



No. 12-070239- -00000-0000

Fecha: 2012-04-30 14:08:56

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 201

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO SISTEMA INTRAUTERINO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BAYER OY

DOMICILIO TURKU - FINLANDIA

74. APODERADO JESÚS M. MÉNDEZ

22. BOGOTÁ, D.C., _____

L
200

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-070239- -00000-0000
Fecha: 2012-04-30 14:08:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 201

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: Bayer OY

Dirección: Pansiontie 47, FI-20210

Domicilio: Turku - Finlandia

Lugar de Constitución:

Teléfono: Fax:

e-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ

Dirección: Calle 83 A 23 - 90

Teléfono: 623 58 28 Fax: 617 06 14

e-mail: jesusmendez@wolfmendez.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual

Número 13,491,525 T.P. 99,678

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Ver Anexo Inventores

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FI2010/050753

Fecha: 30.09.2010

Publicación Internacional No. WO/2011/039418

Fecha 07.04.2011

6

Título (54) SISTEMA INTRAUTERINO

7

Clasificación Internacional (51)

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(34) Fecha

(31) Número de Solicitud

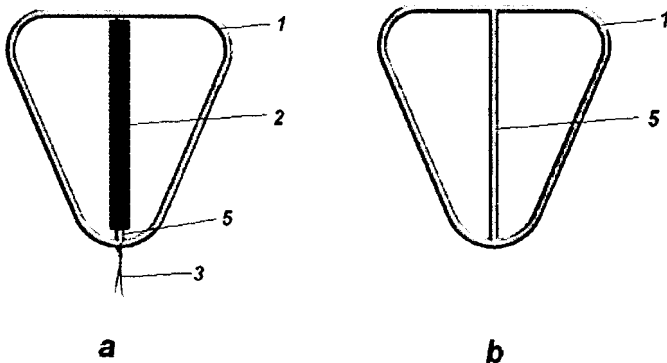
FI01.10.200920096003

9

Comprobante de pago No.

Fecha

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

**Figura 1**

NOMBRE: JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ

FIRMA:

C.C. 13.491.525

TP 99,678

ANEXO - SOLICITANTES		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: Bayer OY	IDENTIFICACION C.C. NIT C.E. OTRO Número
	Dirección: Pasiontie 47, FI-20210	
	Domicilio: Turku - Filandia	
	Teléfono: 6235828 Fax: 6170614 Teléfono:	
ANEXO - INVENTORES		
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: TJÄDER, Taina	
	Dirección: Untolantie 2 B 7, FI-20660 Littoinen (FI)	
	Nacionalidad o Domicilio FI	
	Nombre: CALVO ALONSO, Ulla	
	Dirección: Kontionkatu 4 FI-20760 Piispanristi.	
	Nacionalidad o Domicilio FI	
	Nombre: INKI, Pirjo	
	Dirección: Lautapojankatu 8, FI-20780 Kaarina	
	Nacionalidad o Domicilio FI	
	Nombre: JAKURAINEN, Harri	
	Dirección: Vadelmakatu 3, FI-21620 Kuusisto	
	Nacionalidad o Domicilio FI	
Nombre: JUTILA, Ilkka Raadelmaantie 328, FI-20660 Littoinen		
Dirección: Lautapojankatu 8, FI-20780 Kaarina		
Nacionalidad o Domicilio FI		
Nombre: KORTESUO, Pirjo		
Dirección: Muddaistentie 139, FI-21600 Parainen		
Nacionalidad o Domicilio FI		
Nombre: LEHTINEN, Juha		
Dirección: Pyölinpellonkatu 14, FI-20300 Turku		
Nacionalidad o Domicilio FI		
Nombre: LUKKARI-LAX, Eeva		
Dirección: Kiiltokallionpolku 4 C, FI-02180 Espoo		
Nacionalidad o Domicilio FI		

4

Nombre:	LYYTIKÄINEN, Heikki
Dirección:	Onkitie 2, FI-21100 Naantali
Nacionalidad o Domicilio	FI
Nombre:	MOEDE, Joachim
Dirección:	Piispanpelto 7 as 23 FI-20540 Turku
Nacionalidad o Domicilio	FI
Nombre:	NIKANDER, Hannu
Dirección:	Säkyläntie 736, FI-21330 Paattinen
Nacionalidad o Domicilio	FI
Nombre:	SALLINEN, Pirjo
Dirección:	Sybelstrasse 24, 10629 Berlin
Nacionalidad o Domicilio	DE
Nombre:	SHAFIQ, Faisal
Dirección:	Am Wetscheshof 25 47807 Krefeld
Nacionalidad o Domicilio	DE
Nombre:	KAUFHOLD, Wolfgang
Dirección:	Haferkamp 8, 51061 Cologne
Nacionalidad o Domicilio	DE
Nombre:	WAMPRECHT, Christian
Dirección:	Regattastrasse 20, 41472 Neuss
Nacionalidad o Domicilio	DE

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
PATENTE PCT	☒	MODELO DE UTILIDAD	☐	DISEÑO INDUSTRIAL	☐
SOLICITANTE/S, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES <u>Bayer OY</u>					
DOMICILIO	Pansiontie 47, FI-20210 Turku - Finlandia				
APODERADO	JESUS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ				
	TITULO SISTEMA INTRAUTERINO				
		CLASIFICACION			
EXPEDIENTE No.		FECHA DE SOLICITUD	ROLLO MICROFILM		
CERTIFICADO No.		FECHA DE CONCESION	VIGENCIA <u>DESDE</u> HASTA		
PRORROGA					
TRASPASO A					
INVENTOR (ES)	Ver Anexo Inventores				
OTROS					

	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT	
(21) No. De solicitud:	(51) int. Cl:	
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante: (s) BAYER OY	
(30) Prioridad: Si	(72) Interventor (es): Ver Anexo Inventores	
(31) No. Prioridad: 20096003		
(32) Fecha: 01.10.2009		
(33) Pais: FI	(74) Apoderado (s): JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ	
(54) Título: SISTEMA INTRAUTERINO		
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT		
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 1 de Mayo de 2012		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha: 30/09/2010 No. de solicitud PCT: PCT/FI2010/050753	(87) Publicación internacional Fecha: 07/04/2011 Fecha (dd/mm/aa) No. Publicación: WO/2011/039418	

Resumen:
La presente invención se refiere a sistemas intrauterinos novedosos y a métodos para fabricar estos sistemas. Un sistema intrauterino de acuerdo con la invención, comprende un depósito y un armazón continuo, cerrado y flexible. El armazón comprende un elastómero de poliuretano termoplástico obtenido a partir de un diol de policarbonato, 1,6-hexametilenodiisocianato y un extensor de cadena.



FOR INTELLECTUAL PROPERTY

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

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

Dado y firmado en _____



This is to certify the own hand signature(s) of
Juhani Syrjälä and Juuso Jaakkola
and that he / she / they are legally authorized to sign
for the company Bayer Oy
Turku, 15th of March 2012
Ex officio:

Veera Airikki
Inspector
Notary Public

Rec-2410c

The undersigned, Mr. Juhani SYRJÄLÄ
and Mr. Juuso JAAKKOLA

acting on behalf of Bayer Oy with domicile in
Pansiontie 47, 20210 Turku, Finland

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

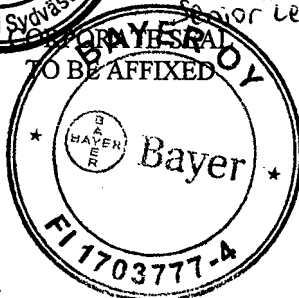
5th March 2012

Given and signed in Turku, Finland

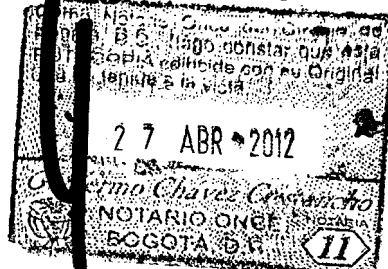
M. Syrjälä

Juhani Syrjälä
Senior Legal Counsel

Juuso Jaakkola
Legal Counsel



Bayer Oy



CERTIFICACION NOTARIAL

(Individual)

A los _____ días del mes de _____ de 2012
compareció personalmente ante mí, Notario Público _____

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

El Notario Público

(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que la firma que antecede
impuesta por _____

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el
cargo de _____

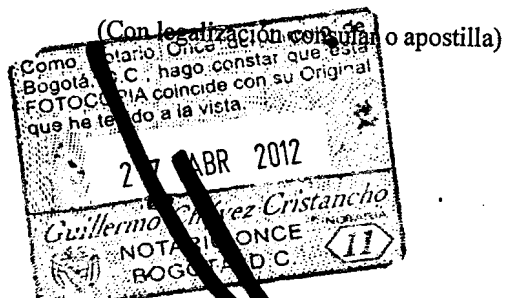
de _____
que está facultado para otorgar este poder, que el
propósito para el que se otorga este poder está
comprendido dentro del objeto social de la Compañía;
que dicha Compañía está domiciliada en _____

y actualmente existe y está organizada de acuerdo con las
leyes de _____

Todos los hechos anteriores me constan por haber
examinado los documentos siguientes y de todo ello doy
fé: _____

Dado y firmado en _____

El Notario Público



NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this _____ day of _____ 2012
personally appeared before me, Notary Public _____

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

Notary Public

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies: that the
preceding signature by _____

is authentic; that the signer at present fills the post of _____

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

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

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

Granted and signed in _____

Notary Public

(With consular legalization or apostille)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Maa:
Land: Suomi
Finland

Tämän yleisen asiakirjan:
Denna allmänna handling:

2. on allekirjoittanut
är undertecknad av

Veera Airikki

3. toimiessaan
i egenskap av

Inspector, Notary Public.

4. Siinä oleva leima/sinetti on
är försedd med sigill/stämpel av

Lounais-Suomen maistraatin sinettileima.

Todistetaan
Intygas

5. Turussa
I Åbo

6. 15. päivänä maaliskuuta 2012 (15.3.2012)
den 2012

7. av

Kaisa Myrsky, Lounais-Suomen maistraatin julkinen notaari (notarius publicus)

8. No
Nr T403 /2012

9. Sinetti/Leima
Sigill/Stämpel



10. Allekirjoitus:
Underskrift

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

Maksu: 11 €





ASSIGNMENT OF DESIGN

WHEREAS:

- | | |
|-------------------------|-----------------------|
| 1) Taina TJÄDER | 2) Ulla CALVO ALONSO |
| 3) Pirjo INKI | 4) Harri JUKARAINEN |
| 5) Ilkka JUTILA | 6) Pirjo KORTESUO |
| 7) Juha LEHTINEN | 8) Eeva LUKKARI-LAX |
| 9) Heikki LYYTIKÄINEN | 10) Joachim MOEDE |
| 11) Hannu NIKANDER | 12) Pirjo SALLINEN |
| 13) Faisal SHAFIQ | 14) Wolfgang KAUFHOLD |
| 15) Christian WAMPRECHT | |

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

"An intrauterine system"

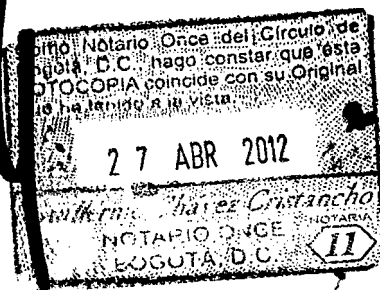
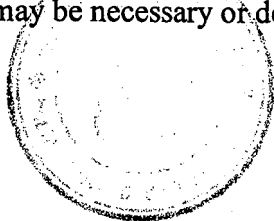
WHEREAS:

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

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN:

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

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



IN WITNESS WHEREOF, today, 21 FEBRUARY 2012 (date)

- 1) Vaiojärvi 2) Ulla
3) P. J. J. 4) Hari Järvinen
5) Ulla J. 6) P. J. J.
7) Juha Lehtinen 8) E. L. L.
9) Heikki Lyytikäinen 10) Joachim Moede
11) Hannu Nizander 12) _____
13) _____ 14) _____
15) _____

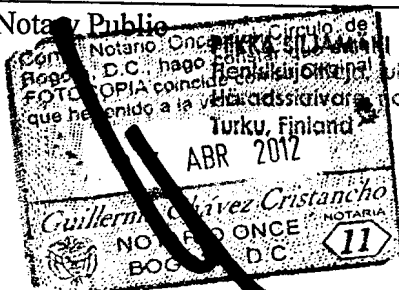
NOTARIAL CERTIFICATE
(Individual)

On this 5th day of April 2012
personally appeared before me, Notary Public

- 1) Taina Toivola, 2) Ulla Calvo Alonso, 3) Pingu L. L.
4) Hari Järvinen, 5) Ilkka Jutila, 6) Pingu Konttinen,
7) Juha Lehtinen, 8) Eero Lührari-Lax,
9) Heikki Lyytikäinen, 10) Joachim Moede, 11) Hannu Nizander

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

Notary Public



17

ASSIGNMENT OF DESIGN

WHEREAS:

- | | |
|-------------------------|-----------------------|
| 1) Taina TJÄDER | 2) Ulla CALVO ALONSO |
| 3) Pirjo INKI | 4) Harri JUKARAINEN |
| 5) Ilkka JUTILA | 6) Pirjo KORTESUO |
| 7) Juha LEHTINEN | 8) Eeva LUKKARI-LAX |
| 9) Heikki LYYTIKÄINEN | 10) Joachim MOEDE |
| 11) Hannu NIKANDER | 12) Pirjo SALLINEN |
| 13) Faisal SHAFIQ | 14) Wolfgang KAUFHOLD |
| 15) Christian WAMPRECHT | |

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

“An intrauterine system”

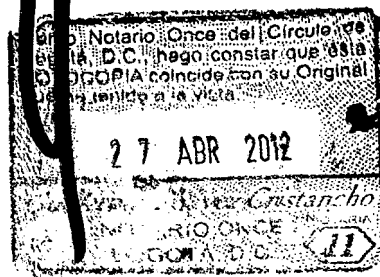
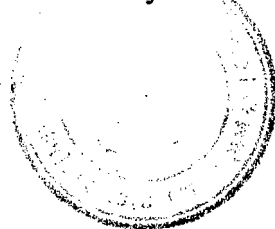
WHEREAS:

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

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN:

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

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



IN WITNESS WHEREOF, today, 27 FEBRUARY 2012 (date)

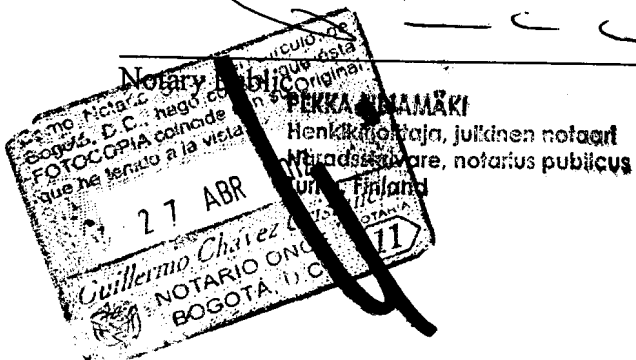
- | | |
|-----------|---------------------------|
| 1) _____ | 2) _____ |
| 3) _____ | 4) _____ |
| 5) _____ | 6) _____ |
| 7) _____ | 8) _____ |
| 9) _____ | 10) _____ |
| 11) _____ | 12) <u>Piipö Sallinen</u> |
| 13) _____ | 14) _____ |
| 15) _____ | |

**NOTARIAL CERTIFICATE
(Individual)**

On this 5th day of April 2012
personally appeared before me, Notary Public

Piipö Sallinen

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



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Maa:
Land:

Suomi
Finland

Tämän yleisen asiakirjan:
Denna allmänna handling:

2. on allekirjoittanut
är undertecknad av

Pekka Siljamäki

3. toimiessaan
i egenskap av

henkikirjoittajana, julkisena notaarina (notarius publicus)

4. Siinä oleva leima/sinetti on
är försedd med sigill/stämpel av

Lounais-Suomen maistraatin sinettileima.

Todistetaan
Intygas

5. Turussa
I Åbo

6. 5 päivänä huhti
den 2012 (5.4.2012)

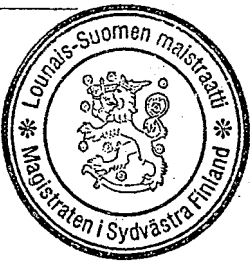
7. av

Kaisa Myrsky, Lounais-Suomen maistraatin julkinen notaari (notarius publicus)

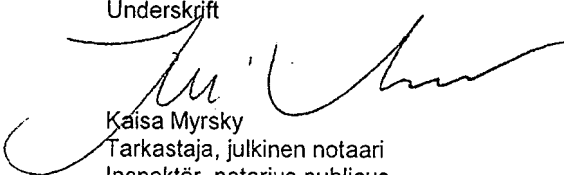
8. No
Nr

T549 /2012

9. Sinetti/Leima:
Sigill/Stämpel



10. Allekirjoitus:
Underskrift



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

Maksu: 11 €

13

ASSIGNMENT OF DESIGN

WHEREAS:

- | | |
|-------------------------|-----------------------|
| 1) Taina TJÄDER | 2) Ulla CALVO ALONSO |
| 3) Pirjo INKI | 4) Harri JUKARAINEN |
| 5) Ilkka JUTILA | 6) Pirjo KORTESUO |
| 7) Juha LEHTINEN | 8) Eeva LUKKARI-LAX |
| 9) Heikki LYYTIKÄINEN | 10) Joachim MOEDE |
| 11) Hannu NIKANDER | 12) Pirjo SALLINEN |
| 13) Faisal SHAFIQ | 14) Wolfgang KAUFHOLD |
| 15) Christian WAMPRECHT | |

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

"An intrauterine system"

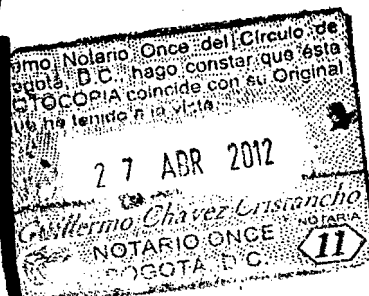
WHEREAS:

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

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN:

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

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



IN WITNESS WHEREOF, today, 29 FEBRUARY 2012 (date)

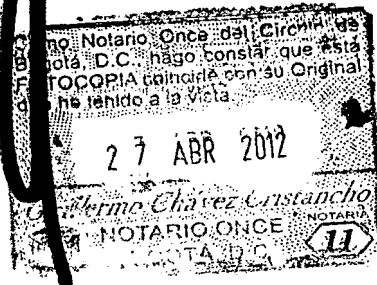
- | | |
|------------------------------|-----------------------|
| 1) _____ | 2) _____ |
| 3) _____ | 4) _____ |
| 5) _____ | 6) _____ |
| 7) _____ | 8) _____ |
| 9) _____ | 10) _____ |
| 11) _____ | 12) _____ |
| 13) <u>Israel S. Lopez</u> | 14) <u>W. Bonilla</u> |
| 15) <u>Christian Wacupah</u> | |

NOTARIAL CERTIFICATE
(Individual)

On this _____ day of _____ 2012
personally appeared before me, Notary Public

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

Notary Public

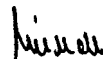


Urkundenrolle Nummer 314 für 2012

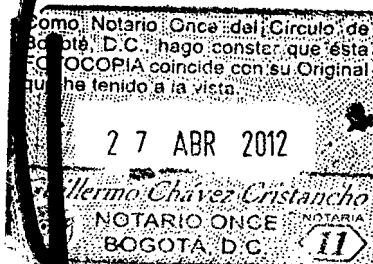
Hiermit beglaubige ich die vorstehenden, vor mir anerkannten Unterschriften von

1. Herrn Dr. Christian W a m p r e c h t, geboren am 14. August 1957, wohnhaft Regattastraße 20, 41472 Neuss, ausgewiesen durch Vorlage seines amtlichen Lichtbildausweises,
2. Herrn Dr. Wolfgang Wilhelm Adolf K a u f h o l d, geboren am 14. März 1961, wohnhaft Haferkamp 8, 51061 Köln, ausgewiesen durch Vorlage seines amtlichen Lichtbildausweises,
3. Herrn Faisal Ahmed S h a f i q, geboren am 6. April 1966, wohnhaft Am Wetscheshof 25, 47807 Krefeld, ausgewiesen durch Vorlage seines amtlichen Lichtbildausweises.

