, cada una de las tres capas puede contener un ingrediente farmacéuticamente activo diferente, o una combinación de ingredientes farmacéuticamente activos.

[0016] De acuerdo con otra modalidad del anillo vaginal de la presente invención, cada una de las tres capas contiene el mismo ingrediente farmacéuticamente activo.

[0017] De acuerdo con otra modalidad del anillo vaginal de la presente invención, una de las tres capas contiene un estrógeno solo, otra de las tres capas contiene una progestina sola, y otra de las tres capas contiene igualmente un estrógeno y una progestina.

[0018] De acuerdo con otra modalidad del anillo vaginal de la presente invención, la por lo menos una de la pluralidad de capas contiene o bien un microbicida solo o bien un microbicida en combinación con una progestina.

[0019] De acuerdo con otra modalidad del anillo vaginal de la presente invención, la por lo menos una de la pluralidad de capas contiene un PRM solo, un SERM solo, o una combinación de un PRM y un SERM.

[0020] De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, el anillo vaginal tiene una absorción rápida reducida (*a reduced burst effect*).

[0021] De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto asimismo un método de fabricar un anillo vaginal. Este método comprende fabricar un anillo vaginal que tiene una pluralidad de capas conformadas por una capa interna y una capa externa, incluyendo cada una de la pluralidad de capas un elastómero de silicona, y conteniendo por lo menos una de la pluralidad de capas un ingrediente farmacéuticamente activo, método que comprende extruir conjuntamente cada una de la pluralidad de capas para formar el anillo vaginal y curar simultáneamente cada una de la

pluralidad de capas, con el fin de proporcionar un cuerpo de silicona continuo que facilita la difusión libre del ingrediente farmacéuticamente activo desde la por lo menos una capa a la superficie exterior de la capa externa.

[0022] De acuerdo con una modalidad preferida del método de la presente invención, la pluralidad de capas consta de por lo menos tres capas, incluyendo una capa intermedia entre la capa interna y la capa externa.

[0023] De acuerdo con una modalidad del método de la presente invención, el paso de extruir comprende extruir simultáneamente la pluralidad de capas y posteriormente moldearlas en la forma del anillo vaginal.

[0024] De acuerdo con otra modalidad del método de la presente invención, el paso de extruir comprende extruir separadamente cada una de la pluralidad de capas, las cuales se forman posteriormente en el anillo vaginal.

[0025] De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee un método para administrar uno o más ingredientes farmacéuticamente activos, método que incluye insertar un anillo vaginal de acuerdo con la presente invención en la cavidad vaginal de un mamífero, en donde el anillo vaginal se retiene durante un tiempo suficiente para administrar el ingrediente farmacéuticamente activo al mamífero.

[0026] El anillo vaginal de la presente invención puede diseñarse para reducir la intensidad de una absorción rápida observada en otros anillos vaginales y/o proporcionar una tasa de liberación sustancialmente constante de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos.

[0027] Un segundo aspecto de la presente invención se dirige a un método de administración de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos usando el anillo vaginal descrito en esta especificación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0028] La presente invención se entenderá más completamente con referencia a la siguiente descripción detallada que, a su vez, se refiere a los dibujos en los cuales:

[0029] Figura 1 es una representación gráfica de la tasa de liberación de progestina de un anillo vaginal de progestina y estrógeno combinados de acuerdo con la presente invención;

[0030] Figura 2 es una representación gráfica de la tasa de liberación de estrógeno para un anillo vaginal de acuerdo con la presente invención que incluye progestina y estrógeno combinados;

[0031] Figura 3 es una representación gráfica de la tasa de liberación de progesterona para un anillo vaginal de acuerdo con la presente invención, comparada con el anillo de composición de matriz; y

[0032] Figura 4 es una vista superior, elevada de un anillo vaginal de acuerdo con la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0033] En la presente especificación, se emplea el término "anillo vaginal multi-capa". Se hace referencia a la modalidad multi-capa o tri-capa preferida del anillo vaginal de la presente invención en esa manera porque durante la preparación el anillo incluye capas discretas separadas. No obstante, como se hará evidente en esta especificación, cuando el anillo se prepara finalmente, y las varias capas originalmente utilizadas se ponen en contacto y se curan simultáneamente, puesto que las capas individuales se formarán entonces en un cuerpo sólido contiguo único, ya no incluyen "capas" separadas, como se emplea en el sentido convencional. En ese punto, la matriz de anillo único incluye capas individuales en la medida en que hay áreas del anillo que incluyen diferentes concentraciones de medicamentos u otros componentes incorporados.

[0034] La presente invención es un sistema de administración de medicamento de anillo vaginal multi-capa, construido de elastómero de

silicona que permite la liberación simultánea efectiva de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos. Preferiblemente, esta invención es tal sistema de administración de medicamento de anillo vaginal de tres (o más) capas, construido de elastómeros de silicona.

[0035] La construcción en capas de este anillo vaginal posibilita establecer un gradiente dentro el anillo vaginal. La construcción en capas puede permitir una absorción rápida reducida, comparada con otros anillos vaginales. La construcción en capas puede permitir asimismo una liberación de tasa más constante de ingrediente activo, comparada con otros anillos vaginales. Adicionalmente, un motivo multicapa posibilita la administración de más de un ingrediente farmacéuticamente activo. Este dispositivo podría adaptarse para funciones de administración múltiple, así como donde la transmisión vaginal es la vía preferida.