Dormagen, den 28. Februar 2012



Dr. jur. Wilfried Lülsdorf,
Notar in Dormagen



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

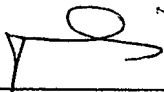
Diese öffentliche Urkunde

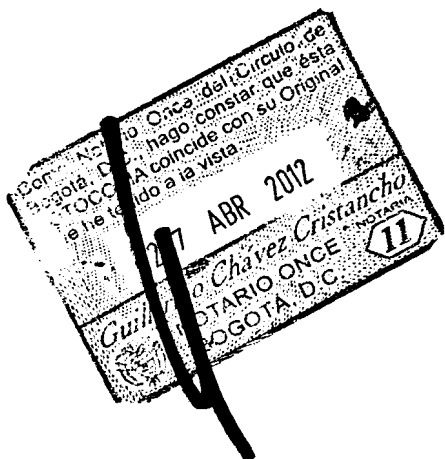
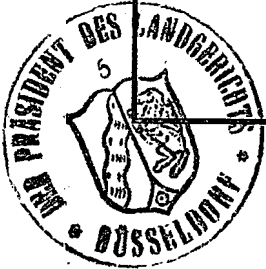
2. ist unterschrieben von Notar Dr. Lülsdorf
3. in seiner Eigenschaft als Notar in Dormagen

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notars

Bestätigt

5. in Düsseldorf 6. am 08. MRZ. 2012
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 9101 Ea - 1098 /2012
9. Stempel: 10. Unterschrift:


(Dr. Blaesing)



TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 027.12 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS realizada por Myriam Camhi, Traductora/Intérprete Oficial según Certificado de Idoneidad no. 0296 del 7 de Septiembre de 2009. Bogotá, 25 de abril de 2012

CESIÓN DE DISEÑO

CONSIDERANDO QUE:

- | | |
|-------------------------|-----------------------|
| 1) Taina TJÄDER | 2) Ulla CALVO ALONSO |
| 3) Pirjo INKI | 4) Harri JUKARAINEN |
| 5) Ilkka JUTILA | 6) Pirjo KORTESUO |
| 7) Juha LEHTINEN | 8) Eeva LUKKARI-LAX |
| 9) Heikki LYYTIKÄINEN | 10) Joachim MOEDE |
| 11) Hannu NIKANDER | 12) Pirjo SALLINEN |
| 13) Faisal SHAFIQ | 14) Wolfgang KAUFHOLD |
| 15) Christian WAMPRECHT | |

en adelante los CEDENTES, inventaron y son los titulares de una invención titulada:

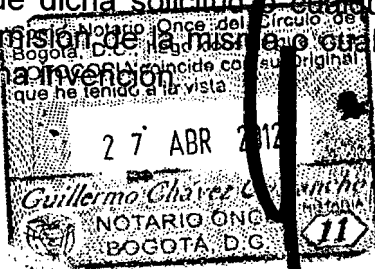
“Un sistema intrauterino”

CONSIDERANDO QUE:

Bayer Oy, domiciliado en Pansiontie 47, 20210, Turku, Finlandia (en adelante el CESIONARIO), desea adquirir el interés pleno en, sobre y bajo dicho diseño y bajo la protección de diseño u otra protección legal similar que pueda obtenerse en Colombia y en cualquier otro país,

AHORA, POR LO TANTO, A QUIEN CORRESPONDA:

Se hace saber que en consideración del pago realizado por el CESIONARIO al CEDENTE por la suma de US\$1.00 (un dólar americano), del cual el presente es suficiente recibo y contraprestación válida, el CEDENTE por la presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO y a los sucesores y cesionarios del CESIONARIO, el derecho, título e interés pleno y exclusivo sobre cualquier diseño o diseños divulgados en la solicitud antes mencionada, incluyendo todos dichos derechos, títulos e intereses en el territorio colombiano y en todos los demás países, además incluyendo todos los derechos para reclamar prioridad sobre todas las mejoras que dicha solicitud o cualquier continuación, división, renovación, reemplazo o remisión de la misma o cualquier equivalente legal de la misma obtengan para dicha invención.



Myriam Camhi Wolf
Myriam Camhi Wolf
Traductora e Intérprete Oficial
Certificado de Idoneidad No. 0296
de 07 - Sept. 2009

El CEDENTE por la presente declara no haber realizado ni celebrado ni que realizará ni celebrará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión y venta. El CEDENTE además acuerda suministrarle de forma oportuna al CESIONARIO, a solicitud de este, toda la información y documentos relacionados con dicha solicitud, dicha invención y sus equivalentes legales en otros países sobre los que los CEDENTES tengan conocimiento y acceso y prestarán testimonio con respecto a las mismas en cualquier proceso o litigio relacionados con los mismos y ejecutarán y le entregarán al CESIONARIO o a su representante legal de forma oportuna todos y cada uno de los documentos, instrumentos o declaraciones juradas necesarias para solicitar, obtener, mantener, emitir y hacer cumplir dicha solicitud, dicha invención y dichos equivalentes de los mismos en cualquier otro país donde sea necesario o deseable llevar a cabo el objeto de la misma.

EN FE DE LO CUAL, el día de hoy, 21 de febrero de 2012 (fecha)

1) [firma]

2) [firma]

3) [firma]

4) [firma]

5) [firma]

6) [firma]

7) [firma]

8) [firma]

9) [firma]

10) [firma]

11) [firma]

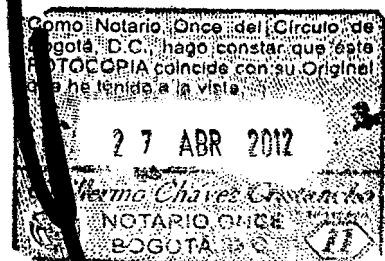
12)

13)

14)

15)

Myriam Camhi Wolf
Myriam Camhi Wolf
Traductora e Intérprete Oficial
Certificado de Idoneidad No. 0296
de 07 - Sept. 2009



CERTIFICADO NOTARIAL

(Individual)

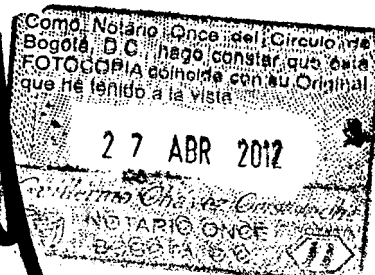
A los cinco (5) días del mes de abril de 2012, ante mí, Notario Público, comparecieron:

1) Taina TJÄDER, 2) Ulla CALVO ALONSO. 3) Pirjo INKI, 4) Harri JUKARAINEN, 5) Ilkka JUTILA, 6) Pirjo KORTESUO, 7) Juha LEHTINEN, 8) Eeva LUKKARI-LAX, 9) Heikki LYYTIKÄINEN, 10) Joachim MOEDE y 11) Hannu NIKANDER,

a quienes conozco como la/las persona(s) descritas en y quienes ejecutaron el documento anterior y quien(quienes) reconocieron debidamente ante mí que ejecutó(ejecutaron) el mismo para el fin que allí se expresa.

[firma]
Notario Público
Pekka Siljamäki
[sello]

Lyriam Camhi Wolf
Lyriam Camhi Wolf
Traductora e Intérprete Oficial
Certificado de Idoneidad No. 0296
de 07 - Sept. 2009



CESIÓN DE DISEÑO

CONSIDERANDO QUE:

- | | |
|-------------------------|-----------------------|
| 1) Taina TJÄDER | 2) Ulla CALVO ALONSO |
| 3) Pirjo INKI | 4) Harri JUKARAINEN |
| 5) Ilkka JUTILA | 6) Pirjo KORTESUO |
| 7) Juha LEHTINEN | 8) Eeva LUKKARI-LAX |
| 9) Heikki LYYTIKÄINEN | 10) Joachim MOEDE |
| 11) Hannu NIKANDER | 12) Pirjo SALLINEN |
| 13) Faisal SHAFIQ | 14) Wolfgang KAUFHOLD |
| 15) Christian WAMPRECHT | |

en adelante los CEDENTES, inventaron y son los titulares de una invención titulada:

"Un sistema intrauterino"

CONSIDERANDO QUE:

Bayer Oy, domiciliado en Pansiontie 47, 20210, Turku, Finlandia (en adelante el CESIONARIO), desea adquirir el interés pleno en, sobre y bajo dicho diseño y bajo la protección de diseño u otra protección legal similar que pueda obtenerse en Colombia y en cualquier otro país,

AHORA, POR LO TANTO, A QUIEN CORRESPONDA:

Se hace saber que en consideración del pago realizado por el CESIONARIO al CEDENTE por la suma de US\$1.00 (un dólar americano), del cual el presente es suficiente recibo y contraprestación válida, el CEDENTE por la presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO y a los sucesores y cesionarios del CESIONARIO el derecho, título e interés pleno y exclusivo sobre cualquier diseño o diseños divulgados en la solicitud antes mencionada, incluyendo todos dichos derechos, títulos e intereses en el territorio colombiano y en todos los demás países, además incluyendo todos los derechos para reclamar prioridad sobre todas las mejoras que dicha solicitud o cualquier continuación, división, renovación, reemplazo o remisión de la misma o cualquier equivalente legal de la misma obtengan para dicha invención.

El CEDENTE por la presente declara no haber realizado ni celebrado ni que realizará ni celebrará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión y venta. El CEDENTE además acuerda suministrarle de forma oportuna al CESIONARIO la solicitud de este, toda la información y documentos relacionados con dicha solicitud, dicha invención y sus equivalentes legales en otros países sobre los que los CEDENTES tengan conocimiento y acceso y prestarán testimonio con respecto a las mismas, en



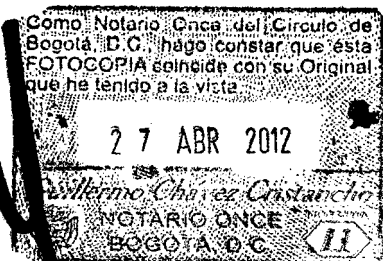
Myriam Camhi Wolf
Traductora e Intérprete Oficial
Certificado de Idoneidad No. 0296
de 07 - Sept. 2009

cualquier proceso o litigio relacionados con los mismos y ejecutarán y le entregarán al CESIONARIO o a su representante legal de forma oportuna todos y cada uno de los documentos, instrumentos o declaraciones juradas necesarias para solicitar, obtener, mantener, emitir y hacer cumplir dicha solicitud, dicha invención y dichos equivalentes de los mismos en cualquier otro país donde sea necesario o deseable llevar a cabo el objeto de la misma.

EN FE DE LO CUAL, el día de hoy, 27 de febrero de 2012 (fecha)

- | | |
|-----|-------------|
| 1) | 2) |
| 3) | 4) |
| 5) | 6) |
| 7) | 8) |
| 9) | 10) |
| 11) | 12) [firma] |
| 13) | 14) |
| 15) | |

Myriam Camhi Wolf
Myriam Camhi Wolf
Traductora e Intérprete Oficial
Certificado de Idoneidad No. 0296
de 07 - Sept. 2009



CERTIFICADO NOTARIAL
(Individual)

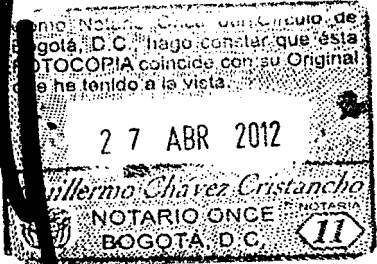
A los cinco (5) días del mes de abril de 2012, ante mí, Notario Público, compareció:

Pirjo SALLIMEN

a quienes conozco como la/las persona(s) descritas en y quienes ejecutaron el documento anterior y quien(quienes) reconocieron debidamente ante mí que ejecutó(ejecutaron) el mismo para el fin que allí se expresa.

[firma]
Notario Público
Pekka Siljamäki
[sello]

Myriam Camhi Wolf
Myriam Camhi Wolf
Traductora e Intérprete Oficial
Certificado de Idoneidad No. 0296
de 07 - Sept. 2009

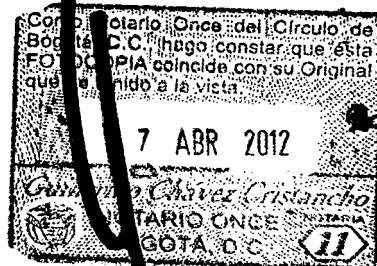


APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: Finlandia
 2. Este documento público
 3. Fue firmado por **Pekka Siljamäki**
 4. Quién actúa en calidad de **Notario Público**
 5. Y está revestido del sello correspondiente a dicho Notario Público
- Certificado**
6. En Turussa
 7. El día 5 de abril de 2012
 8. Por Kaisa Myrsky, notario público
 9. No. T549/2012
 10. Sello
 11. Firma: Kaisa Myrsky
Notario Público
Turku, Finlandia

Myriam Camhi Wolf
Myriam Camhi Wolf
Traductora e Intérprete Oficial
Certificado de Idoneidad No. 0296
de 07 - Sept. 2009



CESIÓN DE DISEÑO

CONSIDERANDO QUE:

- | | |
|-------------------------|-----------------------|
| 1) Taina TJÄDER | 2) Ulla CALVO ALONSO |
| 3) Pirjo INKI | 4) Harri JUKARAINEN |
| 5) Ilkka JUTILA | 6) Pirjo KORTESUO |
| 7) Juha LEHTINEN | 8) Eeva LUKKARI-LAX |
| 9) Heikki LYYTIKÄINEN | 10) Joachim MOEDE |
| 11) Hannu NIKANDER | 12) Pirjo SALLINEN |
| 13) Faisal SHAFIQ | 14) Wolfgang KAUFHOLD |
| 15) Christian WAMPRECHT | |

en adelante los CEDENTES, inventaron y son los titulares de una invención titulada:

"Un sistema intrauterino"

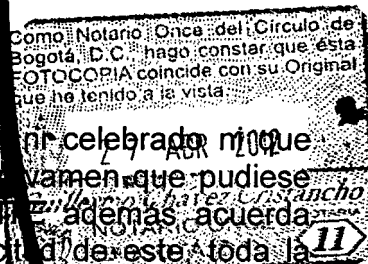
CONSIDERANDO QUE:

Bayer Oy, domiciliado en Pansiontie 47, 20210, Turku, Finlandia (en adelante el CESIONARIO), desea adquirir el interés pleno en, sobre y bajo dicho diseño y bajo la protección de diseño u otra protección legal similar que pueda obtenerse en Colombia y en cualquier otro país,

AHORA, POR LO TANTO, A QUIEN CORRESPONDA:

Se hace saber que en consideración del pago realizado por el CESIONARIO al CEDENTE por la suma de US\$1.00 (un dólar americano), del cual el presente es suficiente recibo y contraprestación válida, el CEDENTE por la presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO y a los sucesores y cesionarios del CESIONARIO, el derecho, título e interés pleno y exclusivo sobre cualquier diseño o diseños divulgados en la solicitud antes mencionada, incluyendo todos dichos derechos, títulos e intereses en el territorio colombiano y en todos los demás países, además incluyendo todos los derechos para reclamar prioridad sobre todas las mejoras que dicha solicitud o cualquier continuación, división, renovación, reemplazo o remisión de la misma o cualquier equivalente legal de la misma obtengan para dicha invención.

El CEDENTE por la presente declara no haber realizado ni celebrado ni que realizará ni celebrará ninguna cesión, venta, acuerdo o convenio que pudiese entrar en conflicto con esta cesión y venta. El CEDENTE además acuerda suministrarle de forma oportuna al CESIONARIO, a solicitud de este, toda la información y documentos relacionados con dicha solicitud, dicha invención y sus equivalentes legales en otros países sobre los que los CEDENTES tengan



Myriam Camhi Wolf
Traductora e Intérprete Oficial
Certificado de Idoneidad No. 0296
de 07 - Sept. 2009
Myriam Camhi Wolf

conocimiento y acceso y prestarán testimonio con respecto a las mismas en cualquier proceso o litigio relacionados con los mismos y ejecutarán y le entregarán al CESIONARIO o a su representante legal de forma oportuna todos y cada uno de los documentos, instrumentos o declaraciones juradas necesarias para solicitar, obtener, mantener, emitir y hacer cumplir dicha solicitud, dicha invención y dichos equivalentes de los mismos en cualquier otro país donde sea necesario o deseable llevar a cabo el objeto de la misma.

EN FE DE LO CUAL, el día de hoy, 29 de febrero de 2012 (fecha)

- | | |
|-------------|-------------|
| 1) | 2) |
| 3) | 4) |
| 5) | 6) |
| 7) | 8) |
| 9) | 10) |
| 11) | 12) |
| 13) [firma] | 14) [firma] |
| 15) [firma] | |

Myriam Camhi Wolf
Myriam Camhi Wolf
Traductora e Intérprete Oficial
Certificado de Idoneidad No. 0256
de 07 - Sept. 2009



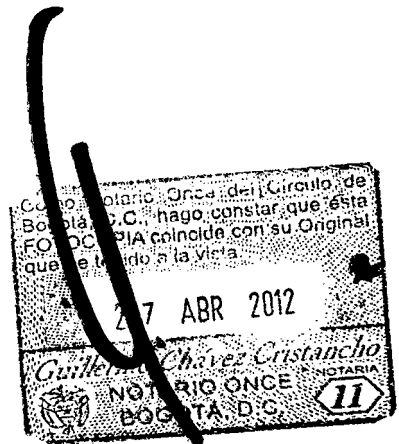
CERTIFICADO NOTARIAL
(Individual)

A los ____ días del mes de ____ de 2012, ante mí, Notario Público,
comparecieron:

a quienes conozco como la/las persona(s) descritas en y quienes ejecutaron el
documento anterior y quien(quienes) reconocieron debidamente ante mí que
ejecutó(ejecutaron) el mismo para el fin que allí se expresa.

Notario Público

Myriam Camhi Wolf
Myriam Camhi Wolf
Traductora e Intérprete Oficial
Certificado de Idoneidad No. 029
de 07 - Sept. 2009



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

MYRIAM CAMHI W.
C.C. 1.020.728.147 BOGOTÁ
TRADUCTORA/INTÉRPRETE OFICIAL
CERTIFICADO DE IDONEIDAD NO. 0296 DEL 7 DE SEPTIEMBRE DE 2009
FIN DE LA TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 027.12

Myriam Camhi Wolf
Myriam Camhi Wolf
Traductora e Intérprete Oficial
Certificado de Idoneidad No. 0296
de 07 - Sept. 2009



- (51) International Patent Classification:
A61F 6/14 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
(21) International Application Number:
PCT/FI2010/050753
(22) International Filing Date:
30 September 2010 (30.09.2010)
(25) Filing Language:
English
(26) Publication Language:
English
(30) Priority Data:
20096003 1 October 2009 (01.10.2009) FI
(71) Applicant (for all designated States except US): **BAYER SCHERING PHARMA OY** [FI/FI]; Pansiontie 47, FI-20210 Turku (FI).
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **TJÄDER, Taina** [FI/FI]; Untolantie 2 B 7, FI-20660 Littoinen (FI). **CALVO ALONSO, Ulla** [FI/FI]; Kontiokatu 4, FI-20760 Piispanristi (FI). **INKI, Pirjo** [FI/FI]; Lautapojankatu 8, FI-20780 Kaarina (FI). **JUKARAINEN, Harri** [FI/FI]; Vadelmakatu 3, FI-21620 Kuusisto (FI). **JUTILA, Ilkka** [FI/FI]; Raadelmaantie 328, FI-20660 Littoinen (FI). **KORTESUO, Pirjo** [FI/FI]; Muddaistentie 139, FI-21600 Parainen (FI). **LEHTINEN, Juha** [FI/FI]; Pyölinpelonkatu 14, FI-20300 Turku (FI). **LUKKARI-LAX, Eeva** [FI/FI]; Kiiltokallionpolku 4 C, FI-02180 Espoo (FI). **LYYTIKÄINEN, Heikki** [FI/FI]; Onkitie 2, FI-21100

- Naantali (FI). **MOEDE, Joachim** [DE/FI]; Vartiovuorenkatu 1 A A 3, FI-20700 Turku (FI). **NIKANDER, Hannu** [FI/FI]; Säkyläntie 736, FI-21330 Paattinen (FI). **SALLINEN, Pirjo** [FI/DE]; Sybelstrasse 24, 10629 Berlin (DE). **SHAFIQ, Faisal** [US/DE]; Perleberger Strasse 26, 41564 Kaarst (DE). **KAUFHOLD, Wolfgang** [DE/DE]; Haferkamp 8, 51061 Cologne (DE). **WAMPRECHT, Christian** [DE/DE]; Regattastrasse 20, 41472 Neuss (DE).
(74) Agent: **OY JALO ANT-WUORINEN AB**; Iso Roobertinkatu 4-6 A, FI-00120 Helsinki (FI).
(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 (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,

[Continued on next page]

(54) Title: AN INTRAUTERINE SYSTEM

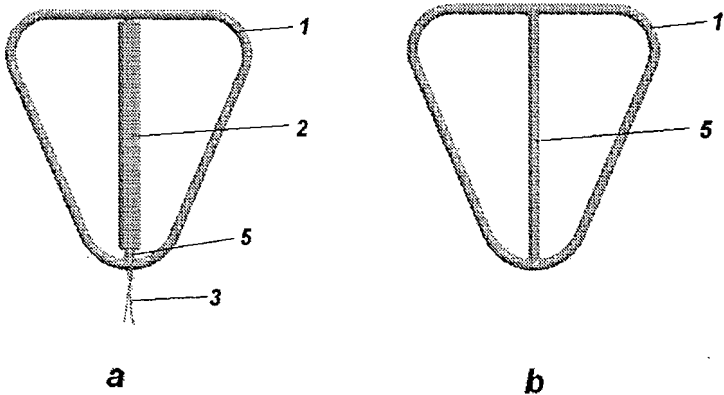


Figure 1

(57) Abstract: The present invention relates to novel intrauterine systems and to methods for manufacturing these systems. An intrauterine system according to the invention comprises a reservoir and a continuous, closed and flexible frame. The frame comprises a thermoplastic polyurethane elastomer made of a polycarbonate diol, 1,6-hexamethylenediisocyanate, and a chain extender.

WO 2011/039418 A1

29

WO 2011/039418 A1



SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). **Published:**
— with international search report (Art. 21(3))

An intrauterine system

Field of the invention

5 The present invention relates to novel intrauterine systems comprising a flexible, elastic frame comprising a thermoplastic polyurethane elastomer and a reservoir connected to the frame, wherein at least one end of the reservoir is connected to the inner surface of the frame and the reservoir comprises at least one therapeutically active substance. The invention is further related to a method for manufacturing these systems, and to a method for
10 delivering therapeutically active substances to female mammals.

Background of the invention

A large number of different intrauterine devices have been proposed and applied in practice. The first IUDs that became generally used were large and extended the uterus and
15 caused bleeding and pain, often accompanied by infections. There have been several attempts to overcome the disadvantages related to the intrauterine systems, and devices have been designed with modifications aiming to decrease pain and bleeding, to make insertion and removal easier, to limit the risk of expulsion and especially to minimize the risk of
20 perforation.

Applicant's patent application FI 20085277 relates to an intrauterine delivery system comprising a frame and a reservoir connected to the frame, wherein the frame forms a continuous, closed and flexible system of polygonal, preferably triangular or pentagonal, shape
25 and wherein at least one end of the reservoir is connected to the inner surface of the frame and the reservoir comprises at least one therapeutically active substance.

EP 0873751 by Takeda Chemical Industries discloses a biodegradable IUD wherein an active agent is dispersed in a biodegradable polymer which is moulded to a predetermined shape of a ring. Said IUD does not comprise separate frame and reservoir structures. As
30 such systems are usually hard and inflexible, introduction of rings made of such material to the human body is very difficult. If the ring-like structure of the device is broken during the degradation process, it would be extremely difficult to remove the device because it would be deformed and its hard, broken parts would cause tissue damage.

35

NL 8601570 by Futura Nova relates to an intrauterine device comprising an elongated stem which is combined to a ring of polymeric material. A contraceptive effect is achieved by covering the stem with a contraceptive material, preferably with metal and especially with copper in the form of a ring spiral on the stem. Said device does not comprise a separate reservoir consisting of a polymer matrix or polymer layer capable of controlling the release of the contraceptive material. Therefore the release rate of said contraceptive material could not be controlled but would depend on the solubility characteristics of the contraceptive.

10 GB 1,318,554 by Michael Reese Hospital & Medical Center describes an intrauterine device comprising at least one capsule containing a progestin contained within a partially permeable wall but not dispersed in any polymer matrix. In one embodiment the device comprises three silicone elastomer tubes containing progestin and joined by polyethylene corner pieces to form a generally ring shaped or triangular device. The device is said to have sufficient rigidity to maintain its shape when not subjected to outside forces, but still be easily flexed as required for insertion. However, although the ends of the silicone tubes need not to be sharp, it is likely that they irritate uterine wall thus impairing wearing comfort.

20 Many of the devices presented in the literature are bulky and/or rigid and may therefore cause side-effects and a high discontinuation rate. Undesirable complications that have been associated with the use of these intrauterine devices are pain and difficulties in insertion and/or in removal of the device, abdominal pain, infection, irregular bleeding, hormonal side effects, uterine perforation, cervical laceration, septic abortion, ectopic pregnancy, and expulsion of the IUS.

The optimal performance of an intrauterine system has been found to be determined largely by the interaction of the geometric parameters of the uterus and the device. The uterine cavity possesses a single axial and variable transverse and anteroposterior dimensions. Cyclic changes in uterine shape and size occur normally in women during different phases of the menstrual cycle. An ideal intrauterine system should be able to functionally adapt to the cyclic variations of the uterine cavity. Larger size of an IUD has been stated to increase the risk of expulsion and side effects. Abnormalities in uterine geometry as a result of congenital or acquired space-occupying lesions reduce the uterine space available for IUDs and increase further the probability of IUD expulsion and other clinical complications. The

devices that are designed to fit to the size of the endometrial cavity are expected to have better performance records than those inserted at random, causing less irritation and less side effects (Kurz, Contraception. 1984 Jun 29(6):495-510) and producing less endometrial trauma and consequently less bleeding (Randic, Contracept Deliv Syst. 1980;1(2):87-94). The shape of the IUD should have blunt surfaces and gentle curves, and be devoid of sharp features which may cause uterine injury. Axial stiffness and transverse flexibility of the device appear to improve compliance properties (Hasson, BJOG, 89 (s4), 1-10, 1982).

In addition to dimensions and design characteristics material properties are important for an ideal intrauterine system.

With the devices where during the insertion procedure at least part of the device is outside the inserter tube, insertion pain is related to the outer diameter, design and flexibility of the insertion tube, but also to the size, design and flexibility of the device, especially of the part of the device laying outside the insertion tube. Pain soon after insertion usually occurs in the form of uterine cramps, and is probably related to uterine distention or irritation of the isthmic region caused by the device. The pain or discomfort is rarely present for more than the first weeks after the insertion.

It is also well known that the uterus contracts with a certain frequency continually and the contractions can push the device downward causing partial or complete expulsion. The contraction of the uterus will bring pressure on the inserted device. The transverse composition of forces will deform the device, and the longitudinal composition of forces will expel the device.

Therefore the material should be flexible but have a relatively high degree of stiffness (measured according to DIN 53504), preferably $> 8 \text{ N/mm}^2$ (at 100% elongation), especially more than 10 N/mm^2 (at 100% elongation). The material should also have a relatively high hardness (measured according to DIN 5305), preferably Shore D > 38 and < 60 , more preferably Shore D > 40 and < 55). Moreover the material should have a high rebound (measured according to DIN 53512), preferably $> 30\%$, especially more than 35% . The cross section thickness must be sufficiently high to provide wanted resilience in use, and this depends on the material used. However, the stiffness and the thickness must not be so high as to prevent the device, the core, the frame or both from being bent through a substantial angle in use. Furthermore, it is important that the materials have a relatively high

elasticity and characteristics which permit the device to be deformed and then again to return to its original configuration upon release of the deforming force.

Correct insertion, with the IUD placed up to the fundus, is thought to reduce the chances of
5 expulsion and proper position of the device is necessary to achieve the optimal contraceptive efficacy.

Despite of the development work done, many intrauterine systems still have drawbacks. To overcome the issues related to various side effects described above and to improve patient
10 compliance, intrauterine systems comprising a new material with excellent performance have been introduced. The intrauterine systems according to present invention can be easily inserted in the stable optimal position in the uterus and are comfortable to use. They are flexible and have a smooth shape to minimize the risk of perforation, but still with low possibility for expulsions, and do not have any pain causing elements or structural features.
15

Brief description of the figures

The invention is further illustrated by the following examples, describing various constructions of the intrauterine system according to the invention.
20

Figure 1 illustrates an intrauterine system (Figure 1a) and the corresponding frame (Figure 1b). The frame has a triangular shaped frame (1) with rounded corners. The reservoir (2) is assembled on the shaft (5) connected both to the lower and to the upper part of the frame.
25

Figure 2 illustrates an intrauterine system (Figure 2a) and the corresponding frame (Figure 2b). The frame (1) is a triangle with rounded corners and with flat cross section. The flat rectangular reservoir (2) is connected to the upper part of the frame by using a metal or polymer clip (6) and an extension (4) of the frame.
30

Figure 3 illustrates an intrauterine system having a frame (1) with a concave triangular shape and rounded corners. The reservoir (2) is placed inside the frame at the bottom apex and both are pushed into a polymer or metal cup (8). The threads (3) are passed through the hole in the bottom of the cup and knotted as close to the frame as possible. Figure 3b
35 illustrates the frame.

Figure 4 illustrates further examples of different frames and reservoirs for the intrauterine systems according to the invention.

- 5 Figure 5 illustrates an intrauterine system wherein the ends of an open frame or frame halves (1') are used to attach the reservoir (2) to the frame. The threads (3) for the removal of the system are attached either at the lower end of the frame or inserted through the reservoir and attached at the upper end of the reservoir or of the frame.
- 10 Figure 6 illustrates a front and a side view of a triangular shaped intrauterine system having a frame with round cross section (Figure 6a) and flat cross section (Figure 6b).

- Figure 7 illustrates front view of pentagonal frames (Figure 7a and 7b) and a side view of the same frames (Figure 7c) showing local thinning at the lower part of the frame. Both
- 15 frames have a shaft (5) connected to the bottom of the frame and a locking means (5') on the upper end of the shaft to retain the reservoir and prevent it from sliding off. The frame 7a has indentations (4') and the frame 7b an extension (4) on the upper part of the frame.

- Figure 8 illustrates a triangular shaped frame (1, Figures 8a and 8b) comprising a metal or
- 20 polymer supporting means inside the frame (5). The ends of the supporting means are bent to form a pair of rod like extensions or shafts on which the reservoir (2) is assembled.

- Figures 9 and 10 illustrate further examples of different methods to connect the reservoirs to the frame by using a metal or polymer insert, sleeve, supporting means, plug, staple,
- 25 special clips, connectors, adapters, clothespin-type means or clamps or like.

Object of the invention

- The object of the present invention is an intra-uterine system (IUS) for a relatively long-
- 30 term insertion into a uterine cavity, and methods for manufacturing this type of intra-uterine systems. The IUS according to the invention comprises a frame and a reservoir connected to the frame, wherein the frame forms a continuous, closed and flexible system of polygonal, preferably triangular or pentagonal, shape and wherein at least one end of the reservoir is connected to the inner surface of the frame and the reservoir comprises at least

one therapeutically active substance. The reservoir connected to the frame gives the sufficient stiffness to the system, especially during the insertion step.

The frame comprises a thermoplastic polyurethane elastomer which is the reaction product
5 of

a) one or more aliphatic and/or cycloaliphatic diisocyanate with an isocyanate content of 32 to 75 weight-%,

10 b) at least one polyol component having a number-average molecular weight M_n of from 501 to 10.000 g/mol and on average from 1.8 to not more than 3.0 Zerewitinoff-active hydrogen atoms,

15 c) at least one low molecular weight polyfunctional alcohol component having a number-average molecular weight M_n of from 60 to 500 g/mol and on average from at least 1.8 to not more than 3.0 Zerewitinoff-active hydrogen atoms as chain extender,

d) optionally monofunctional alcohols as chain terminators,

in the presence of

20 e) one or more catalysts,

with the addition of

f) from 0 to 35 wt.-%, based on the weight of the thermoplastic polyurethane made of components a) to d), of inorganic fillers,

g) optionally, further additives and/or auxiliary substances

25 in which the ratio of the isocyanate groups of a) to isocyanate-reactive groups of b), c) and optionally d) is from 0.9:1 to 1.1:1.

The most preferable aliphatic and/or cycloaliphatic diisocyanate a) is 1,6-hexamethylene diisocyanate or mixtures of 1,6-hexamethylene diisocyanate with other aliphatic and/or
30 cycloaliphatic diisocyanates.

The most preferable polyol component b) is a polycarbonate polyol or a mixture of a polycarbonate polyol with a polyether and/or polyester polyol.

5 A preferable chain extender c) is a mixture of a straight chain oligomer, prepared from 1,6-hexanediol and ϵ -caprolactone, and hydroquinone bis(2-hydroxyethyl)-ether. Another preferable chain extender c) is selected from long chain aliphatic diols with more than 10 carbon atoms, such as 1,10-decanediol or 1,12-dodecanediol.

10 Another object of the present invention is to provide an intrauterine system, which is easy to insert and remove without causing any pain, is easy and comfortable to use and has a shape and size fitting to the size of the endometrial cavity thus minimizing or eliminating the possibility of expulsion and avoiding side effects, for example such as caused by the irritation of the endometrium.

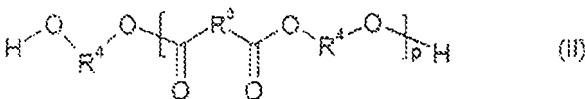
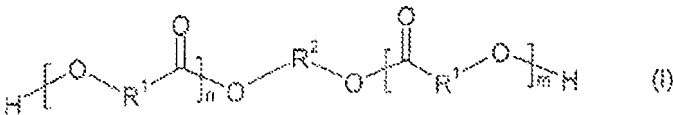
15

A further object of the invention is an intra-uterine system, which has a safe and optimized design to avoid the perforations or penetrations of the uterine wall.

Still another object of the invention is a convenient and reliable method for delivering
20 therapeutically active substances to a female mammal. The method involves the steps of preparing an intrauterine system having a continuous, closed and flexible frame of polygonal shape and a reservoir connected to the frame, wherein the frame comprises a thermoplastic polyurethane elastomer and the reservoir comprises at least one core comprising a polymer composition and a therapeutically active substance mixed therein, positioning
25 and maintaining the intrauterine system in the uterus of the female mammal to be treated, and maintaining it there for a prolonged period of time, or at least for a time sufficient to deliver an effective amount of the substance to the female mammal.

A further object of the invention is a light-stable, thermoplastic polyurethane elastomer for
30 intra-uterine systems with improved blooming behaviour and very good hydrolytic stability comprising the reaction product of a polycarbonate polyol or a mixture of a polycarbonate polyol with a polyether polyol and/or a polyester polyol, 1,6-hexamethylenediisocyanate and optionally additional (cyclo)aliphatic diisocyanates and at least one difunctional chain extender c1) with a number average molecular weight M_n of from 60 to 286 and optionally
35 at least one chain extender c2) with a number average molecular weight M_n between 104

and 500 g/mol, which is different from the chain extender c1), corresponding to formula (I) or formula (II).



5 in which

R^1 represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 12 C atoms or a substituted or unsubstituted alkarylene radical with from 6 to 24 C atoms,

10 R^2, R^4 each represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 12 C atoms or an alkoxyalkylene radical with from 1 to 12 C atoms or a substituted or unsubstituted alkarylene radical with from 6 to 24 C atoms or a substituted or unsubstituted alkoxyarylene radical with from 6 to 24 C atoms,

15 R^3 represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 8 C atoms or a substituted or unsubstituted alkarylene radical with from 6 to 20 C atoms or a substituted or unsubstituted arylylene radical with from 6 to 20 C atoms or a substituted or unsubstituted aralkylene radical with from 20 6 to 20 C atoms,

n, m each represent 0 to 10, where $n + m \geq 1$, and

p represents 1 to 10.

25

Detailed description of the invention

The advantages of the invention are obtained by the intrauterine system as described above. The system comprises a frame and a reservoir connected to the frame, wherein the frame forms a continuous, closed and flexible system of polygonal shape and wherein at least one end of the reservoir is connected to the inner surface of the frame and the reservoir comprises at least one therapeutically active substance. The reservoir gives the sufficient stiffness to the intrauterine system during the insertion procedure and during the use. The frame is preferably triangular or pentagonal and comprises a thermoplastic polyurethane elastomer. The intrauterine system has an uncomplicated design and can be prepared by an economically attractive manufacturing process.

According to an embodiment, the invention provides an improved intrauterine system which is easy to insert and remove and is safe and comfortable to wear. The shape and size of the system are designed to fit to the size of the endometrial cavity and to avoid irritation of the endometrium, which usually would lead to various side effects and to discontinuation of the system.

According to another embodiment of the invention, the system has an optimized design and smooth shape to avoid the perforations or penetrations of the uterine wall.

The frame of the delivery system comprises a thermoplastic polyurethane elastomer obtainable from a polycarbonate polyol or a mixture of a polycarbonate polyol and a polyether and/or polyester polyol, 1,6-hexamethylene diisocyanate and optionally additional (cyclo)aliphatic diisocyanates and at least one difunctional chain extender with a number average molecular weight M_n of 60 to 286 and optionally at least one chain extender with a number average molecular weight M_n between 104 and 500 g/mol, which is different from the chain extender c1), corresponding to formula (I) or formula (II). The chain extender can preferably be a mixture of a straight chain oligomer, prepared from 1,6-hexanediol and ϵ -caprolactone, and hydroquinone bis(2-hydroxyethyl)-ether. The chain extender can preferably be also a long chain aliphatic diol, such as 1,10-decanediol or 1,12-dodecanediol. The frame is flexible and elastic but has still a relatively high degree of stiffness. The cross section thickness is sufficiently high to provide wanted resilience in use. However, the stiffness and the thickness are not so high as to prevent the frame from being bent through a substantial angle in use. Furthermore, the material has relatively high elasticity and cha-

racteristics which permit the frame to be deformed and then again to return to its original configuration upon release of the deforming force.