[0036] En virtud del método específico mediante el cual se produce el anillo vaginal de la presente invención, éste tiene una estructura que es única, comparada con el arte previo, lo cual lleva así a la posesión de propiedades no obtenibles con cualquiera de tales dispositivos en el arte previo. En particular, la construcción en capas de los anillos vaginales de la presente invención incluye un cuerpo de silicona continuo independientemente de las capas que definen esa estructura. En consecuencia, esto permite la difusión libre de ingredientes farmacéuticamente activos a través de las capas de este dispositivo y, al mismo tiempo, posibilita que las capas individuales contengan diferentes ingredientes farmacéuticos activos, o estén desprovistas de cualesquiera ingredientes farmacéuticos, o en cualquier caso, incluso donde más de una capa contiene el mismo ingrediente farmacéutico, el dispositivo permite todavía una tasa de liberación constante de ese ingrediente activo a través del dispositivo y al interior del paciente, particularmente comparado con lo que era previamente posible con tales dispositivos.

[0037] Todo esto se puede conseguir ahora gracias a que los solicitantes han diseñado un método para producir tal dispositivo; a saber, uno en particular en el cual cada una de las múltiples capas y,

preferiblemente, por lo menos tres de tales capas, se extruyen en la forma del anillo vaginal y, posteriormente, luego que se ha producido todo el anillo, se curan simultáneamente las capas. Por consiguiente, si las capas se extruyen separadamente en el producto final, o se co-extruyen simultáneamente en el producto final, éstas solamente se curan después que el producto se ha moldeado en su forma final. Por consiguiente, se ha descubierto inesperadamente que, procediendo en esta forma, se puede conseguir ahora la estructura única de la presente invención, y pueden realizarse ahora los inesperados resultados de tener esa estructura.

[0038] El anillo vaginal 2 de la invención (véase Figura 4) se prepara preferiblemente de por lo menos tres distintas capas de espesor variable o similar (4.0-10.0 mm en diámetro de sección transversal y 40-70 mm en diámetro total), incluyendo cada una de las tres capas un elastómero de silicona. Todas las capas se componen de cauchos de silicona similares o de cauchos de silicona que pueden variar químicamente unos de otros, tales como fluorosilicona o siliconas con diferentes grupos colgantes alquilo.

[0039] Por lo menos una capa del anillo se carga con un ingrediente farmacéuticamente activo. En algunas modalidades, dos capas contienen un ingrediente farmacéuticamente activo. En otras modalidades, tres capas contienen un ingrediente farmacéuticamente activo. En modalidades donde el anillo contiene un ingrediente farmacéuticamente activo en más de una capa, el ingrediente farmacéuticamente activo puede ser el mismo en cada capa, o puede ser diferente en cada capa, en las mismas dosis o en dosis variables. Adicionalmente, el anillo puede incluir dos capas que contengan el mismo ingrediente farmacéuticamente activo, conteniendo una tercera capa un ingrediente farmacéuticamente activo diferente, nuevamente con las mismas dosis o con dosis variables.

[0040] El anillo vaginal de la presente invención puede contener hasta tres ingredientes farmacéuticamente activos con todos los ingredientes farmacéuticamente activos en la fase cristalina.

[0041] En cualquier caso, con respecto a cualquier capa o capas de un anillo vaginal de acuerdo con la presente invención que contiene un

ingrediente farmacéuticamente activo, se prefiere que el ingrediente farmacéuticamente activo se disperse uniformemente por toda esa capa particular o capas. Esto se logra generalmente mezclando concienzudamente el ingrediente activo con el elastómero de silicona.

[0042] El anillo puede incluir igualmente una o más capas inertes que no contienen un ingrediente farmacéuticamente activo. En ciertas modalidades, el anillo contiene una capa externa inerte. Esta capa externa inerte evita las micropicaduras en la superficie del anillo. En ciertas modalidades, el anillo 2 se compone de tres capas, conteniendo la capa más interna 4 y la capa intermedia 5 un ingrediente farmacéuticamente activo, y estando la capa más externa 6 desprovista de un ingrediente farmacéuticamente activo. En otras modalidades, el anillo incluye más de una capa inerte que no contiene un ingrediente farmacéuticamente activo.

[0043] En cualquier caso, en cada una de estas modalidades el procedimiento preferido para producir este producto es esencialmente el mismo. Por consiguiente, con la composición tri-capa preferida de la presente invención, se preparan tres distintos lotes de medicamento/elastómero de silicona, con varias concentraciones de medicamento (incluyendo posiblemente cero) para cada capa del anillo vaginal. En primer lugar, se pre-mezclan la sustancia del medicamento y el elastómero de silicona, antes de la extrusión. Luego, en segundo lugar, todos los tres lotes de medicamento/elastómero de silicona se ponen en una o más extrusoras y, a continuación, se extruyen simultáneamente. En tercer lugar, el material extruido se pone en moldes de anillo y se calienta a las temperaturas de curado requeridas durante un período de tiempo seleccionado de tal manera que se forme un anillo continuo sin capas limítrofes intermedias. Es en esta manera que se produce un cuerpo tipo matriz, contiguo, esencialmente sólido, a partir de las tres capas, y se obtiene entonces la difusión libre de los componentes del medicamento. Por consiguiente, aunque el anillo vaginal 2 de la presente invención parecerá tener ahora una sola capa, como se muestra en Figura 4, efectivamente tiene tres áreas separadas de diferentes composiciones, puesto que se

preparó de las capas separadas en la manera discutida anteriormente.

[0044] Una variedad de resinas o elastómeros fisiológicamente aceptables se han divulgado en la literatura como apropiadas para fabricar anillos vaginales, incluyendo elastómeros de silicona tales como poliorganosiloxanos, v.g., polidimetilsiloxano o un copolímero de dimetilsiloxano y metilvinilsiloxano, cuacho de silicona convencional, poliuretanos, SILASTIC 382 (Dow Corning), caucho de látex, poliamidas, poliésteres, politetrafluoroetileno, polietileno vinil acetato y nylon. Los anillos vaginales de la presente invención contienen preferiblemente elastómeros de siliconas y, más preferiblemente, cauchos de silicona tales como organopolisiloxanos de grado médico, tales como entre los siguientes:

1. Organopolisiloxanos a vulcanizarse con catalizadores de curado de peróxido, v.g., peróxido de benzoilo o peróxido de di-p-clorobenzoilo a temperaturas de aproximadamente 200°C y que requieren un pos-tratamiento térmico, v.g., los descritos en las Patentes de los Estados Unidos 2,541,137; 2,723,966; 2,863,846; 2,890,188 y 3,022,951.