Flexible refers here to the ability of the frame to bend easily and to withstand stress and strain without being damaged or broken. Stress is the force applied per unit area of a cross-section that causes deformation. Strain is the elongation or increase in the length relative to its original length. For example, the frame of the present invention can be deformed or flexed easily, such as by applying pressure from opposite external sides of the frame. Upon relieving of the pressure the frame will return to its original shape. Flexibility is particularly important and useful for enhancing user comfort while inserting, using or removing the intrauterine system.

The frame has a shape and size designed and adapted for placing in the endometrial cavity. The frame has a continuous, curved shape, which differs from a full circle by being essentially polygonal, preferably pentagonal or triangular. The corners of polygonal frames are preferably slightly rounded. The frame may be coated by a polymer layer, a film or a membrane, said frame and polymer layer comprising the same or different polymer composition.

The cross section of the frame can have almost any smooth shape, and can be for example circular, semi-circular, rectangular, oval, flat, elliptical, star-shaped, angular, polygonal and the like. The cross section may also vary along the length of the frame by having localised thinning, for example at the corners of polygonal, such as triangular or pentagonal, frames to adjust or further reduce the stiffness of the frame. The optimal shape and cross-section of the frame will render the system fundus seeking. The term fundus seeking means that instead of causing the expulsion of the system or changing the position of the system, the forces caused by the uterus or uterine contractions will at most only slightly push the system upwards, the main tension being balanced by the movement or vibration of the flexible frame.

The frame may further comprise a supporting means, for example in a form of a core, fibre or wire, to reinforce the frame and/or to give additional flexibility to the frame. The supporting means can be made of any material which is inert and biologically compatible as long as it possesses sufficient strength and elasticity and remains unchanged for a sufficient period of time in the conditions prevailing in the uterus. Suitable stable biomedical

materials for human use are well known in the art and include but are not limited to inert biocompatible metals, polymer composites, reinforced rubbers, flexible thermoplastic elastomers, such as ethyl vinyl acetate (EVA), thermoplastic polymers, such as styrene copolymers, for example styrene-isobutylene-styrene copolymer (SIBS) and styrene-butadiene-styrene copolymer (SBS), polyurethanes, thermoplastic urethane elastomers, thermoplastic polyurethane silicone elastomers, thermoplastic polyolefins, polyamides, polytetrafluoroethylene and polyethylenes. Biodegradable polymers can be used for contemporary supporting means.

10 The frame may also comprise means for attaching it into an inserter, for example a projection, a knob, a notch or an indentation.

The reservoir comprises at least one core comprising a polymer composition. Said one or each core may be encased by one or more polymer layers, either a membrane or a film. The
15 length of the reservoir is preferably larger than the diameter or the width or height. The ends of the reservoir can be open or can be sealed by using for example an adhesive or the polymer composition of the membrane.

According to one embodiment of the invention the reservoir comprises one core encased
20 by a polymer layer, either a membrane or a film, the core and the polymer layer essentially comprising the same or different polymer composition.

According to another embodiment of the invention the reservoir comprises two or more cores, each encased by a polymer layer, either a membrane or a film, said cores and polymer layers preferably comprising the same or different polymer composition.
25

According to still another embodiment of the invention, at least one of the cores of the reservoir comprises one or more therapeutically active agents to be delivered in the uterus.

30 The reservoir may have various sizes and shapes. Preferably the reservoir is a rod-like elongated element having for example circular, round, oval, flat, elliptical, rectangular, angular, polygonal or star-shaped cross section, and the like. The flat reservoir has a rectangular or essentially elliptical cross section. The corners or edges of the reservoir with rectangular, angular, polygonal or star-shaped cross section are preferably slightly rounded
35 to avoid any sharp contact points which might irritate the uterus or reduce the wearing

comfort. By choosing the flat shape the outer diameter of the reservoir and thus the dimensions of the inserter tube and/or the intrauterine system itself can be reduced. Reservoirs with unsymmetrical cross section, for example flat and rectangular reservoirs, can lie on the plane of the frame or perpendicular to that plane.

5

According to the embodiment in which the reservoir comprises two or more cores, said cores may be positioned next to each other, side-by-side, one on the other or within each other. The length and the diameter of the cores may be the same or different. The cores can be separated from each other by a separation membrane or by an inert placebo core. One or
10 more of the cores can also be a rod, a wire or a thread consisting of an inert biocompatible metal or of polymer, the purpose of which is to give additional rigidity and durability to the reservoir, and /or to serve to anchor or join the reservoir onto the frame. Any combination of structure is naturally possible and within the scope of the invention.

15 The polymer layer, a membrane or a film, may fully cover the frame, the supporting means or the core, or cover only a part of them, whereby the degree of extension can vary depending on a number of factors, for example such as the choice of materials. The thickness of the polymer layer depends for example on materials used as well as on the intended use of the intrauterine system. The membrane or film may consist of more than one layer in
20 which case each layer has a certain thickness, and the thickness of the layers may be the same or different.

The intrauterine system may comprise a thread attachment, i.e. one or more threads or strings which can be used to remove or locate the system, or to detect the presence of the
25 system if expulsion is to be suspected. Threads can be attached to the frame by several ways for example depending on whether the reservoir is connected to the top or to the bottom of the frame. When the reservoir is connected to the upper part of the frame, the threads are attached for example to the bottom of the frame, to the lower end of the reservoir or to both. Alternatively the threads can go through the reservoir to the upper part of
30 the frame. When the reservoir is connected to the lower part of the frame, the threads are attached for example to the bottom of the frame or the threads can go through the reservoir to its upper end. In case the reservoir comprises one or more cores in the form of a thread, these threads can also be used as strings to detect or remove the intrauterine system after use or when necessary.

35

The intrauterine system according to the invention, either the frame or the reservoir, or both, may further comprise at least one image enhancing means to facilitate the detection of the device without a physical intrusion into the area of the body wherein the device has been inserted. The means can be for example X-ray contrast agent, a ferromagnetic agent
5 or an agent for the ultrasound or fluoroscopic imaging of the system.

Said image enhancing means are preferably selected from the group consisting of
a) an inert metal coating on at least part of the body of the intrauterine system;
b) inert metal inserts, clips, rings or sleeves fixedly positioned on the body of the intra-
10 rine system;
c) metal or ferromagnetic powder or particles or suitable metal or alkali metal salts mixed during the compounding step in the raw materials of the frame, core matrix or membrane of the intrauterine system, and
d) a metallic cup, connector, adapter, clamp, sleeve, shaft or holder fixed at a suitable posi-
15 tion on the frame, which can also be used to anchor or join the reservoir onto the frame.

The metal is preferably selected from the group consisting of inert metals, such as silver, gold, titanium, tungsten, bismuth, platinum, tantalum and palladium. Preferred metals are silver, gold, titanium and platinum, which are known to be compatible (i.e. physically in-
20 ert) with the human body. However, copper may also be used.

Typically the thickness of the metal coating may vary from between about 0.1 nm and about 500 nm, preferably between about 1 nm and about 50 nm. However, even thicker coatings of about 0.1 mm are possible.
25

The metal clips, rings, sleeves or the like may be unembedded or at least partly embedded in the body of an IUS. Partial embedding of the metal parts smoothenes the surface of the IUS while not yet impairing the sonographic visibility compared to unembedded counter-
30 parts. In case of rings it is advantageous to use double rings to enhance echogenicity. In case of clips and sleeves, the broader the clip or sleeve, the better is the visibility.

If metal powder, particles or salts are mixed with the raw materials of the frame, core matrix or membrane of an IUS during the compounding step, the amount of metal powder is typically from about 0.1 to about 25% by weight, preferably from about 1 to about 10% by
35 weight of the raw materials.

The intrauterine system according to the invention has been designed for a relatively long-term insertion into a uterine cavity. However, a long-term insertion may vary greatly, for example from a couple of weeks to several years, the time being typically from one to ten
5 years, preferably from 1 to 5 years.

According to the invention the frame of the intrauterine device comprises thermoplastic polyurethane elastomers which can be prepared using known methods from the above defined reactants comprising polyol, diisocyanate, chain extenders, and optionally monofunc-
10 tional chain terminators, catalyst(s), conventional auxiliary substances and additives. Specifically, such thermoplastic polyurethanes have excellent resistance to hydrolysis, light, oxidative degradation, heat and the like. They also have excellent mechanical properties with respect to flexibility, low temperature properties and elastic recovery.

The polyol includes preferably for example polyether polyols, polyester polyols and polycarbonate polyols. As the polyol component b) there are used those having on average
15 from at least 1.8 to not more than 3.0 Zerewitinoff-active hydrogen atoms and a number-average molecular weight M_n of from 501 to 10000. The polyols often contain small amounts of non-linear compounds resulting from their preparation. The term "substantially linear polyols" is therefore often used. The polyol component preferably consists of 100 to
20 50 mol-%, preferably 100 to 65 mol-% and more preferably 100 to 70 mol-% of at least one polycarbonate polyol with a number average molecular weight of from 501 to 3000 g/mol, preferably of from 1000 to 2500 g/mol and 0 to 50 mol% of a polyether and/or polyester polyol with a number average molecular weight of from 501 to 10000 g/mol, preferably 0 to 35 mol% of a polyether and/or polyester polyol with a number average molecular weight of from 501 to 6000 g/mol and more preferably 0 to 30 mol% of a polyether
25 and/or polyester polyol with a number average molecular weight of from 700 to 4000 g/mol.

Polycarbonate polyol may be, for example, a polycarbonate polyol obtainable by ring-opening polymerization of an alkylene carbonate, by transesterification of a diol compound
30 with a chloroformate, or by a reaction of a polyol with phosgene or a dialkyl carbonate or a diaryl carbonate. Dialkylcarbonate may be a C1-C4 alkylcarbonate such as, for example, dimethylcarbonate and diethylcarbonate. Suitable diols or diol mixtures comprise the polyhydric alcohols mentioned per se above in relation to the polyester polyols and having an

OH functionality of 2 or more, for example such as 2-methylpropanediol, dipropylene glycol, 1,4-butanediol, 1,6-hexanediol, 3-methyl-1,5-pentanediol, neopentyl glycol, 1,5-octanediol, 1,4-bis-(hydroxymethyl)cyclohexane, and the like. Preferably the diols are 1,4-butanediol and 1,6-hexanediol and mixtures thereof.

- 5 Such polycarbonate polyols preferably have number average molecular weights of from 501 to 3000 g/mol, particularly preferably from 1000 to 2500 g/mol.

Polyether polyols may be homopolymers or copolymers of alkylene oxides including C2-C5-alkylene oxides such as, for example, ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide, tetrahydrofuran, and 3-methyltetrahydrofuran; homopolymers or copolymers of the above
10 alkylene oxides obtained by using, as an initiator, water, C2-C40-polyols, such as ethylene glycol, propylene glycol, 12-hydroxystearyl alcohol and hydrogenated dimerdiol; and adducts of the above alkylene oxides with bisphenol-A or hydrogenated bisphenol-A. These polyether polyols may be used alone or in combination of two or more. Specific examples are polyoxyethylene glycol, polyoxypropylene glycol, polyoxytetramethylene glycol, po-
15 lyoxyethylene polyoxytetramethylene glycol, polyoxypropylenepolyoxytetra methylene glycol, and polyoxyethylene polyoxypropylene polyoxytetramethylene glycol. The linear polyether diols have number-average molecular weights M_n of from 501 to 6000, preferably 700 to 4000. They can be used either individually or in the form of mixtures with one another.

- 20 Suitable polyester polyols can be prepared, for example, from dicarboxylic acids having 2 to 12 carbon atoms, preferably 4 to 6 carbon atoms, and polyhydric alcohols. There come into consideration as dicarboxylic acids, for example aliphatic dicarboxylic acids, such as succinic acid, glutaric acid, adipic acid, suberic acid, azelaic acid and sebacic acid, or aromatic dicarboxylic acids, such as phthalic acid, isophthalic acid and terephthalic acid. The
25 dicarboxylic acids can be used individually or in form of mixtures, for example in form of a succinic, glutaric and adipic acid mixture. Examples of polyhydric alcohols are glycols having from 2 to 12, preferably 2 to 6, carbon atoms, for example ethylene glycol, diethylene glycol, 1,4-butanediol, 1,5-pentanediol, 1,6-hexanediol, 1,8-octanediol, 1,10-decanediol, 1,12-dodecanediol, 2,2-dimethyl-1,3-propanediol, 1,3-propanediol or dipropy-
30 lene glycol. Depending on the desired properties, polyhydric alcohols can be used on their own or in the form of a mixture with one another. Also suitable are esters of carboxylic acids with the mentioned diols, such as 1,4-butanediol or 1,6 hexanediol, condensation products of ω -hydroxycarboxylic acids, such as ω -hydroxycapronic acid, or polymeriza-

tion products of lactones, for example ϵ -caprolactone or optionally substituted ω -caprolactones. There are preferably used as polyester diols ethandiol polyadipates, 1,4-butanediol polyadipates, ethanediol-1,4-butanediol polyadipates, 1,6-hexanediol polyadipates, 1,6-hexanediol-neopentyl glycol polyadipates, 1,6-hexanediol-1,4-butanediol polyadipates and polycaprocates. The polyester diols have number-average molecular weights Mn of from 501 to 10000, preferably 700 to 4000 and can be used individually or in the form of mixtures with one another.

Polyisocyanates used in the present invention may be, for example, aliphatic diisocyanates or a mixture of aliphatic diisocyanates, preferably mixtures of 1,6-hexamethylenediisocyanate.

Examples of suitable diisocyanates include aliphatic diisocyanates selected for example from the group consisting of trimethylene diisocyanate, 1,4-tetramethylene diisocyanate, 1,6-hexamethylene diisocyanate, 2,2,4- and/or 2,4,4- trimethylhexamethylene diisocyanate, decamethylene diisocyanate, ethylene diisocyanate, ethylidene diisocyanate, propylene-1,2-diisocyanate, cyclohexane-1,4-diisocyanate, 4,4'-dicyclohexylmethane diisocyanate and the isomeric cyclohexanedimethylene diisocyanates, isophorone diisocyanate, and mixtures thereof.

The use of 1,6-hexamethylene diisocyanate is preferred.

The chain extenders c) may be aliphatic, cycloaliphatic, or aromatic and are exemplified by diols, including polyester diols, polyether diols and polycarbonate diols, diamines and amino alcohols. The chain extender is preferably, for example, a diol such as 1,2-ethanediol, 1,3-propanediol, 1,4-butanediol, 1,6-hexanediol, 1,8-octanediol, 1,10-decanediol, 1,12-dodecanediol or hydroquinone bis-2-hydroxyethyl ether (HQEE). 1,8-octanediol, 1,10-decanediol, 1,12-dodecanediol and hydroquinone bis-2-hydroxyethyl ether (HQEE) are preferred. 1,12-dodecanediol and hydroquinone bis-2-hydroxyethyl ether (HQEE) are particularly preferred. In the present invention, mixtures of a straight chain oligomer, prepared from 1,6-hexanediol and ϵ -caprolactone, and hydroquinone bis-2-hydroxyethyl ether (HQEE) are also particularly preferred.

Monofunctional alcohols or amines can optionally be used as a chain terminator d).

Catalysts are preferably used in the polyurethane reaction mixtures. Any of the catalysts conventionally employed or known in the art and to the literature to catalyze the reaction of an isocyanate with a reactive hydrogen containing compound can be employed for this

purpose. Such catalysts particularly include organic and inorganic acid salts of, and organometallic derivatives of bismuth, tin, iron, antimony, cobalt, thorium, aluminum, zinc, nickel, cerium, molybdenum, vanadium, copper, manganese and zirconium, as well as phosphines and tertiary organic amines. Representative catalysts include for example sterically hindered bismuth catalysts, for example such as bismuth-neodecanoate, bismuth-octoate or bismuth carboxylate (BiCat), tin compounds such as stannous diacetate, stannous dioctoate, stannous dilaurate, or the dialkyltin salts of aliphatic carboxylic acids, e.g. dibutyltin diacetate, dibutyltin dilaurate, dibutyltin dioctoate, titanate esters, iron compounds, e.g. ferric acetylacetonate or the like. The amounts of the catalysts usually used are from 0.0001 to 0.5 part by weight per 100 parts by weight of polyhydroxy compound (b).

Besides catalysts, conventional auxiliaries may also be added to the structural components, including for example surface-active substances, flame retardants, nucleating agents, antioxidants, coatings, coloring materials, preservatives, lubricants, and mold-release agents, dyes, and pigments, and, if appropriate, stabilizers, e.g. with respect to hydrolysis, light, heat, or discoloration, inorganic and/or organic fillers, material, which can for example be used for identification or detection of the intrauterine system, such as metallic or magnetic particles or an X-ray contrast medium like barium sulphate, reinforcing agents, and plasticizers.

20

Examples of suitable UV light stabilizers which may be used include by way of non-limiting example Tinuvin® 144, Tinuvin® 234, Tinuvin® 328, Tinuvin® 765, Tinuvin® 770, all of which are commercially available. Among the commercially available antioxidants which are considered useful are UVINUL® A03 and IRGANOX® 1010, IRGANOX® 1035, IRGANOX® 1076, IRGANOX® 1098 and IRGANOX® 1222. A suitable commercially available anti-oxidant and metal deactivator is IRGANOX® MD 1024.

25

The polyurethane elastomer of the present invention can be prepared by reacting a polycarbonate diol with a diisocyanate compound and chain extenders in the presence of a catalyst and optionally fillers and optionally in the presence of an antioxidant and/or a curing agent and other additives, if the case requires. In addition a suitable lubricant or a mold release agent can be used. A known method selected from a one-shot method, a pre-polymer method, etc. can be employed.

30

According to a preferred embodiment, the thermoplastic polyurethane elastomer is made by reacting a polycarbonate diol, prepared from 1,6-hexanediol and dimethyl carbonate and having a number average molecular weight of from 501 to 3000 g/mol, preferably of from 501 to 2500 g/mol and more preferably of from 1000 to 2500, with 1,6-

5 hexamethylenediisocyanate, a mixture of a straight chain oligomer, prepared from 1,6-hexanediol and ϵ -caprolactone, and hydroquinone bis(2-hydroxyethyl)ether as chain extender. Another preferred thermoplastic polyurethane elastomer is made by reacting a polycarbonate diol, prepared from 1,6-hexanediol and dimethylcarbonate and having number average molecular weights of from 501 to 3000 g/mol, preferably of from 501 to 2500 and

10 more preferably of from 1000 to 2500 g/mol with 1,6-hexamethylenediisocyanate and 1,12-dodecanediol as chain extender.

One embodiment of the invention therefore is a light-stable, thermoplastic polyurethane elastomer comprising the reaction product of

15 a) one or more aliphatic and/or cycloaliphatic diisocyanate with an isocyanate content of 32 to 75 weight-%,

b) at least one polyol component having a number-average molecular weight M_n of from 501 to 10.000 g/mol and on average from 1.8 to not more than 3.0 Zerewitinoff-active

20 hydrogen atoms,

c) at least one low molecular weight polyfunctional alcohol component having a number-average molecular weight M_n of from 60 to 500 g/mol and on average from at least 1.8 to not more than 3.0 Zerewitinoff-active hydrogen atoms as chain extender,

25 d) optionally monofunctional alcohols as chain terminators,

in the presence of

e) one or more catalysts,

with the addition of

f) from 0 to 35 wt.-%, based on the weight of the thermoplastic polyurethane made of components a) to d), of inorganic fillers,

g) optionally, further additives and/or auxiliary substances

in which the ratio of the isocyanate groups of a) to isocyanate-reactive groups of b), c) and optionally d) is from 0.9:1 to 1.1:1.

In one embodiment, the thermoplastic polyurethane elastomer comprises the reaction product of

a) an isocyanate component comprising:

- 10 a1) from 50 to 100 mol-% of 1,6-hexamethylene diisocyanate and
- a2) from 0 to 50 mol-% of an aliphatic diisocyanate other than 1,6-hexamethylene diisocyanate or a mixture of aliphatic and/or cycloaliphate diisocyanates which does not include 1,6-hexamethylene diisocyanate,
- b) a polyol component comprising:
- 15 b1) from 50 to 100 mol-% of at least one polycarbonate diol with a number average molecular weight of from 501 to 3000 g/mol and,
- b2) from 0 to 50 mol-% of a polymeric diol other than a polycarbonate diol with a number average molecular weight of from 501 to 6000 g/mol,
- c) a chain extender component comprising: at least one difunctional chain extender
- 20 selected from the group comprising chain extenders having a number average molecular weight of from 90 to 286 g/mol and reaction products of these difunctional chain extenders with ϵ -caprolacton or difunctional carboxylic acids, said reaction products corresponding to the formula (I) or formula (II) as defined above,
- 25 d) optionally monofunctional alcohols as chain terminators,

in the presence of

e) one or more catalysts,

with the addition of

f) from 0.1 to 35 wt.-%, based on the weight of the thermoplastic polyurethane made of components a) to d), of inorganic fillers,

g) optionally, further additives and/or auxiliary substances

5 in which the ratio of the isocyanate groups of a) to isocyanate-reactive groups of b), c) and d) is from 0.9:1 to 1.1:1.

Preferably, the thermoplastic polyurethane elastomer comprises the reaction product of

- a1) from 65 to 100 mol-% of 1,6-hexamethylene diisocyanate and
- 10 a2) from 0 to 35 mol-% of an aliphatic diisocyanate other than 1,6-hexamethylene diisocyanate or a mixture of aliphatic and/or cycloaliphatic diisocyanates which does not include 1,6-hexamethylene diisocyanate,
- b) a polyol component comprising:
- b1) from 65 to 100 mol-% of at least one polycarbonate diol with a number average molecular weight of from 501 to 3000 g/mol and,
- 15 b2) from 0 to 35 mol-% of a polyether diol and/or a polyester diol with a number average molecular weight of from 501 to 4000 g/mol,
- c) a chain extender component comprising:
- c1) from 35 to 100 mol-% of at least one difunctional chain extender having a number average molecular weight of from 118 to 286 g/mol and
- 20 c2) from 0 to 65 mol-% of a chain extender with a number average molecular weight between 104 and 500 g/mol, which is different from the chain extender c1), corresponding to the formula (I) or formula (II) as defined above,
- d) optionally monofunctional alcohols as chain terminators,
- 25 in the presence of
- e) one or more catalysts,
- with the addition of

f) from 0.1 to 35 wt.-%, based on the weight of the thermoplastic polyurethane made of components a) to d), of inorganic fillers,

g) optionally, further additives and/or auxiliary substances

in which the ratio of the isocyanate groups of a) to isocyanate-reactive groups of

5 b), c) and d) is from 0.9:1 to 1.1:1.

In a still further preferred embodiment, the thermoplastic polyurethane elastomer comprises the reaction product of

10 a) an isocyanate component comprising:

a1) from 70 to 100 mol-% of 1,6-hexamethylene diisocyanate and

a2) from 0 to 30 mol-% of an aliphatic diisocyanate other than 1,6-hexamethylene diisocyanate or a mixture of aliphatic and/or cycloaliphatic diisocyanates which does not include 1,6-hexamethylene diisocyanate,

15 b) a polyol component comprising:

b1) from 70 to 100 mol-% of at least one polycarbonate diol with a number average molecular weight of from 1000 to 2500 g/mol and,

b2) from 0 to 30 mol-% of a polyether diol and/or a polyester diol with a number average molecular weight of from 600 to 4000 g/mol,

20 c) a chain extender component comprising:

c1) from 35 to 95 mol-% of at least one difunctional chain extender having a number average molecular weight of from 146 to 286 g/mol and

c2) from 5 to 65 mol-% of a chain extender with a number average molecular weight between 104 and 500 g/mol, which is different from the chain extender c1), corresponding to the formula (I) or formula (II) as defined above,

25

d) optionally monofunctional alcohols as chain terminators,

in the presence of

e) one or more catalysts,

with the addition of

- f) from 0.1 to 35 wt.-%, based on the weight of the thermoplastic polyurethane made of components a) to d), of inorganic fillers,
- g) optionally, further additives and/or auxiliary substances

5 in which the ratio of the isocyanate groups of a) to isocyanate-reactive groups of b), c) and d) is from 0.9:1 to 1.1:1.

Polymer compositions of the core, the membrane and the possible separation membrane or the inert placebo compartment, can be the same or different and may stand for one single
10 polymer or a polymer composition, or may be made up of polymers that are blended with each other. In principle any polymer, either biodegradable or non-biodegradable, can be used as long as it is biocompatible. Further, the intrauterine system should retain structural integrity during the length of intended period of use.

15 Suitable materials are naturally occurring or synthetic materials, preferably materials that are biologically compatible with body fluids, and uterine tissues, and essentially insoluble in body fluids with which the device will come in contact. The use of rapidly dissolving materials or materials highly soluble in natural body fluids is to be avoided since the system is aimed to remain in place for prolonged periods of time.

20 A preferred polymer composition comprises siloxane based elastomer, thermoplastic polyurethane, thermoplastic polyurethane elastomer, EVA, thermoplastic polyurethane silicone elastomer or a mixture of at least two of them.

25 The structural integrity of the material may be enhanced by the addition of a particulate material such as silica or diatomaceous earth. The elastomers can also be mixed with other additives to adjust elastomer's hydrophilic or hydrophobic properties while taking into account that all additives need to be biocompatible and harmless to the patient. The core or membrane may also comprise additional material to further adjust the release rate of one or
30 several therapeutic substances, for example complex forming agents such as cyclodextrin derivatives to adjust the initial burst of the substance to the accepted or desired level or a fatty acid ester, preferably one containing from 2 to 20 carbon atoms. Auxiliary sub-

stances, for example such as tensides, anti-foaming agents, stabilizers, solubilisers or absorption retarders, or a mixture of any two or more of such substances, can also be added in order to impart the desired physical properties to the body of the delivery system. Further, additives such as pigments, glossing agents, matting agents, colorants, mica or equal
5 can be added to the body of the delivery system or the membrane or to both in order to provide the delivery system with a desired visual appearance. In addition, the polymer matrix may comprise other material, which can for example be used for identification or detection of the intrauterine system, such as metallic or magnetic particles or an X-ray contrast medium like barium sulphate.

10 Any suitable design of the delivery system or any combination of structure is naturally possible and within the scope of the invention.

15 Insertion forces of intrauterine devices (IUDs) and systems (IUSs) have been found to depend on the material and dimensions of the device, design characteristics such as the contour of the leading edge, and on the inserter design, dimensions and material properties. The forces caused by the removal process of the device have been observed to depend on the dimensions, flexibility and design of the IUS. These forces can be translated into pain during insertion and removal as well as into wearing comfort during the use of the system.

20 Furthermore, the dimensions and material of the IUS are also believed to affect the wearing comfort of the IUS when it is placed in the uterus. In addition, a optimized size of an IUD relative to the uterine cavity is associated with decreased risk of complications, such as expulsion of the IUD or abnormal bleeding.

25 To test the properties of the intrauterine systems and to provide scientific basis for evaluating and developing optimal construction and design of these systems in order to achieve maximum wearing comfort and appropriate positioning of the system in the uterus, computer assisted virtual modelling was used and relevant functional laboratory test models were developed.

30 The model with typical female pelvic anatomy, including material features which give the tactile feed-back similar to that from in vivo situation, was designed and manufactured by moulding the inner parts by using appropriate polymers to give as realistic sensation as possible. Interchangeable cervix and uterus elements having different sizes and shapes, as
35 well as a variety of positions (anteversion, retroversion) were used to adjust and exchange

the anatomy and to allow simulation of the full range of female pelvic anatomy. Also the flexion, i.e. the hinge region between the uterine cervix and the uterine body, could be adjusted to allow comparison of insertion and removal forces representing the pain during these procedures, respectively.

5

With the test models typical anatomical features that impact the device's critical features in terms of insertion and removal forces as well as forces exerted from being placed in situ in the uterus could be simulated. Test models also made possible to allow modifications to simulate extreme anatomical situations, and to compare the properties and behaviour of these systems to the existing intrauterine devices and intrauterine systems. The models also enabled in-vitro set up for repeatable relative attribute testing with the possibility to include animal tissue for absolute testing.

10

The pressure caused by the intrauterine system on the uterus walls and the cervix was evaluated by using laboratory test model and computer assisted virtual modelling. Correct positioning and the tendency to expulsion can be deduced based on the relative forces the system exerts on the fundus, uterine walls and cervix.

15

Experiments done with laboratory test models confirmed that insertion forces did primarily depend on the dimensions, design characteristics and on material properties of the intrauterine system. The forces needed for the removal of the intrauterine system, representing the propensity of the system to expulsion, depend on the dimensions, flexibility and design of the IUS.

20

The intrauterine systems according to present invention have a body with blunt surfaces and gentle curves without any sharp features which would cause uterine injury. Therefore they especially fulfil the requirements for an ideal intrauterine system.

25

According to the invention, the intrauterine systems having a continuous, closed frame were found to exert relatively low pressures, suggesting that these are more comfortable than most existing intrauterine devices and systems. Intrauterine systems having for example more natural uterus shaped frame appear in the simulation tests to be fundus seeking as opposed to the systems having essentially round shaped frames. Especially polygonal such as triangular and pentagonal, as well as shield shaped and almond shaped frames, i.e. those frames which taper towards the cervix generally exert a greater proportion of overall force

30

35

on the fundus, thus having a very low or no tendency to expulsion. In addition, these frames have reduced projection into utero-tubal junctions and therefore do not irritate uterine walls at all.

- 5 Rounder shapes which have a tendency to extend or elongate downwards or in both directions and exert pressure on the cervix, have higher tendency to expulsion. The size of the intrauterine system is naturally an important factor. Polygonal frames having rounded corners, for example almond and shield, which were intentionally modelled too large for the uterus, have a propensity to elongate and apply pressure to both the fundus and the cervix.
- 10 Some fundus seeking frames, although they do not exert pressure on the cervix, may apply a high force on the upper uterus walls, especially if the upper part of the frame is very rigid or relatively large. This problem impairing compliance properties can be overcome by optimizing the size of the frame and selecting suitable material for the frame. A flatter cross section of the polygonal frame, as opposed to substantially round cross section, tend
- 15 to increase the device memory and the opening force and give also rise to lower pressures on the uterus suggesting that a design based on this shape could exhibit both fundus seeking and high compliance properties. Further, variable cross section of the frame, for example with localised thinning at the corners of a polygonal frame can be used to reduce stiffness.

20

Manufacturing methods

- The intrauterine systems in accordance with the invention can be prepared by methods well known in the art. A variety of thermoplastic processing techniques may be used including for example extrusion techniques, such as extrusion, co-extrusion, multi-layer extrusion, multi-lumen extrusion, and so on, and molding techniques, such as rotational molding and injection molding including co-injection or sequential injection molding technology, laminar injection molding, where multilayer structures are desired, compression or any other appropriate methods known in the art. The desired geometry of the intra-
- 25 uterine system can be achieved by using appropriately sized and shaped moulds or extrusion dies. The frame and the reservoir may be manufactured separately followed by their assembly, simultaneously or sequentially.

30

- Injection molding of one or more polymeric materials can be used to efficiently produce a
- 35 frame, a reservoir comprising a membrane and a core, optionally containing an active

agent, or a complete intrauterine system comprising a frame and a reservoir. The polymer composition may be injected into a mold cavity of desired shape sequentially with one or more injection nozzles or syringes, or simultaneously by using a co-injection nozzle having two axially symmetric openings. The mold may be capable of producing more than one
5 article in a given injection cycle by the use of multiple mold cavities. The molds and mold designs are well known in the art, and may be selected or adapted to produce the desired physical shape of the product.

Another preferred method of manufacture comprises extrusion. Selected polymer composition is extruded through a suitable die to form a rod-like or tube-like extrudate having desired diameter and shape of the cross section. The fibre is cut into pieces having an appropriate length required to form the frame, the reservoir or the supporting means for the frame, each having a desired size and shape. The pieces may then be assembled in any manner by using different methods suitable for this purpose, for example by placing the
10 piece or pieces in a mould which has a desired form to produce a rod-like reservoir having one or more cores, or a continuous closed frame described above. The ends of the extruded pieces can be appropriately joined together by using a coupling means, if needed.

The coupling means can be any method, mechanism, device or material known in the art for bonding materials or structures together. Exemplary coupling means include for example injection molding, welding techniques, such as the hot-gas welding technique well known in the art, solvent bonding, adhesive joining, use of a layer of uncured, cross linkable elastomer forming composition, heat fusing, heat bonding, pressure, and the like. When manufacturing the frame, the polymeric substance must be sufficiently pliable when dry to
15 allow the rods to be bent and formed into the final shape of the frame.

Tubular frame elements can also be joined into a closed system by using a plug or a stopper made of an inert, biocompatible material. Examples of suitable material are metals, such as gold, silver or silver alloys, tantalum, platinum, glass or ceramic material or any
20 suitable polymers. If desired, a biocompatible adhesive can be used for better sealing or better adhesion of the plug or stopper to the frame element.

The polymer layer, a membrane or a film, can be applied onto the frame, core or the set of cores according to known methods such as by using extrusion or injection moulding methods, coating, spraying or dipping. Discontinuous coating can be used to produce reser-
25

voirs with sealed ends. As an alternative, the prefabricated membrane tube can be used. The tube is first expanded mechanically for example with a suitable device or by using for example pressurized gas, such as air, or by swelling the tube in a suitable solvent, such as cyclohexane, diglyme, isopropanol, or in a mixture of solvents, where after the swollen
5 membrane tube is mounted onto the core. When the solvent evaporates, the membrane tightens on the core.

The reservoirs comprising several cores or the frame element consisting of more than one segment, can also be prepared for example by using a coextrusion method described in the
10 Finnish patent FI 97947. Polymer or polymer composition is processed to the desired shape and size by using known extrusion methods. The membrane layer may then be applied onto the prefabricated suitably sized cores by feeding each of the cores to the extruder followed either by another core or by an empty space filled with air, which during the extrusion process will be filled with the membrane material.

15 The support means can be of solid material or hollow and can be prepared in a similar way.

The reservoir can practically be at any point inside the frame, at least one end of the reservoir being connected to any point on the inner surface of the frame by using several alternative methods. To achieve a simple insertion, the reservoir is preferably attached to the
20 upper or lower part of the frame, or to both parts. The frame or the reservoir comprises retention or locking means to fix and retain the reservoir and to prevent it from sliding off.

25 The reservoir can be fixed on the frame by using different methods. The frame may for example comprise an elongated extension in the form of a metal or polymer shaft, core, rod or pin or the like at a suitable point on which the hollow tube-like reservoir is assembled, preferably by first enlarging the diameter of the reservoir tube to some degree, for example by using pressure or solvent swelling, and thereafter by simply sliding the reservoir onto
30 the extension or inserting the extension into the hollow reservoir. The extension is preferably flexible in order to facilitate the assembly of the reservoir on it. After the reservoir has been assembled, the free end of the elongated extension may be for example heat formed to create a physical retention feature to mechanically retain the reservoir and prevent it from sliding off. To keep the reservoir in place the extension may also comprise a suitably
35 shaped locking means or a stopper, over which the swollen reservoir is inserted.

The frame may also comprise a metal or polymer supporting means which is bent at the ends to form rod-like extensions on which the reservoir is assembled or molded. The ends of an open frame or frame halves can be inserted into the reservoir to join the reservoir and the frame together thus simultaneously forming the intrauterine system having a continuous closed frame. The ends of an open frame can also be bent to form extensions, on which the reservoir is assembled or molded. Further, the reservoir can be manufactured by coating the extension with a polymer layer, containing a therapeutically active substance, by using injection molding, dipping, spraying and like.

Other methods to attach the reservoir to the frame include for example known techniques of welding, use of an adhesive, or use of special metal or polymer inserts, clips, connectors, adapters, clothespin-type means or clamps or like. The intrauterine system can also be manufactured by using a metal or polymer cup, plug or sleeve which mechanically retains the reservoir, the threads and the frame or the ends of an open frame element. The cup, plug or sleeve could be rifled on the inner surface to reduce 'stiction' and to allow easier detachment. In this case threads preferably protrude through the base of the cup. These methods are especially suitable to be used with solid reservoirs, i.e. the reservoirs not having a hollow, tube-like structure. A complete intrauterine system can further be manufactured by using for example injection molding techniques.

The frame according to the invention can principally be manufactured in any size as required. For optimal performance and wearing comfort the exact size depends on the mammal and particular application, and the size should be such that the system would not have a tendency to move or rotate inside the average sized uterine cavity. For human female an outer diameter of the frame is typically from 18 to 42 mm, preferably from 20 to 38 mm or from 22 to 36 mm. The cross sectional diameter is typically from 0.5 to 10 mm, preferably from 1 to 6 mm and more preferably from about 1.5 to 4 mm.

The dimensions of the reservoir depend on the application in which the intrauterine system is to be used. The dimensions of a drug containing delivery system depend on the expected release rate of the therapeutically active substance and the expected life-time of the intrauterine system. Typically the outer diameter of the reservoir, or the height and the width in case of a flat or a rectangular reservoir, may vary from 0.5 to 5 mm, preferably from 1 to 3.5 mm. If the reservoir is manufactured by coating methods, the wall thickness can be

from 0.01 to about 5 mm, preferably from 0.2 to 3.5 mm. The length of the reservoir may vary from 0.5 mm up to the internal diameter of the frame, preferably from 15 to 36 mm.

5 The thickness of the polymer layer, the membrane or the film, encasing the core is such that it can be manufactured within acceptable tolerances by methods known in the art and conveniently lies within the range of from 0.01 to 1.0 mm, preferably from 0.1 to 0.6 mm. The thickness of a polymer layer separating the cores can be about from 0.01 to 5 mm.

10 The intrauterine delivery systems in accordance with the invention can be manufactured aseptically or can be sterilized by using known methods, for example by using physical, chemical or technical sterilization.

The frame is preferably manufactured by injection molding using known methods and tools having suitable shape and size. The reservoir according to the present invention can
15 be easily fabricated in accordance with standard techniques. Once the polymer composition of core or cores has been selected, the desired shape of the reservoir is achieved for example by molding, casting extrusion, or by other appropriate processes. When the core material comprises polymers such as silicone elastomers, an additional curing step may be necessary. The membrane or film layer is then applied to the thus shaped core by using an
20 appropriate method discussed above, e.g., by swelling a prefabricated polymer tube in a suitable solvent or by using mechanical stretching, placing it over the core and allowing the polymer to dry in place, or by dipping, wrapping, spraying, laminating or according to other known techniques.