2. Organopolisiloxanos con terminación hidroxilo del tipo RTV (*room temperature vulcanizing* – vulcanización a temperatura ambiente) que se solidifican en elastómeros a temperatura ambiente luego de la adición de agentes de entrecruzamiento en la presencia de catalizadores de curado y bajo humedad atmosférica. Catalizadores de curado típicos son sales metálicas de ácidos carboxílicos, preferiblemente sales de estaño, v.g., octoato de estaño (II) y estaño (II)-2-etilhexanoato.

3. Composiciones de caucho de silicona mono-componente que se curan a temperatura ambiente bajo humedad atmosférica sin aditivos adicionales de ningún tipo. Estas composiciones mono-componente contienen principalmente organopolisiloxanos con dos grupos aciloxi hidrolizables posicionados terminalmente, v.g.,

acetoxi; los grupos aciloxi se hidrolizan bajo humedad atmosférica para formar unidades siloxano trifuncionales que entrecruzan el polímero en un elastómero curado. Tales organopolisiloxanos se describen, v.g., en las Patentes de los Estados Unidos 2,927,907 y 3,035,016 y en las Patentes Británicas 798,669 y 804,199.

4. Composiciones de dimetilpolisiloxano bi-componente, catalizadas con platino a temperatura ambiente o a temperatura elevada, y capaces de entrecruzamiento adicional. Las capas medicadas y/o no medicadas pueden construirse de un elastómero seleccionado de las clases 1 a 4 ya indicadas.

[0045] Las dimensiones de los anillos vaginales de la presente invención pueden determinarse por personas expertas en el arte empleando técnicas estándar. En general, el anillo vaginal tiene típicamente un diámetro total de aproximadamente 40 mm a aproximadamente 70 mm, preferiblemente desde 54 mm a 60 mm. El diámetro total de sección transversal del anillo varía generalmente desde aproximadamente 4 mm a aproximadamente 10 mm, y preferiblemente desde aproximadamente 6 mm a aproximadamente 9 mm. Por consiguiente, el espesor de cada capa varía generalmente desde aproximadamente 0.5 mm a aproximadamente 9 mm. Cada capa puede tener los mismos espesores o diferentes espesores. El espesor de la capa externa **6** afecta la distancia que los medicamentos en la(s) capa(s) interna (s) **4** y la(s) capa(s) intermedia(s) **5** tienen que recorrer con el fin de alcanzar los tejidos vaginales. Por consiguiente, puede variarse para controlar la tasa de liberación del medicamento desde las capas intermedia e interna.

[0046] Los anillos vaginales de la presente invención puede prepararse mezclando o dispersando primeramente el medicamento en el elastómero, v.g., para formar una matriz. Una vez mezclado el medicamento con el material de la matriz para obtener una dispersión sustancialmente uniforme, la forma deseada de la dispersión resultante se consigue por moldeo, vaciado, extrusión, u otro proceso apropiado. Por ejemplo, la dispersión

puede prepararse por un método que incluye co-extrusión. En este método, las capas de elastómero, por lo menos una de las cuales contiene el medicamento, se co-extruyen y luego se curan calentando a una temperatura por debajo del punto de fusión del medicamento.

[0047] Este anillo vaginal puede fabricarse o bien por monoextrusión de cada capa, seguida por ensamble con las técnicas apropiadas, y luego curado de la capas múltiples, o bien mediante co-extrusión de todas las capas, incluyendo la modalidad tri-capa, con construcción simultánea del cuerpo del anillo, seguida nuevamente por curado de todas las capas simultáneamente. Además, se puede mono-extruir o co-extruir elastómeros de silicona químicamente diferentes tales como fluorosilicona o siloxanos con grupos colgantes variables, permitiendo en esa forma combinaciones únicas de ingrediente farmacéuticamente activo y matrices de silicona.

[0048] En ciertas modalidades, todas las tres capas contienen el mismo ingrediente farmacéuticamente activo. En otras modalidades, el anillo contiene dos diferentes ingredientes farmacéuticamente activos. En todavía otras modalidades, el anillo contiene tres diferentes ingredientes farmacéuticamente activos, o uno o más de las capas incluyen una combinación de un ingrediente farmacéuticamente activo, el cual se encuentra contenido en por lo menos otra capa y un diferente ingrediente farmacéuticamente activo, el cual puede estar contenido o no en por lo menos otra capa.

[0049] La concentración de activo en cada capa puede ser la misma o puede ser diferente. Por ejemplo, la concentración puede ser menor en la capa más externa, con una concentración más alta en la capa intermedia, y una concentración todavía mayor en la capa más interna. En algunas modalidades, la concentración de activo es la misma en dos capas, pero difiere en la tercera capa. Como un ejemplo, puede utilizarse progesterona como las siguientes concentraciones variables: 3% de carga de medicamento en la capa externa; 19% de carga de medicamento en la capa intermedia; y 60% de carga de medicamento en la capa más interna.

[0050] La concentración de medicamento en cada capa varía por las

propiedades físico-químicas del ingrediente farmacéuticamente activo. Las concentraciones de medicamento típicas van desde 0.1% a 60%.