25 A therapeutically active substance in a finely ground or even micronized form will be mixed in the polymer material of the core prior to processing to achieve a substantially uniform dispersion. A person skilled in the art is readily able to choose the geometry of the device and the polymer composition so that the desired daily release of the at least one pharmacologically active agent is achieved, and to determine the amount of the therapeuti-
30 cally active agent needed for each specific application and for the desired time of duration. Here the term "geometry" of the device primarily and specifically encompasses the overall dimensions and shape of the reservoir, i.e. the cross-sectional diameter, or the height and the width, as well as the length.

A variety of different therapeutically active or prophylactic substances can be used in conjunction with the invention. By "therapeutically active substance" is meant any substance or a salt, an ester or a prodrug thereof which by administration in the uterus is capable of defending against, or treating, a disease state in the human or animal body. By "prophylactic substance" is meant any substance (or its salt or prodrug) effective in defending against a disease state in the human or animal body, preferably the human body. The active substance(s) may be hydrophilic or lipophilic material(s).

Suitable therapeutically active or prophylactic substances for use in the present invention include, but are not limited to, the following: hormones, steroids, contraceptive drugs, drugs for hormone replacement therapy, selective androgen receptor modulators (SARM), drugs for the treatment of premenstrual syndrome, drugs for the treatment of endometriosis, drugs for the treatment of uterine fibroids (uterine leiomyomata and leiomyosarcoma), drugs for cervical ripening / induction of labour, selective estrogen receptor modulators (SERMs), selective progesterin receptor modulators (SPRM), antimalarial substances, osteoporosis drugs, antiprogesterins, aromatase inhibitors, bone active substances, anti-urinary incontinence substances, serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), drugs for genitourinary disorders, anti-emetic drugs, 5HT3 antagonists, anti-angiogenesis factors, growth factors, enzymes, anesthetics, analgesics, anticoagulants and thrombolytic substances, anti-inflammatory substances, antimicrobials, anti-protozoal substances, antiviral substances, , neuroleptic and antipsychotic drugs, opiate antagonists and agonists, anti-fibroid substances, antihypertensives, angiotensin inhibitors, anti-protozoal substances, anti-addiction drugs, anti-angiogenesis factors, anti-bacterial substances, anticancer chemotherapeutic substances, antifungals, antioxidants, diuretics, drugs for the central nervous system, fibrinolytic substances, free radical scavengers, gene therapy substances, growth factors, neurotrophic factors, peptides, photodynamic therapy substances, proteins, symphatomimetic substances, thrombin inhibitors, thrombolytic substances, and a combination of at least two thereof.

Therapeutically active substances especially suitable for use in the present invention include gestagens selected from the group of levonorgestrel, norgestimat, norelgestromin, norethisteron, dydrogesteron, drospirenon, 3-beta-hydroxydesogestrel, 3-ketodesogestrel (= etonogestrel), 17-deacetylnorgestimat, 19-norprogesteron, acetoxypregnenolon, allylestrenol, amgeston, chlormadinon, cyproteron, demegeston, desogestrel, dienogest, dihydrogesteron, dimethisteron, ethisteron, ethynodioldiacetat, flurogesteronacetat, gastrinon, gestoden, gestrinon, hydroxymethylprogesteron, hydroxyprogesteron, lynestrenol (= ly-

- noestrenol), mecirogeston, medroxyprogesteron, megestrol, melengestrol, nomegestrol, norethindron (= norethisteron), norethynodrel, norgestrel (including d-norgestrel und dl-norgestrel), norgestricnon, normethisteron, progesteron, quingestanol, (17alpha)-17-hydroxy-11-methylen-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-on, tibolon, trimegeston, algeston
- 5 acetophenid, nestoron, promegeston, 17-hydroxyprogesteronester, 19-nor-17hydroxyprogesteron, 17alpha-ethinyl-testosteron, 17alpha-ethinyl-19-nor-testosteron, d-17beta-acetoxy-13beta-ethyl-17alpha-ethinyl-gon-4-en-3-onoxim, tanaproget, or estrogenes selected from the group ethinylestradiol, mestranol, quinestranol, estradiol, estron, estran, estriol, estetrol, conjugated equine estrogenes.
- 10 The amount of the therapeutically active substance incorporated in the reservoir of the delivery system varies depending on the particular therapeutically active substance, the desired therapeutic effect and the time for which the system is expected to provide therapy. Reservoirs with varying sizes and shapes can be formulated for administering dosages for different therapeutical areas. The upper limit on the amount of therapeutically active sub-
- 15 stance depends on the size of the reservoir. The lower limit depends on the activity of the therapeutically active substance and on the expected release time. A person skilled in the art is readily able to determine the amount of the therapeutically active substance needed for each specific application of the delivery system. Preferably, the amount of therapeutically active substance varies between almost zero to 70 wt-%, when it is mixed into the
- 20 polymer composition, the preferred amount being between 20 - 60 wt-%. Other possible ranges of the amount of the therapeutically active substance are 0.5-70 wt-%, 5-65 wt-%, 10-50 wt-%, 25-70 wt-%, 50-60 wt-% and 40-50 wt-%.
- Based on the above, a further object of the invention is a method for manufacturing an
- 25 intrauterine system having a closed continuous frame and a reservoir connected to the frame, said method comprising of injection molding, extruding or compressing the frame and the reservoir by using a sequential process comprising the steps of preparing the frame, preparing the first composition comprising a therapeutically active agent and a polymer composition to provide a core, preparing the second composition comprising a polymer composition to provide a membrane encasing the core, combining the core and the
- 30 polymer composition to provide a membrane encasing the core, combining the core and the membrane to produce a reservoir, and connecting together the reservoir and the frame.

Mechanical testing of frames

The mechanical properties of the intrauterine systems, and especially of the frame, must ensure optimal uterine compatibility and user acceptability. If the mechanical strength is too low, the system could either be expelled from the uterus or be prone to rupture. If the mechanical strength is too high, the inflexibility of the device could cause irritation or ulceration of the uterine tissue. Therefore the mechanical characteristics, flexibility and memory of the frames were assessed by using standard methods of compressing described in the literature. Flexibility is tested for characterising the property of a frame to resist low and moderate short term deformation. Memory is measured for characterising the ability of a frame to recover its shape after acute compaction.

The invention is further illustrated by the following examples.

The following abbreviations are used:

15

DE C2201: Desmophen[®] C 2201; Polycarbonate diol based on 1,6-hexanediol with a number average molecular weight Mn of 2000 g/mol; product of Bayer MaterialScience AG

HDI: 1,6 Hexamethylen diisocyanate

HQEE: 1,4-Di(2-hydroxyethyl)hydroquinone

20

DDO: 1,12-Dodecanediol

Cap-HDO: Chain extender based on 1,6-Hexanediol and ϵ -Caprolactone prepared as described in EP 1 854 818 A1, page 6, line 5.

Licowax[®] E: Mould release agent from Clariant GmbH

Irganox[®] 1010: Antioxidant from Ciba Speciality Chemicals Inc.

25

Irganox[®] MD 1024: Metal deactivator and primary (phenolic) antioxidant from Ciba Speciality Chemicals Inc.

K-KAT[®] 348: Bismut catalyst from King Industries Inc.

BaSO₄: Bariumsulfate

30

Description of the production of the thermoplastic polyurethanes (TPUs):

Example 1:

A mixture of 722,3 g DE C2201, 222,0 g HQEE, 174 g Cap-HDO, 4,5 g Irganox 1010 and 0,7 g K-Kat 348 was heated to 110 °C, while stirring with a blade agitator at a speed of

500 revolutions per minute (rpm). Following this, 376,4 g HDI was added. The mixture was then stirred until the maximum possible increase in viscosity was obtained, and the TPU was then poured off. The material was thermally post-treated for 30 minutes at 80 °C and then, after cooling to room temperature, granulated. This material was used as base material for example 3.

Example 2:

A mixture of 954,6 g DE C2201, 249,8 g DDO, 4,5 g Irganox 1010 and 1,0 g K-Kat 348 was heated to 125 °C, while stirring with a blade agitator at a speed of 500 revolutions per minute (rpm). Following this, 290,1 g HDI was added. The mixture was then stirred until the maximum possible increase in viscosity was obtained, and the TPU was then poured off. The material was thermally post-treated for 30 minutes at 80 °C and then, after cooling to room temperature, granulated.

Example 3:

385 g BaSO₄, 5,25 g Licowax E and 5,25 g Irganox MD 1024 were added to 1355 TPU granules prepared according example 1. The mixture was extruded on an extruder of type DSE 25/4Z, 360 Nm, having the following structure:

1. cold intake zone with conveyor elements
2. first heating zone (210 °C) with first kneading zone
3. second heating zone (225 °C) with conveyor elements and second kneading zone
4. third heating zone (225 °C) with kneading zone, conveyor elements and vacuum degassing
5. deflection head (220 °C) and die (220 °C), with a delivery rate of 4,8 kg/h and a speed of 30 – 40 rpm.

The extrudates were then processed to granules by means of an extrudate granulator and to injection-molded sheets by means of an injection-molding machine.

The mechanical properties of the thermoplastic polyurethane (TPU) materials of the examples 2 and 3 are presented in Table 1.

TABLE 1

TPU material	Example 2	Example 3
MVR (5 min/10 kg/200 °C) [ml/10 min]	13,5	50
Shore D	43	46
Elongation at break [%]	580	524
Tensile strength [N/mm ²]	34	27
Tensile 10% [N/mm ²]	5,4	6,4
Tensile 20% [N/mm ²]	7,5	8,7
Tensile 50% [N/mm ²]	10,2	11,2
Tensile 100% [N/mm ²]	12,6	12,6
Tensile 300% [N/mm ²]	18,8	17,1
Rebound [%]	51	40
Flexural E-modulus [N/mm ²]	88	100

5 Example 4:

Core preparation

98.8 parts by weight of poly(dimethylsiloxane-co-vinylmethylsiloxane) and 1.2 parts by weight of dichlorobenzoylperoxide-polydimethylsiloxane paste (50 % of dichlorobenzoylperoxide) are mixed with a 2-roll mill. The mixture is extruded to form a rod with an outer diameter of 1,8 mm and cured by heat at + 150 °C for 15 minutes, during which crosslinking takes place. The crosslinked core is cut into 23 mm length.

Membrane preparation

100 parts by weight of silica-filled poly(trifluoropropylmethylsiloxane-co-vinylmethylsiloxane), in which the content of trifluoropropyl-methylsiloxane units was 99 mol-%; i.e. degree of trifluoropropyl substitution is 49.5 %, and 1.2 parts by weight of dichlorobenzoylperoxide-polydimethylsiloxane paste (50 % of dichlorobenzoylperoxide) are mixed with a 2-roll mill. The mixture is extruded into a tube-like form with a wall thickness of 0.22 mm and cured by heat.

Preparation of the reservoir

The membrane tube of 25 mm is swelled with cyclohexane and pulled over the core. Cyclohexane is allowed to evaporate. The ends of the reservoir are closed with a silicone adhesive.

Example 5:

Core preparation

The core having the length of 18 mm is prepared according to Example 4

5 Membrane preparation

99 parts of silica-filled poly(dimethylsiloxane-co-vinylmethylsiloxane), 10 ppm Pt-catalyst (of the reactant) and 0.03 parts of inhibitor (ethynyl cyclohexanol) and approximately 0.6 parts of poly(hydrogenmethylsiloxane-co-dimethylsiloxane) crosslinker are mixed in a 2-roll mill. The membrane material is extruded to a tube-like form with a wall thickness of

10 0.3 mm and cured by heat.

Example 6:

Core preparation

99.6 parts of commercial poly(dimethylsiloxane-co-vinylmethylsiloxane), 0.4 parts of
15 poly(hydrogenmethylsiloxane-co-dimethylsiloxane) crosslinker, 0.02 parts of ethynyl cyclohexanol inhibitor and 10 ppm of Pt-catalyst (of the reactant) in vinyl-methyl-siloxane are mixed in a kneating mill. The mixture is extruded to a tube-like form with a wall thickness of 0.7 mm and an outer diameter of 2.6 mm. The extrudate is cured by heat at +115 °C for 30 minutes, cooled and cut to the length of 30 mm.

20

Membrane preparation

9 parts of α,ω -divinylether terminated poly(ethylene oxide)-b-poly(dimethylsiloxane) multiblock copolymer (PEO-b-PDMS), 89 parts of silica-filled poly(dimethylsiloxane-co-vinylmethylsiloxane), 10 ppm Pt-catalyst (of the reactant), 0.03 parts inhibitor (ethynyl
25 cyclohexanol), and approximately 2 parts of poly(hydrogenmethylsiloxane-co-dimethylsiloxane) crosslinker are mixed in a two-roll mill. The mixture is extruded to a tube-like form with a wall thickness of 0.15 mm and cured by heat.

Preparation of the intrauterine system

30 The membrane tube having the length of 3.1 mm is swollen in isopropanol and pulled over the core. Isopropanol is allowed to evaporate. Thereafter the reservoir is swollen in isopropanol and pulled over the elongated extension of the frame comprising thermoplastic polyurethane elastomer prepared according to any one of examples 1 to 3. Isopropanol is again allowed to evaporate.

35

Example 7:

Core preparation

48.5 parts of PEO-b-PDMS, 49 parts of poly(dimethylsiloxane-covinylmethylsiloxane), 10 ppm Pt-catalyst (of the reactant), 0.02 parts inhibitor (ethynyl cyclohexanol), and approximately 2.4 parts of poly(hydrogenmethylsiloxane-co-dimethylsiloxane) crosslinker are mixed in a two-roll mill. The mixture is extruded to form a rod with an outer diameter of 2.1 mm and cured by heat at + 150 °C for 15 minutes, during which crosslinking takes place. The crosslinked core is cut into the length of 15 mm.

10 The second core is prepared according to Example 6. The crosslinked core having an outer diameter of 2.1 mm is cut into the length of 10 mm.

Preparation of the membrane and the reservoir

9 parts of PEO-b-PDMS, 89 parts of silica-filled poly(dimethylsiloxane-co-vinylmethylsiloxane), 10 ppm Pt-catalyst (of the reactant), 0.03 parts inhibitor (ethynyl cyclohexanol), and approximately 2 parts of poly(hydrogenmethylsiloxane-co-dimethylsiloxane) crosslinker are mixed in a two-roll mill. The membrane material is coating extruded on the above prepared two cores by successively inserting them through the inner nozzle. The formed wall thickness of the membrane is 0.2 mm.

20

Preparation of the intrauterine system

The thread is first looped around the triangular frame comprising thermoplastic polyurethane elastomer prepared according to any one of examples 1 to 3. The ends of the thread are then passed through the hole in the bottom of a silver cup. Next the reservoir is placed inside the frame at the bottom apex. The bottom apex of the frame with the reservoir is pushed into the silver cup and the threads pulled tight to ensure that three parts are located and a knot tied to secure the assembly. The threads are then trimmed to the appropriate length.

30 Example 8

Core preparation

48.5 parts of PEO-b-PDMS, 49 parts of poly(dimethylsiloxane-covinylmethylsiloxane), 10 ppm Pt-catalyst (of the reactant), 0.02 parts inhibitor (ethynyl cyclohexanol), and approximately 2.4 parts of poly(hydrogenmethylsiloxane-co-dimethylsiloxane) crosslinker are mixed in a two-roll mill. The mixture is extruded to form a flat, rectangular rod with

35

slightly rounded corners and cured by heat at + 150 °C for 15 minutes, during which crosslinking takes place. The outer diameters of the core are 0.9 mm (height) and 2.1 mm (width). The crosslinked core is cut into the length of 22 mm.

5 Preparation of the intrauterine system

To prepare the reservoir, the core is dip-coated by a PDMS membrane having a wall thickness of 0.22 mm. A pentagonal frame with rounded corners is prepared of thermoplastic polyurethane by injection molding. The reservoir is connected to the upper part of the frame by using a modified electrical connector. The top of the clip or connector loops over the frame and is tightened around the frame. The other end, the tab, is trapped behind the reservoir which is held in place by the jaws of the connector wound around the reservoir.

Example 9

Core preparation

15 54 parts of commercial poly(dimethylsiloxane-co-vinylmethylsiloxane), 45.5 parts by weight of levonorgestrel, 0.4 parts of poly(hydrogenmethylsiloxane-co-dimethylsiloxane) crosslinker, 0.02 parts of ethynyl cyclohexanol inhibitor and 10 ppm of Pt-catalyst (of the reaction species) in vinyl-methyl-siloxane were mixed in a kneating mill. The mixture was extruded and cured by heat at +115 °C for 30 minutes and cooled. The crosslinked core
20 having an outer diameter of 2.2 mm was cut into 20 mm length.

Membrane preparation

27 parts of α,ω -divinylether terminated poly(ethylene oxide)-b-poly(dimethylsiloxane) multiblock copolymer (PEO-b-PDMS), 71 parts of silica-filled poly(dimethylsiloxane-co-vinylmethylsiloxane), 10 ppm Pt-catalyst (of the reaction species), 0.03 parts inhibitor (ethynyl cyclohexanol), and approximately 2 parts of poly(hydrogenmethylsiloxane-co-dimethylsiloxane) crosslinker were mixed in a two-roll mill. The mixture was extruded to a tube-like form with a wall thickness of 0.22 mm and cured by heat.

30 Preparation of the delivery system

The membrane was swollen in isopropanol and pulled over the core. The reservoir so formed was attached into a metal clip fixed tightly at the lower part of the pentagonal frame comprising thermoplastic polyurethane elastomer.

Example 10

Preparation of the intrauterine system comprising the frame, the reservoir, a silver ring and the removal thread

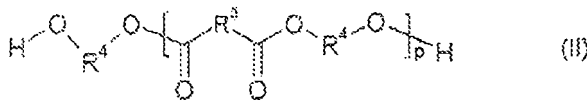
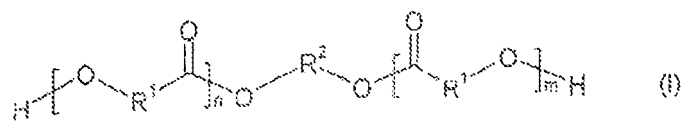
- 5 The frame is injection moulded. Molten thermoplastic is injected at high pressure into a mould, which is the inverse of the frame shape. The moulded frame is ejected from the tool and when it is cooled down the gate and spigot are removed and any flash is trimmed off. Next the silver ring and the prefabricated tube-like reservoir are assembled onto the central shaft of the frame. The free end of the central shaft is then heat formed to create a physical
- 10 retention feature to mechanically retain the reservoir and prevent it from sliding off. Next the thread is looped through the frame and secured with a knot. The threads are then trimmed to the appropriate length.

- 15 It will be appreciated that the methods of the present invention can be incorporated in the form of a variety of embodiments, only a few of which are disclosed herein. It will be apparent for the specialist in the field that other embodiments exist and do not depart from the spirit of the invention. Thus, the described embodiments are illustrative and should not be construed as restrictive.