[0051] Fabricando el anillo vaginal de la presente invención en una forma multicapa con una concentración diferente del primer ingrediente farmacéuticamente activo, tal como estrógeno, en una o más capas, es posible administrar este primer ingrediente farmacéuticamente activo efectivamente desde el cuerpo de silicona, junto con el segundo ingrediente farmacéuticamente activo (tal como una progestina tal como 19-norprogestina), en una capa separada o en una capa combinada dentro del cuerpo del anillo. Esta mejora en el diseño permite una liberación menor y constante del primer ingrediente farmacéuticamente activo desde el cuerpo del anillo con un potencial para mejorar el perfil de seguridad de este dispositivo (menor incidencia de coagulación tal como trombosis venosa profunda) sobre implementos similares previos.

[0052] El uno o más ingredientes farmacéuticamente activos pueden ser cualquier ingrediente apropiado que pueda administrarse vaginalmente e incluye esteroides, hormonas, anticonceptivos, estrógenos, progestinas, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs - *selective estrogen receptor modulators*), moduladores de los receptores de progesterona (PRMs - *progesterone receptor modulators*), anti-víricos, anti-retrovíricos (incluyendo inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI - *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*)), agentes quimioterapéuticos tales como fluorouracilo, anti-microbianos tales como anti-fúngicos, anti-bacterianos o anti-protozoicos.

[0053] Los estrógenos incluyen valerato de estradiol, benzoato de estradiol, 17- β estradiol, cipionato de estradiol, estrona, sulfato de estrona - piperazina, estriol, etil estradiol, fosfato de poliestradiol, sulfato potásico de estrona, bencestrol, clorotrianiseno, metalenestril, dienestrol, difosfato de dietilstilbestrol, mestranol, dietilestilbestrol (DES), quinestranol, fitoestrógenos, estrógenos derivados de animales (v.g., estrógenos equinos), y derivados metabólicos de estrógenos derivados de animales.

[0054] Las progestinas incluyen progesterona, nestorona, acetato de

nomegestrol, drospirenona, dienogest, trimegestona, derivados de 17-hidroxi progesterona, derivados de 19-nor-testosterona, derivados de 19-nor-progesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestrel, norgestimato, etinodiol diacetato, alilestrenol, linoestrenol, acetato de fuingestanol, medrogestona, norgestrienona, dimetideroma, etisterona, ciproterona levonorgestrel, dl-norgestrel, acetato de ciproterona, gestodeno, desogestrol, didrogesterona, diacetato de etinodiol, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, fitoprogestinas, progestinas derivadas de animales, y derivados metabólicos de progestinas derivadas de animales.

[0055] Los esteroides incluyen andrógenos tales como testosterona, metiltestosterona, fluoximesterona, cipionato de testosterona, enantato de testosterona, propionato de testosterona, oximetolona, etilestrenol, oxandrolona, fenpropionato de nandrolona, decanoato de nandrolona, buccilato de testosterona, stanozolol, propionato de dromostanolona, androstenediona, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), dihidrotestosterona, fitoandrógenos, andrógenos derivados de animales, y derivados metabólicos de andrógenos derivados de animales.

[0056] Los moduladores de receptores de estrógenos incluyen tamoxifeno, raloxifeno, clomifeno, droloxifeno, idoxifeno, toremifeno, tibolona, ICI 182,780, ICI 164,384, dietilstilbesterol, genisteína, nafoxidina, moxestrol, derivados de 19-nor-progesterona, y derivados de 19-nor-testosterona.

[0057] Los moduladores de receptores de progestinas incluyen RU486, CDB/VA 2914 (acetato de ulipristal), derivados de 19-nor-progesterona, derivados de 19-nor-testosterona, derivados de 6-aril-1, 2-dihidro-2, 2, 4-trimetilquinolina, derivados de 5-aril-1,2-dihidro-5H-cromeno[3,4-f]quinolina, derivados de 5-alquil 1,2-dihidro-cromeno[3,4-f]quinolina, y derivados de 6-tiofenhidro-quinolina.

[0058] En ciertas modalidades, el anillo contiene igualmente estrógeno

y una progestina, o una progestina sola. Los anillos de este tipo son especialmente apropiados para anticoncepción. En otras modalidades, el anillo contiene un microbicida solo. Los anillos de este tipo son especialmente apropiados como protección contra VIH/SIDA. En otras modalidades, el anillo contiene tanto una progestina como un microbicida. Los anillos de este tipo son especialmente apropiados para propósitos duales en protección contra VIH/SIDA y para anticoncepción. En otras modalidades, el anillo contiene tanto un SERM como un PRM, o un PRM solo o un SERM solo. Los anillos de este tipo pueden ser apropiados para el tratamiento de fibromas.

[0059] Las dosificaciones y concentraciones de medicamento deseadas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variar dependiendo de varios factores, incluyendo la potencia del ingrediente farmacéuticamente activo. La dosificación apropiada se encuentra perfectamente dentro de las habilidades de un médico ordinario. Los experimentos con animales ofrecen una orientación confiable para la determinación de dosis efectivas para terapia humana. El escalamiento entre especies de dosis efectivas puede realizarse siguiendo los principios formulados por Mordenti, J. y Chappell, W. "The use of interspecies scaling in toxicokinetics" en *Toxicokinetics and New Drug Development*, Yacobi *et al.*, Eds., Pergamon Press, New York 1989, páginas 42-96. Las cantidades del medicamento varían generalmente desde aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 300 mg/día. En algunas modalidades, la cantidad varía generalmente desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 50 mg/día. En algunas otras modalidades, la cantidad varía generalmente desde aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 200 mg/día y, en otras, la cantidad varía generalmente desde aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 50 mg/día.

[0060] Dependiendo del ingrediente activo, el anillo de la presente invención puede usarse como un anticonceptivo, para terapia de reemplazo hormonal, como un profiláctico microbicida (incluyendo compuestos anti-retrovirales para la prevención de VIH), para el tratamiento de

fibroma y/o como dispositivo de protección dual para hembras humanas.

[0061] El anillo o dispositivo se inserta en la cavidad vaginal y se retiene allí durante un período deseado de tiempo para la administración de los compuestos farmacéuticamente activos incorporados en el dispositivo.

[0062] La presente invención incluye además un método de administrar uno o más ingredientes farmacéuticamente activos, método que comprende insertar un anillo, descrito en esta especificación, en la cavidad vaginal de un mamífero, en donde el anillo se retiene por un tiempo suficiente para administrar el (los) ingrediente(s) farmacéuticamente activo(s) al mamífero.

[0063] EJEMPLOS

[0064] EJEMPLO 1. MONOEXTRUSION

[0065] Para la fabricación de este anillo vaginal las Partes A y B del elastómero apropiado de silicona se combinan en un molino de rodillos hasta quedar completamente planas. La carga de medicamento se mezcla entonces separadamente con un excipiente emulsionante. A continuación, la carga de medicamento emulsionada se esparce en una hoja de silicona de un cierto espesor y se pone en el molino de rodillos hasta que se haga menos densa ("*until it is thinned out*"). El proceso anterior se repite para las demás capas que constituirán el anillo; de ese modo, se pueden usar diferentes siliconas y/o ingredientes farmacéuticamente activos, según se requiera.

[0066] Cada capa se pone en una extrusora y se moldea en la forma apropiada. Estas matrices moldeadas de silicona/ingrediente farmacéuticamente activo se ensamblan con las técnicas apropiadas en un anillo y se vulcanizan de acuerdo con el procedimiento, lo cual resulta en el anillo vaginal terminado.

[0067] EJEMPLO 2. CO-EXTRUSION

[0068] Con la co-extrusión se da una extrusión simultánea que reúne los dos elementos mediante un aparato colector. De ese modo, se puede ensamblar una estructura multicapa en un solo paso. Un ejemplo de tal dispositivo se describe en la Patente de los Estados Unidos 4,756,682.

[0069] Para el ensamble del anillo vaginal descrito en este documento las capas de silicona/ingrediente farmacéuticamente activo, descritas en Ejemplo 1, se alimentan al aparato extrusor con conexión de un colector simultáneamente y se extruyen y combinan en un solo paso.

[0070] EJEMPLO 3. TASAS DE LIBERACIÓN *IN VITRO*

[0071] Para este ejemplo, se prepararon mediante monoextrusión anillos vaginales fabricados de elastómero de silicona y medicamento. Para el anillo de 19–norprogestina/estradiol, 7.9% en peso de 19–norprogestina estaba presente en la capa interna, y 2.5% en peso de estradiol estaba presente en la capa intermedia. La capa externa no contenía medicamento. Para el anillo de progesterona, el medicamento estaba presente igualmente en las dos capas interna e intermedia, no conteniendo la capa externa algún medicamento. La capa interna contenía 25% en peso de progesterona, y la capa intermedia contenía 12% en peso de progesterona. El polímero utilizado en todas las capas era el elastómero de silicona.

[0072] Para fines de comparación, se prepararon productos del anillo vaginal que no incluían el componente del medicamento en un producto de anillo vaginal tri-capa. En un primer producto de anillo vaginal comparativo, se produjo un "núcleo" que tenía una barra de silicona curada que contenía el ingrediente farmacéutico activo, el cual se fabricó en forma enteramente separada del cuerpo del anillo vaginal mismo. El cuerpo del anillo se produjo inyectando silicona en un molde que permitía la formación de un canal dentro del cuerpo del anillo. El núcleo mismo, que contenía el medicamento, se moldeó en un paso separado inyectando la mezcla de silicona/medicamento en un molde apropiadamente configurado, y dejándolo curar. La barra de silicona curada se inserta luego en los canales dentro del cuerpo del anillo durante la fase final de fabricación y, a continuación, se sella con un adhesivo médico. En la modalidad específica indicada en Figuras 1 y 2, el producto "núcleo" incluía 12% en peso de estrógeno y 7.9% de la progestina (19–norprogestina). En un segundo producto de anillo vaginal comparativo, se produjo una "matriz" en la cual el componente del medicamento se dispersó uniformemente en un solo

anillo. La silicona que contenía el medicamento dispersado se inyectó luego en un molde de anillo y se dejó curar. En la modalidad específica indicada en Figura 3, el producto "matriz" incluía 20% en peso de progesterona.

[0073] La tasa de liberación de la 19-norprogesterona y el estradiol (E2) de cada uno de los anillos vaginales, incluyendo los anillos tri-capa de la presente invención, y los anillos comparativos de "núcleo" y "matriz", se determinó *in vitro* suspendiendo los anillos en un frasco de PTFE sellado de 500 mL con un medio de elución apropiado. Los frascos de muestra se agitaron posteriormente en un baño maría calentado con agitación, ajustado a 37°C con una carrera de 1 pulgada y 100 ciclos por minuto. El medio de elución constaba de agua doblemente destilada.

[0074] Las muestras del medio de elución se tomaron cada 24 horas y se analizaron simultáneamente para detectar la presencia de la 19-norprogesterona y el E2 liberados. Luego del muestreo, se cambió el medio de elución y el frasco de muestra se volvió a poner en el baño maría con agitación.

[0075] Volviendo en primer lugar a Figura 1, ésta es una comparación del producto tri-capa, que incluía progesterona y un compuesto de estrógeno como se describe en el párrafo [0066] más arriba en el texto, con un anillo que contenía un núcleo utilizando una barra de silicona curada que contenía asimismo 7.9% en peso de 19-norprogesterona y 12% en peso de estradiol. Como se muestra en Figura 1, se cuantificó la liberación de progesterona en el transcurso del tiempo, y los datos demuestran claramente que, con el anillo tri-capa de la presente invención con cantidades comparables del medicamento, hay un mayor rango de liberación de medicamento, comparada con la del material núcleo con el cual se compara. Esto, por supuesto, es completamente aparte del hecho que con el producto tri-capa de la presente invención existe la ventaja adicional del potencial para administrar más de un ingrediente de medicamento en los mismos, similares, o diferentes niveles de liberación. Por lo demás, es posible administrar más de un medicamento sin interferencia cruzada del otro medicamento.