Claims

1. An intra-uterine system for a long-term insertion into a uterine cavity comprising a reservoir and a continuous, closed and flexible frame of polygonal shape, wherein at least one end of the reservoir is connected to the inner surface of the frame and the reservoir comprises at least one therapeutically active substance, characterized in that the frame comprises a thermoplastic polyurethane elastomer comprising the reaction product of
- a) one or more aliphatic and/or cycloaliphatic diisocyanate with an isocyanate content of 32 to 75 weight-%,
- b) at least one polyol component having a number-average molecular weight M_n of from 501 to 10.000 g/mol and on average from 1.8 to not more than 3.0 Zerewitinoff-active hydrogen atoms,
- c) at least one low molecular weight polyfunctional alcohol component having a number-average molecular weight M_n of from 60 to 500 g/mol and on average from at least 1.8 to not more than 3.0 Zerewitinoff-active hydrogen atoms as chain extender,
- d) optionally monofunctional alcohols as chain terminators,
- in the presence of
- e) one or more catalysts,
- with the addition of
- f) from 0 to 35 wt.-%, based on the weight of the thermoplastic polyurethane made of components a) to d), of inorganic fillers,
- g) optionally, further additives and/or auxiliary substances
- in which the ratio of the isocyanate groups of a) to isocyanate-reactive groups of b), c) and optionally d) is from 0.9:1 to 1.1:1.

2. An intra-uterine system according to claim 1 characterized in that the frame comprises a thermoplastic polyurethane elastomer comprising the reaction product of
 - a) an isocyanate component comprising:
 - 5 a1) from 50 to 100 mol-% of 1,6-hexamethylene diisocyanate and
 - a2) from 0 to 50 mol-% of an aliphatic diisocyanate other than 1,6-hexamethylene diisocyanate or a mixture of aliphatic and/or cycloaliphatic diisocyanates which does not include 1,6-hexamethylene diisocyanate,
 - b) a polyol component comprising:
 - 10 b1) from 50 to 100 mol-% of at least one polycarbonate diol with a number average molecular weight of from 501 to 3000 g/mol and,
 - b2) from 0 to 50 mol-% of a polymeric diol other than a polycarbonate diol with a number average molecular weight of from 501 to 6000 g/mol,
 - c) a chain extender component comprising: at least one difunctional chain extender
 - 15 selected from the group comprising chain extenders having a number average molecular weight of from 90 to 286 g/mol and reaction products of these difunctional chain extenders with ϵ -caprolacton or difunctional carboxylic acids, said reaction products corresponding to the formula (I) or formula (II)



20

in which

R^1 represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 12 C atoms or a substituted or unsubstituted alkarylene radical with from 6 to 24 C atoms,

5 R^2, R^4 each represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 12 C atoms or an alkoxyalkylene radical with from 1 to 12 C atoms or a substituted or unsubstituted alkarylene radical with from 6 to 24 C atoms or a substituted or unsubstituted alkoxyarylene radical with from 6 to 24 C atoms,

10 R^3 represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 8 C atoms or a substituted or unsubstituted alkylene radical with from 6 to 20 C atoms or a substituted or unsubstituted arylene radical with from 6 to 20 C atoms or a substituted or unsubstituted aralkylene radical with from 6 to 20 C atoms,

n, m each represent 0 to 10, where $n + m \geq 1$, and

p represents 1 to 10,

15 d) optionally monofunctional alcohols as chain terminators,

in the presence of

e) one or more catalysts,

with the addition of

20 f) from 0.1 to 35 wt.-%, based on the weight of the thermoplastic polyurethane made of components a) to d), of inorganic fillers,

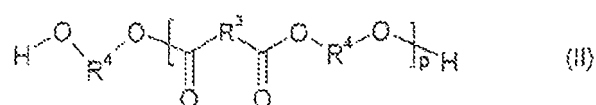
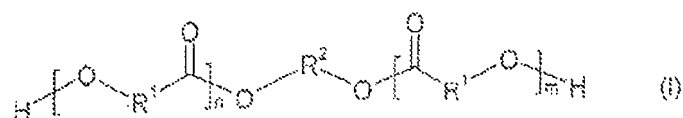
g) optionally, further additives and/or auxiliary substances

in which the ratio of the isocyanate groups of a) to isocyanate-reactive groups of b), c) and d) is from 0.9:1 to 1.1:1.

25 3. An intra-uterine system according to claim 1 or 2 characterized in that the frame comprises a thermoplastic polyurethane elastomer comprising the reaction product of

a) an isocyanate component comprising:

- a1) from 65 to 100 mol-% of 1,6-hexamethylene diisocyanate and
- a2) from 0 to 35 mol-% of an aliphatic diisocyanate other than 1,6-hexamethylene diisocyanate or a mixture of aliphatic and/or cycloaliphatic diisocyanates which does not include 1,6-hexamethylene diisocyanate,
- 5 b) a polyol component comprising:
- b1) from 65 to 100 mol-% of at least one polycarbonate diol with a number average molecular weight of from 501 to 3000 g/mol and,
- b2) from 0 to 35 mol-% of a polyether diol and/or a polyester diol with a number average molecular weight of from 501 to 4000 g/mol,
- 10 c) a chain extender component comprising:
- c1) from 35 to 100 mol-% of at least one difunctional chain extender having a number average molecular weight of from 118 to 286 g/mol and
- c2) from 0 to 65 mol-% of a chain extender with a number average molecular weight between 104 and 500 g/mol, which is different from the chain extender c1), corresponding to the formula (I) or formula (II)
- 15



in which

20 R^1 represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 12 C atoms or a substituted or unsubstituted alkarylene radical with from 6 to 24 C atoms,

R^2, R^4 each represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 12 C atoms or an alkoxyalkylene radical with from 1 to 12 C atoms or a substituted or unsubstituted alkarylene radical with from 6 to 24 C atoms or a substi-

tuted or unsubstituted alkoxyarylene radical with from 6 to 24 C atoms,

5 R^3 represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 8 C atoms or a substituted or unsubstituted alkoxyarylene radical with from 6 to 20 C atoms or a substituted or unsubstituted arylylene radical with from 6 to 20 C atoms or a substituted or unsubstituted aralkylene radical with from 6 to 20 C atoms,

10 n, m each represent 0 to 10, where $n + m \geq 1$, and
p represents 1 to 10,

d) optionally monofunctional alcohols as chain terminators,

in the presence of

e) one or more catalysts,

with the addition of

15 f) from 0.1 to 35 wt.-%, based on the weight of the thermoplastic polyurethane made of components a) to d), of inorganic fillers,

g) optionally, further additives and/or auxiliary substances

in which the ratio of the isocyanate groups of a) to isocyanate-reactive groups of b), c) and d) is from 0.9:1 to 1.1:1.

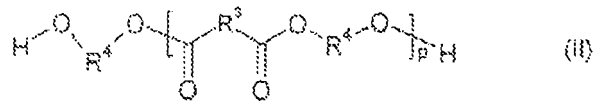
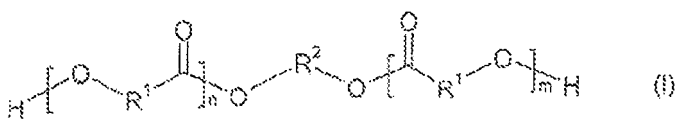
20

4. An intra-uterine system according to claim 1 and 3 characterized in that the frame comprises a thermoplastic polyurethane elastomer comprising the reaction product of

25 a) an isocyanate component comprising:

a1) from 70 to 100 mol-% of 1,6-hexamethylene diisocyanate and

- a2) from 0 to 30 mol-% of an aliphatic diisocyanate other than 1,6-hexamethylene diisocyanate or a mixture of aliphatic and/or cycloaliphatic diisocyanates which does not include 1,6-hexamethylene diisocyanate,
- b) a polyol component comprising:
 - 5 b1) from 70 to 100 mol-% of at least one polycarbonate diol with a number average molecular weight of from 1000 to 2500 g/mol and,
 - b2) from 0 to 30 mol-% of a polyether diol and/or a polyester diol with a number average molecular weight of from 600 to 4000 g/mol,
- c) a chain extender component comprising:
 - 10 c1) from 35 to 95 mol-% of at least one difunctional chain extender having a number average molecular weight of from 146 to 286 g/mol and
 - c2) from 5 to 65 mol-% of a chain extender with a number average molecular weight between 104 and 500 g/mol, which is different from the chain extender c1), corresponding to the formula (I) or formula (II)



15

in which

- R¹ represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 12 C atoms or a substituted or unsubstituted alkarylene radical with from 6 to 24 C atoms,
- 20 R², R⁴ each represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 12 C atoms or an alkoxyalkylene radical with from 1 to 12 C atoms or a substituted or unsubstituted alkarylene radical with from 6 to 24 C atoms or a substituted or unsubstituted alkoxyarylene radical with from 6 to
- 25 24 C atoms,

5 R^3 represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 8 C atoms or a substituted or unsubstituted alkarylene radical with from 6 to 20 C atoms or a substituted or unsubstituted arylene radical with from 6 to 20 C atoms or a substituted or unsubstituted aralkylene radical with from 6 to 20 C atoms,

n, m each represent 0 to 10, where $n + m \geq 1$, and

p represents 1 to 10,

10 d) optionally monofunctional alcohols as chain terminators,
in the presence of

e) one or more catalysts,

with the addition of

f) from 0.1 to 35 wt.-%, based on the weight of the thermoplastic polyurethane made of components a) to d), of inorganic fillers,

15 g) optionally, further additives and/or auxiliary substances

in which the ratio of the isocyanate groups of a) to isocyanate-reactive groups of b), c) and d) is from 0.9:1 to 1.1:1.

20 5. An intrauterine system according to any one of claims 1 to 4, characterized in that the polyole component b) is a polycarbonate diol that is prepared from 1,6-hexanediol and dimethyl carbonate.

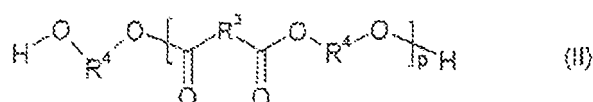
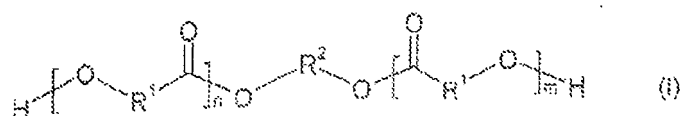
25 6. An intrauterine system according to any one of claims 2 to 5, characterized in that polycarbonate diol has a number average molecular weight of from 1000 to 2500 g/mol.

7. An intrauterine system according to any one of claims 1 to 4, characterized in that the diol component c) is a mixture of hydroquinone bis(2-hydroxyethyl)ether and a straight chain oligomer prepared from 1,6-hexanediol and ϵ -caprolactone.

8. An intrauterine system according to any one of claims 1 to 4, characterized in that the diol component c) is 1,12-dodecanediol.
- 5 9. An intrauterine system according to any one of claims 1-8, characterized in that the frame is essentially triangular or pentagonal.
- 10 10. An intra-uterine system according to any one of claims 1-9, characterized in that the cross section of the frame is circular, semi-circular, oval, flat, elliptical, rectangular, angular, polygonal or star-shaped.
11. An intra-uterine system according to any one of claims 1-10, characterized in that only one end of the reservoir is connected to the inner surface of the frame.
- 15 12. An intra-uterine system according to any of claims 1-11, characterized in that the cross section of the reservoir is circular, oval, flat, elliptical, rectangular, angular, polygonal or star-shaped.
- 20 13. An intra-uterine system according to any of claims 1-12, characterized in that the reservoir comprises at least one core.
- 25 14. An intra-uterine system according to any of claims 1-13, characterized in that at least one of the cores of the reservoir is encased by a polymer layer.
- 30 15. An intra-uterine system according to claim 14, characterized in that the polymer composition of said at least one core and the polymer layer encasing the core are the same or different.
16. An intra-uterine system according to any of claims 1-15, characterized in that the frame comprises a supporting means consisting of a polymer composition or a bio-compatible metal.
- 35 17. An intrauterine system according to any of claims 1-16, characterized in that it comprises threads for removal, location or detection of the system.

18. An intrauterine system according to any of claims 1-17, characterized in that said system comprises at least one image enhancing means for improving the detection and/or location of the of the system.
- 5 19. An intrauterine system according to any of claims 1-18, characterized in that the frame or the reservoir comprises retention or locking means to retain the reservoir and to prevent it from sliding off.
- 10 20. A method for manufacturing an intrauterine system according to one of the preceding claims having a closed continuous and flexible frame of polygonal shape and a reservoir comprising at least one therapeutically active substance, which reservoir is connected to the inner surface of the frame, wherein the frame comprises a thermoplastic polyurethane elastomer, said method comprising injection molding, extruding or compressing the frame and the reservoir by using a sequential process comprising the steps of preparing the frame, preparing the first composition comprising a therapeutically active substance and a polymer composition to provide a core, preparing the second composition comprising a polymer composition to provide a membrane encasing the core, combining the core and the membrane to produce a reservoir, and connecting together the reservoir and the frame.
- 15 21. A method for delivering a therapeutically active substance to a female mammal, said method comprising the steps of preparing an intrauterine system according to one of claims 1 – 19, comprising a continuous, closed and flexible frame of polygonal shape and a reservoir connected to the inner surface of the frame, wherein the frame comprises a thermoplastic polyurethane elastomer and the reservoir comprises at least one core comprising a polymer composition and a therapeutically active substance mixed therein, positioning and maintaining the intrauterine system in the uterus of the female mammal for a period of time sufficient to deliver an effective amount of the therapeutically active substance to the female mammal.
- 20 22. A light-stable, thermoplastic polyurethane elastomer comprising the reaction product of
- 25 a) an isocyanate component comprising:
- 30

- a1) from 65 to 100 mol-% of 1,6-hexamethylene diisocyanate and
- a2) from 0 to 35 mol-% of an aliphatic diisocyanate other than 1,6-hexamethylene diisocyanate or a mixture of aliphatic and/or cycloaliphatic diisocyanates which does not include 1,6-hexamethylene diisocyanate,
- 5 b) a polyol component comprising:
- b1) from 65 to 100 mol-% of at least one polycarbonate diol with a number average molecular weight of from 501 to 3000 g/mol and,
- b2) from 0 to 35 mol-% of a polyether diol and/or a polyester diol with a number average molecular weight of from 501 to 4000 g/mol,
- 10 c) a chain extender component comprising:
- c1) from 35 to 100 mol-% of at least one difunctional chain extender having a number average molecular weight of from 118 to 286 g/mol and
- c2) from 0 to 65 mol-% of a chain extender with a number average molecular weight between 104 and 500 g/mol, which is different from the chain extender c1), corresponding to the formula (I) or formula (II)
- 15



in which

- 20 R^1 represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 12 C atoms or a substituted or unsubstituted alkarylene radical with from 6 to 24 C atoms,
- R^2, R^4 each represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 12 C atoms or an alkoxyalkylene radical with from 1 to 12 C atoms or a substituted or unsubstituted alkarylene radical with from 6 to 24 C atoms or a substi-

tuted or unsubstituted alkoxyarylene radical with from 6 to 24 C atoms,

5 R^3 represents a branched or unbranched alkylene radical with from 1 to 8 C atoms or a substituted or unsubstituted alkyrylene radical with from 6 to 20 C atoms or a substituted or unsubstituted arylene radical with from 6 to 20 C atoms or a substituted or unsubstituted aralkylene radical with from 6 to 20 C atoms,

10 n, m each represent 0 to 10, where $n + m \geq 1$, and

p represents 1 to 10,

d) optionally monofunctional alcohols as chain terminators,

in the presence of

e) one or more catalysts,

with the addition of

15 f) from 0.1 to 35 wt.-%, based on the weight of the thermoplastic polyurethane made of components a) to d), of inorganic fillers,

g) optionally, further additives and/or auxiliary substances

in which the ratio of the isocyanate groups of a) to isocyanate-reactive groups of b), c) and d) is from 0.9:1 to 1.1:1.