[0076] Volviendo a Figura 2, se cuantificó la liberación de estrógeno, y nuevamente, como fue el caso con la liberación de progestina mostrada en Figura 1, el producto tri-capa de la presente invención demuestra claramente un rango mucho más grande de liberación de medicamento versus el producto de núcleo del mismo. Por supuesto, aún cuando el producto de anillo "núcleo" incluía más del componente estrógeno (12% vs. 2.5% en el anillo tri-capa), los resultados demostraron inesperadamente que el anillo tri-capa de la presente invención era capaz de administrar el medicamento a tasas similares o incluso mayores, aún con menos carga de medicamento total. Se anota a este respecto que la cantidad total de medicamento en cada capa no será una lectura exacta del porcentaje en peso de medicamento en el anillo completo mismo, puesto que en un anillo multi-capa cada uno de los anillos concéntricos tendrá una circunferencia diferente y, por consiguiente, un peso diferente. Eso, a su vez, afectará el porcentaje en peso del medicamento en el anillo completo. No obstante, para efectos de los ejemplos en esta especificación, los porcentajes en peso se han seleccionado para ofrecer los resultados comparables discutidos en esta especificación e ilustrados en las Figuras.

[0077] Volviendo a Figura 3, en este caso la composición tri-capa que contenía únicamente progesterona, como se expone en el párrafo [0066] más arriba en el texto, se comparó con un producto de matriz que incluía igualmente un total de 20% en peso de progesterona incorporada en ella. Como puede observarse en Figura 3, utilizando la composición tri-capa de la presente invención, la liberación del medicamento es más controlada y consistente que con el producto de matriz con el cual se compara y, además, se disminuye significativamente la absorción rápida inicial en conexión con el anillo tri-capa, comparado con este producto de matriz.

[0078] Todas las publicaciones de patente y no patente citadas en esta especificación son indicativas del nivel de habilidad de las personas expertas en el arte al cual pertenece esta invención. Todas estas publicaciones y solicitudes de patente se incorporan en esta especificación por referencia en la misma medida como si cada publicación individual o

solicitud de patente se indicara específica e individualmente como incorporándose por referencia en esta especificación.

[0079] Aunque la invención en esta especificación se ha descrito con referencia a modalidades particulares, hay que entender que estas modalidades son meramente ilustrativas de los principios y solicitudes de la presente invención. En consecuencia, hay que entender que pueden introducirse numerosas modificaciones a las modalidades ilustrativas y que pueden idearse otros arreglos sin apartarse del espíritu y el ámbito de la presente invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un anillo vaginal que consta de una pluralidad de capas incluyendo por lo menos una capa interna y una capa externa que tiene una superficie exterior, comprendiendo cada una de la citada pluralidad de capas un elastómero de silicona, y conteniendo por lo menos una de la citada pluralidad de capas un ingrediente farmacéuticamente activo, incluyendo la citada pluralidad de capas un cuerpo de silicona continuo que permite la difusión libre del citado ingrediente farmacéuticamente activo desde la citada por lo menos una capa a la citada superficie exterior de la citada capa externa.

2. El anillo vaginal de la reivindicación 1 en donde la citada pluralidad de capas comprende por lo menos tres capas, incluyendo una capa intermedia entre la citada capa interna y la citada capa externa.

3. El anillo vaginal de la reivindicación 1 en donde el citado ingrediente farmacéuticamente activo se dispersa uniformemente por toda la citada por lo menos una de la citada pluralidad de capas.

4. El anillo vaginal de la reivindicación 2 en donde por lo menos dos de las citadas por lo menos tres capas contienen un ingrediente farmacéuticamente activo dispersado uniformemente por todas las por lo menos dos de las citadas por lo menos tres capas.

5. El anillo vaginal de la reivindicación 4 en donde cada una de las citadas por lo menos tres capas contiene un ingrediente farmacéuticamente activo dispersado uniformemente por toda cada una de las citadas por lo menos tres capas.

6. El anillo vaginal de la reivindicación 1 en donde la citada capa externa no contiene un ingrediente farmacéuticamente activo.

7. El anillo vaginal de la reivindicación 5 en donde cada una de las citadas por lo menos tres capas contiene un diferente ingrediente farmacéuticamente activo o una combinación de ingredientes farmacéuticamente activos.

8. El anillo vaginal de la reivindicación 5 en donde cada una de las

citadas por lo menos tres capas contiene el mismo ingrediente farmacéuticamente activo.

9. El anillo vaginal de la reivindicación 7 en donde una de las citadas por lo menos tres capas contiene un estrógeno solo, otra de las citadas por lo menos tres capas contiene una progestina sola, y otra de las citadas por lo menos tres capas contiene igualmente un estrógeno y una progestina.

10. El anillo vaginal de la reivindicación 1 en donde la citada por lo menos una de la citada pluralidad de capas contiene un microbicida solo o un microbicida en combinación con una progestina.

11. El anillo vaginal de la reivindicación 1 en donde la citada por lo menos una de la citada pluralidad de capas contiene un PRM solo, un SERM solo, o una combinación de un PRM y un SERM.

12. El anillo vaginal de la reivindicación 1 en donde el citado anillo vaginal tiene una absorción rápida reducida.

13. Un método de fabricar un anillo vaginal, conformado por una pluralidad de capas, que incluye una capa interna y una capa externa que tiene una superficie exterior, comprendiendo cada una de la citada pluralidad de capas un elastómero de silicona, y conteniendo por lo menos una de la citada pluralidad de capas un ingrediente farmacéuticamente activo, incluyendo el citado método extruir cada una de la citada pluralidad de capas en la forma del citado anillo vaginal, y curar simultáneamente cada una de la citada pluralidad de capas, de manera que se provea un cuerpo de silicona continuo que permita la difusión libre del citado ingrediente farmacéuticamente activo desde la citada por lo menos una capa a la citada superficie exterior de la citada capa externa.

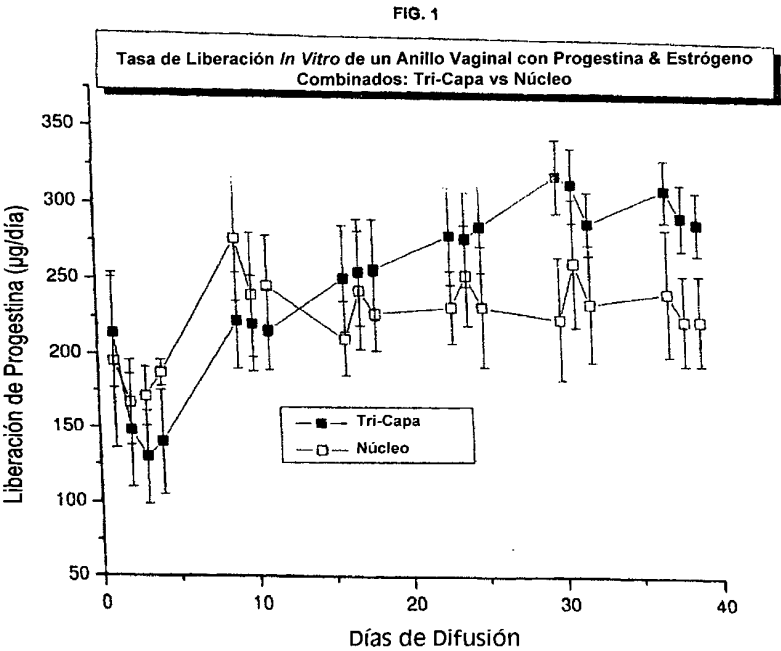
14. El método de la reivindicación 13 en donde la citada pluralidad de capas consta de por lo menos tres capas, incluyendo una capa intermedia entre la citada capa interna y la citada capa externa.

15. El método de la reivindicación 13 en donde el citado paso de extruir incluye extruir simultáneamente la citada pluralidad de capas en la forma del citado anillo vaginal.

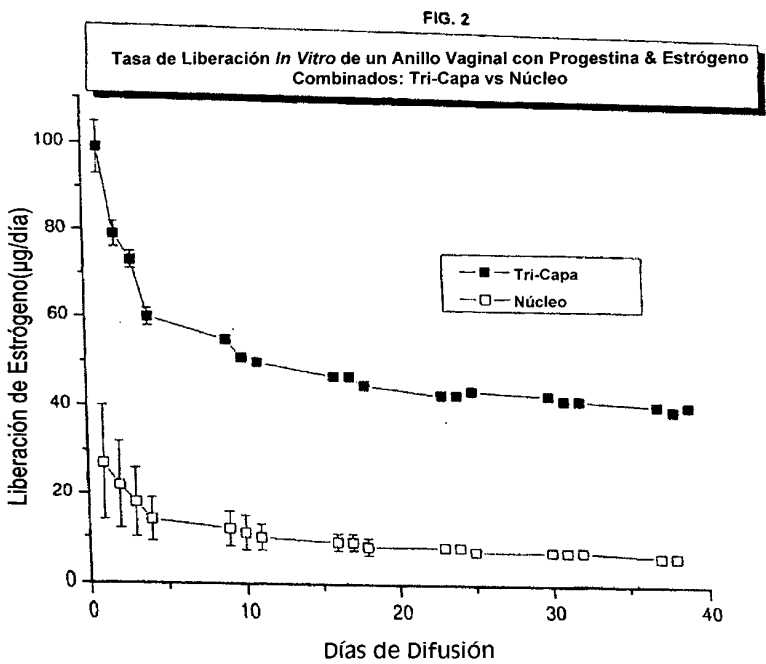
16. El método de la reivindicación 13 en donde el citado paso de

extruir incluye extruir separadamente cada una de la citada pluralidad de capas en la forma del citado anillo vaginal.

17. Un método de administrar uno o más ingredientes farmacéuticamente activos, método que incluye insertar el anillo vaginal de la reivindicación 1 en la cavidad vaginal de un mamífero, en donde el citado anillo vaginal se retiene durante un tiempo suficiente para administrar el citado ingrediente farmacéuticamente activo al citado mamífero.



2 / 4



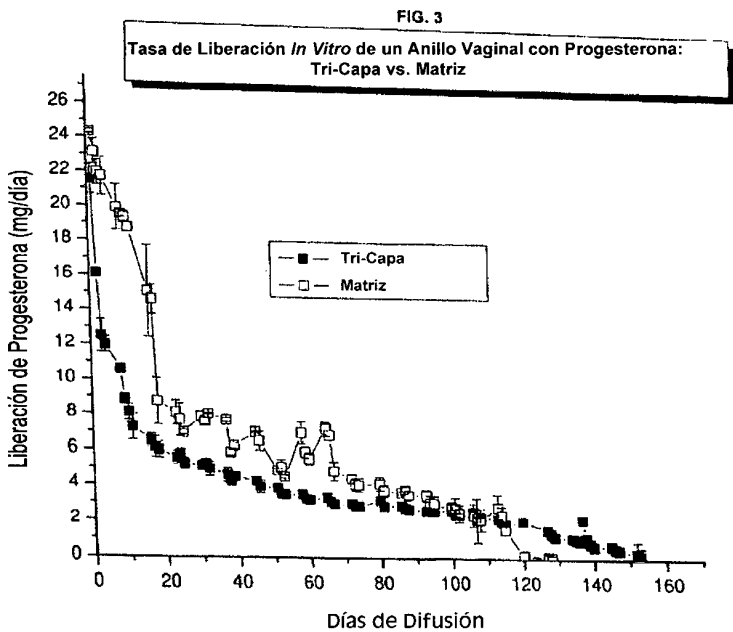
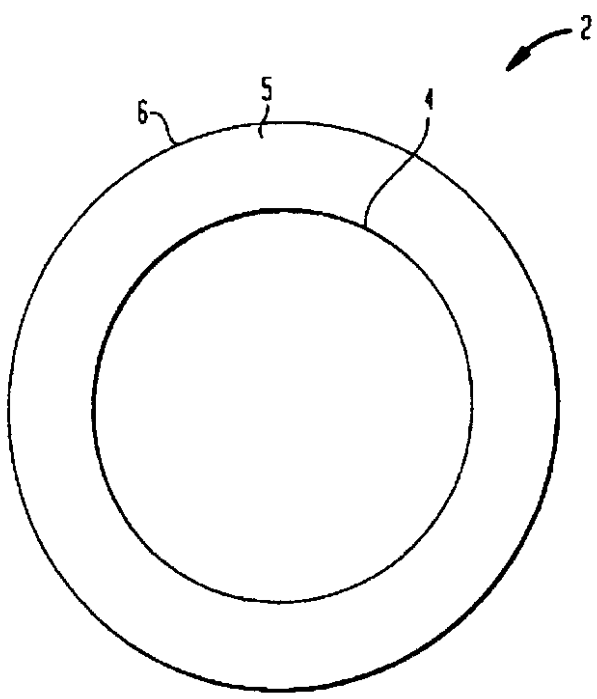


FIG. 4



Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII(ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

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:

In relation to this International application The Population Council, Inc. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

An assignment from VARIANO, Bruce to The Population Council, Inc., dated 26 October 2009 (26.10.2009).

An assignment from SPECK, Jeffrey to The Population Council, Inc., dated 26 October 2009 (26.10.2009).

An assignment from SALLENT, Maria Teresa to The Population Council, Inc., dated 26 October 2009 (26.10.2009).

An assignment from EVANS, Simone to The Population Council, Inc., dated 26 October 2009 (26.10.2009).

☐

This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

36

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 CBR-055	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416																	
International application No. PCT/US2010/030183	International filing date (day/month/year) 07.04.2010	Priority date (day/month/year) 21.07.2009																
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/00																		
Applicant THE POPULATION COUNCIL, INC.																		
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/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). 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: <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 15%;">☒ Box No. I</td><td>Basis of the report</td></tr><tr><td>☐ Box No. II</td><td>Priority</td></tr><tr><td>☐ Box No. III</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>☐ Box No. IV</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>☒ Box No. V</td><td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>☐ Box No. VI</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>☐ Box No. VII</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>☐ Box No. VIII</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table>			☒ 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
☒ 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 17.12.2010	Date of completion of this report 04.11.2011																	
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 S. von Eggelkraut-G. Telephone No. +49 89 2399-4019 																	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2010/030183

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) and (b))

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

1-21 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 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 report has been established:

- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
- ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.4bis and 70.2(e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2010/030183

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

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>5, 7-11, 13-16</u>
	No: Claims	<u>1-4, 6, 12, 17</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-17</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-17</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

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

International application No.

PCT/US2010/030183

V. Re Item V

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

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

Patentability, in particular novelty and inventive step, of claim 17 has been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the composition.

1 Reference is made to the following documents:

D1 US 4 012 496 A (SCHOPFLIN GISELA ET AL) 15 March 1977
(1977-03-15)

D2 US 4 292 965 A (NASH HAROLD A ET AL) 6 October 1981
(1981-10-06) cited in the application

2 INDEPENDENT CLAIM 1

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

2.2 Document D1 discloses (the references in parenthesis applying to this document) a vaginal ring consisting of outer and inner drug comprising rings having a drug free ring in between and forming an injection molded composite vulcanizate (ex. 17-21). This composition is considered to fall within the scope of a "continuous silicone body". The passage of claim 1 requiring a "... silicone body providing unimpeded diffusion..." tries to define the scope of protection by way of a result to be achieved, and thus not contributing to the scope of protection.

2.3 Document D2 discloses (the references in parenthesis applying to this document) a vaginal ring comprising three silicone layers. A silicone rod is first coated with a levonorgestrel and also estradiol comprising silicone solution; after drying, the coated rod is again coated with a drug free silicone layer (ex. 1-21).

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

International application No.

PCT/US2010/030183

- 3 The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of the corresponding independent claim 17, which therefore is also considered not new.
- 4 **INDEPENDENT CLAIM 13**
- 4.1 The document **D1** is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 13, and shows (the references in parentheses applying to this document) a multicomponent vaginal ring obtained by injection molding. The three ring layers are vulcanized together.
- 4.2 The subject-matter of claim 13 differs from this known method in that the layers are made by extrusion instead of injection molding.
- 4.3 The subject-matter of claim 13 is therefore new (Article 33(2) PCT).
- 4.4 No specific effect appears to be brought about by choosing extrusion over injection molding. The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of an alternative method to bring the material of the vaginal ring in ring form.
- 4.5 The solution proposed in claim 13 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT), because replacing injection molding by extrusion appears to be a matter of normal experimental design in the absence of a surprising technical effect. Injection molding is well-known process to obtain three dimensional objects made of polymeric material. The claim is not restricted to a specific formulation wherein the rings are uncured until the entire ring is produced, and then all of the layers are cured together.
- 5 **DEPENDENT CLAIMS**
- 5.1 Dependent claims 2-12, 14-16 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step (Article 33 (2) and (3) PCT), as their subject-matter is either disclosed by D1 or D2 or is considered to be a matter of normal experimental design in the absence of a surprising technical effect.



No. 12-011321- -00000-0000

Fecha: 2012-01-25 16:44:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE ☐

☐	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 ☐