20

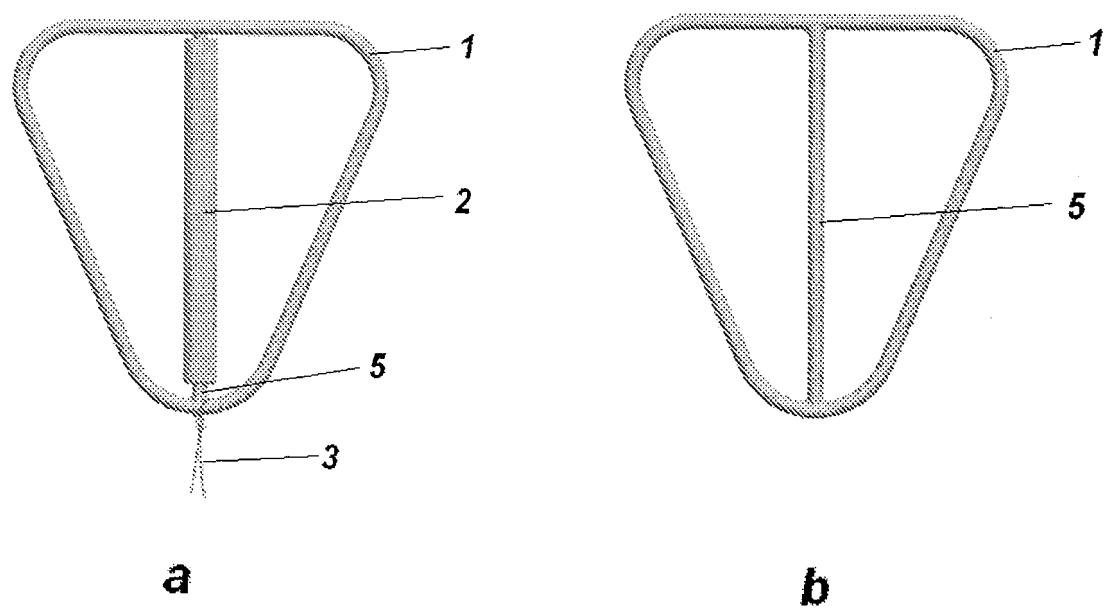


Figure 1

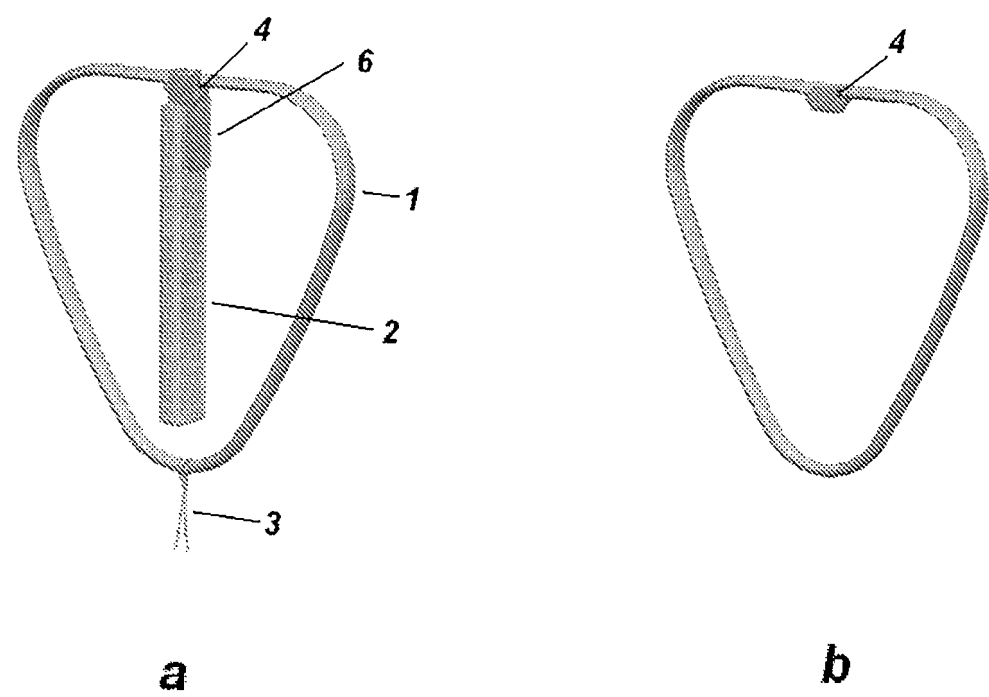


Figure 2

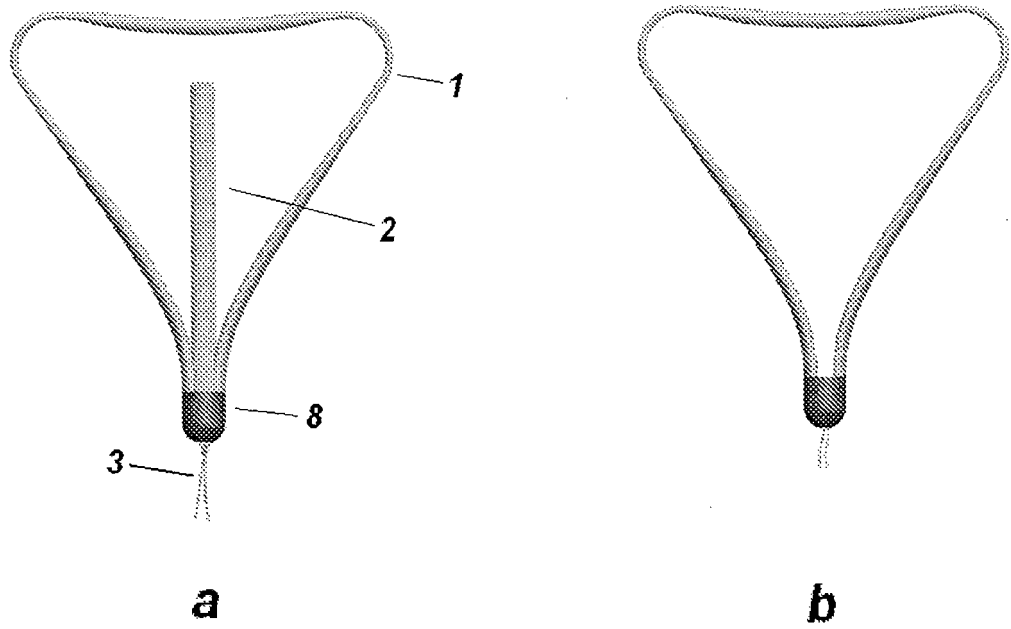


Figure 3

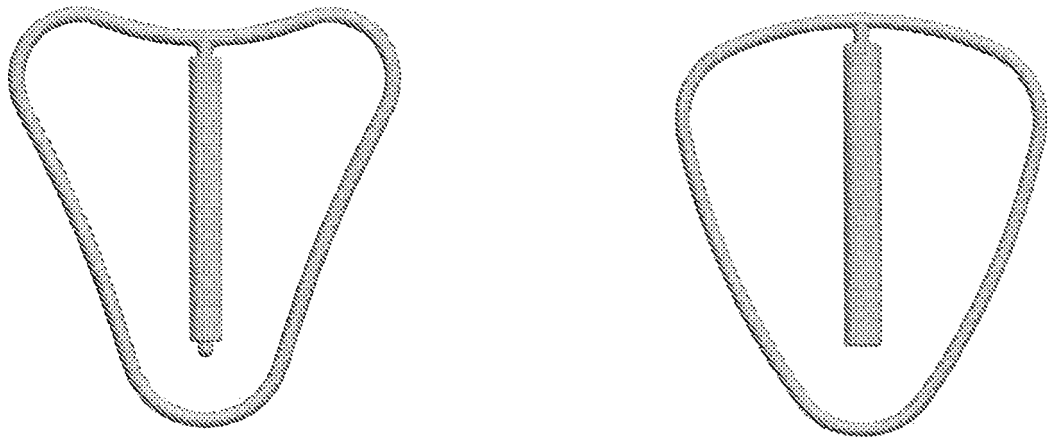


Figure 4

3/6

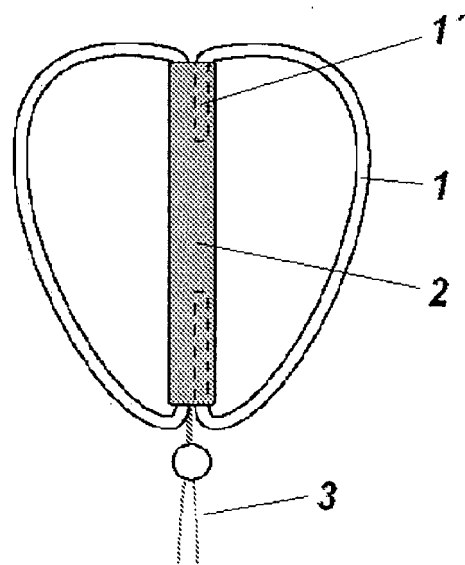


Figure 5

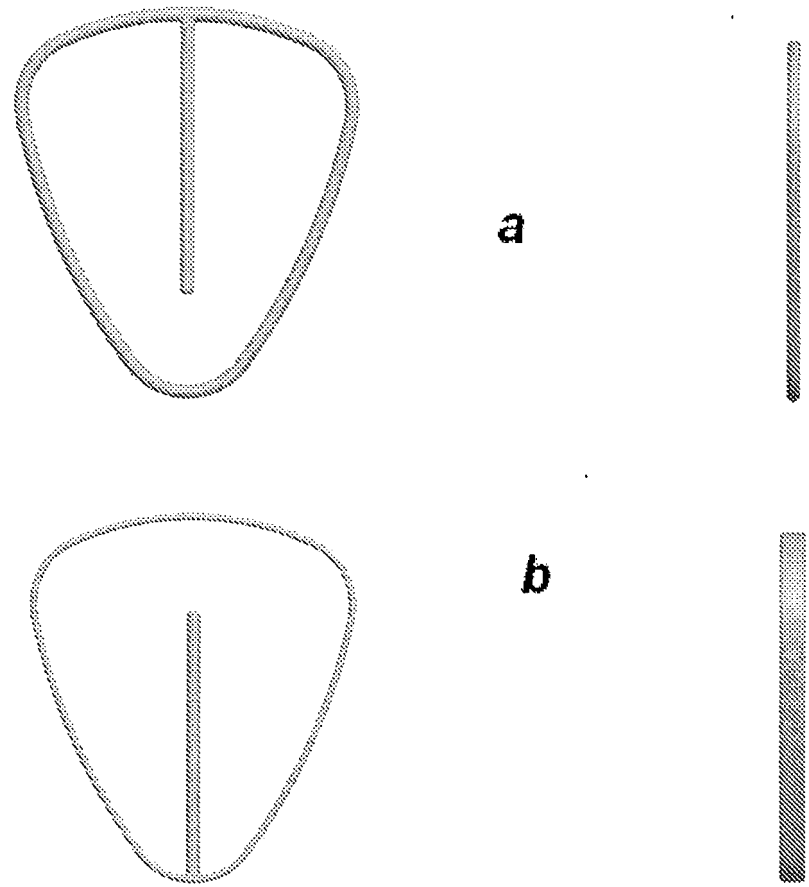


Figure 6

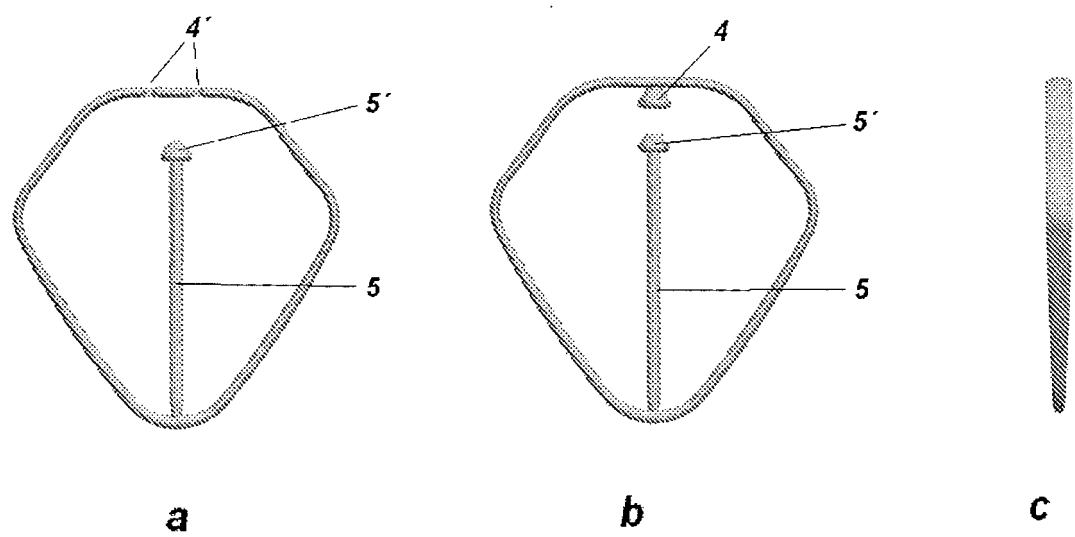


Figure 7

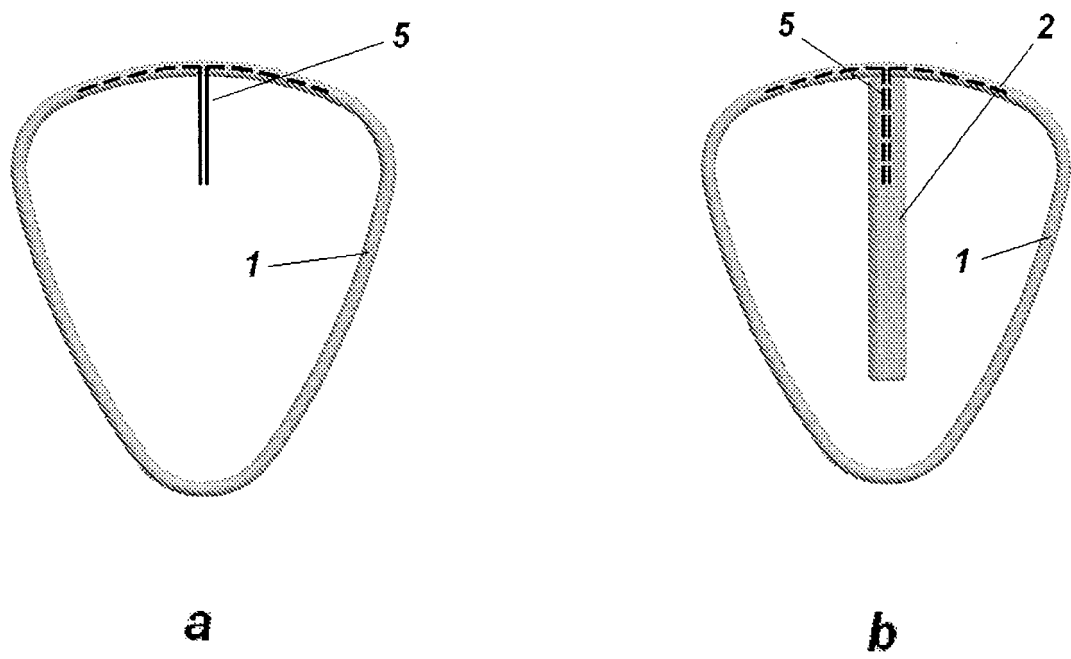


Figure 8

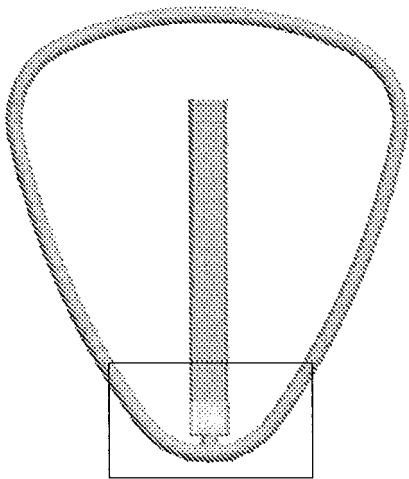
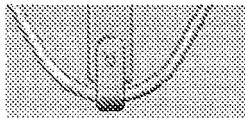
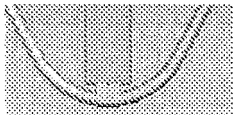


Figure 9



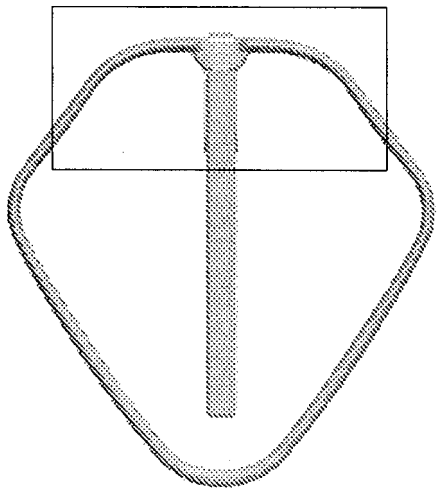
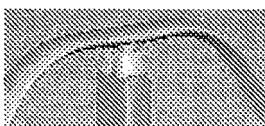
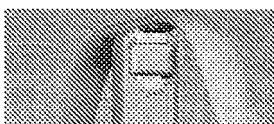


Figure 10



84

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI2010/050753

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: see extra sheet 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)		
IPC: A61F, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 20090035350 A1 (STANKUS ET AL), 5 February 2009 (05.02.2009), claims 16-22 --	1-22
A	WO 2008007046 A1 (CONTROLLED THERAPEUTICS (SCOTLAND) LIMITED), 17 January 2008 (17.01.2008), claims 8-9 --	1-22
A	WO 0051660 A1 (MEDTRONIC INC.), 8 Sept 2000 (08.09.2000), see claims --	1-22
A	US 20020082635 A1 (KAMMERER ET AL), 27 June 2002 (27.06.2002), claim 12 --	1-22
☒ 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 December 2010		Date of mailing of the international search report 03-01-2011
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Erika Stenroos / JA A Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI2010/050753

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0873751 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 28 October 1998 (28.10.1998), whole document --	1-22
A	NL 8601570 A1 (FUTURA NOVA B.V.), 18 January 1988 (18.01.1988), whole document --	1-22
A	GB 1318554 A (MICHAEL REESE HOSPITAL AND MEDICAL CENTER), 31 May 1973 (31.05.1973), whole document -- -----	1-22

International patent classification (IPC)**A61F 6/14** (2006.01)**A61K 9/00** (2006.01)**Download your patent documents at www.prv.se**

The cited patent documents can be downloaded:

- From "Cited documents" found under our online services at www.prv.se (English version)
- From "Anförda dokument" found under "e-tjänster" at www.prv.se (Swedish version)

Use the application number as username. The password is **PTXGWYGVRO**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/FI2010/050753

US	20090035350	A1	05/02/2009	NONE		

WO	2008007046	A1	17/01/2008	CA	2656788 A	17/01/2008
				CN	101484495 A	15/07/2009
				EP	2038325 A	25/03/2009
				JP	2009542831 T	03/12/2009
				US	20090324692 A	31/12/2009

WO	0051660	A1	08/09/2000	NONE		

US	20020082635	A1	27/06/2002	NONE		

EP	0873751	A2	28/10/1998	CA	2233797 A	04/10/1998
				JP	10279499 A	20/10/1998
				US	6083916 A	04/07/2000

NL	8601570	A1	18/01/1988	NONE		

GB	1318554	A	31/05/1973	BE	840120 A	16/07/1976
				CA	988849 A	11/05/1976
				DE	2029828 A	23/12/1970
				FR	2052973 A,B	11/10/1974
				IT	1035026 B	20/10/1979
				JP	50025757 B	26/08/1975
				NL	7008730 A	18/12/1970

SAAPUNUT

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/FI2010/050753

02. 02. 2012

Oy JALO ANT-WUORINEN Ab

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

OY JALO ANT-WUORINEN AB
Iso Roobertinkatu 4-6 A
FI-00120 Helsinki
FINLANDE

Date of mailing (day/month/year) 01 February 2012 (01.02.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 48586	
International application No. PCT/FI2010/050753	International filing date (day/month/year) 30 September 2010 (30.09.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address BAYER SCHERING PHARMA OY Pansiontie 47 FI-20210 Turku Finland	State of Nationality FI	State of Residence FI
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address BAYER OY Pansiontie 47 FI-20210 Turku Finland	State of Nationality FI	State of Residence FI
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Arnodo Wanda e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
---	--

Facsimile No. +41 22 338 70 80

SAAPUNUT

02. 02. 2012

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/FI2010/050753

Oy JALO ANT-WUORINEN Ab

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

OY JALO ANT-WUORINEN AB
Iso Roobertinkatu 4-6 A
FI-00120 Helsinki
FINLANDE

Date of mailing (day/month/year) 01 February 2012 (01.02.2012)	
Applicant's or agent's file reference 48586	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/FI2010/050753	International filing date (day/month/year) 30 September 2010 (30.09.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address CALVO ALONSO, Ulla Kontionkatu 4 FI-20760 Piispanrasti Finland	State of Nationality FI	State of Residence FI
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address CALVO ALONSO, Ulla Kontionkatu 4 FI-20760 Piispanrasti Finland	State of Nationality FI	State of Residence FI
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Arnodo Wanda
Facsimile No. +41 22 338 70 80	e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03

02. 02. 2012

Oy JALO ANT-WUORINEN AB

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

OY JALO ANT-WUORINEN AB
Iso Roobertinkatu 4-6 A
FI-00120 Helsinki
FINLANDE

Date of mailing (day/month/year) 01 February 2012 (01.02.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 48586	
International application No. PCT/FI2010/050753	International filing date (day/month/year) 30 September 2010 (30.09.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address MOEDE, Joachim Vartiovuorenkatu 1 A A 3 FI-20700 Turku Finland	State of Nationality DE	State of Residence FI
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address MOEDE, Joachim Piispanpelto 7 as 23 FI-20540 Turku Finland	State of Nationality DE	State of Residence FI
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Arnodo Wanda
Facsimile No. +41 22 338 70 80	e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03

SAAPUNUT

02. 02. 2012

Oy JALO ANT-WUORINEN Ab

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/FI2010/050753

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

OY JALO ANT-WUORINEN AB
Iso Roobertinkatu 4-6 A
FI-00120 Helsinki
FINLANDE

Date of mailing (day/month/year) 01 February 2012 (01.02.2012)	
Applicant's or agent's file reference 48586	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/FI2010/050753	International filing date (day/month/year) 30 September 2010 (30.09.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address SHAFIQ, Faisal Perleberger Strasse 26 41564 Kaarst Germany	State of Nationality US	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address SHAFIQ, Faisal Am Wetscheshof 25 47807 Krefeld Germany	State of Nationality US	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Arnodo Wanda e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
Facsimile No. +41 22 338 70 80	

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/6X9557HZHV7M0

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
OY Jalo Ant-Wuorinen AB
Iso Roobertinkatu 4-6 A
FIN-00120 Helsinki
Finland

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing (day/month/year)	03-01-2011
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference 48586		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/FI2010/050753	International filing date (day/month/year) 30-09-2010	Priority date (day/month/year) 01-10-2009	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC See Supplemental Box			
Applicant Bayer Schering Pharma Oy et al			

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 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will 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 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 opinions, see Form PCT/ISA/220.

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

Name and mailing address of the ISA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Date of completion of this opinion 23-12-2010	Authorized officer Erika Stenroos / JA A Telephone No. +46 8 782 25 00
--	--	--

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/FI2010/050753

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of: Cover sheet

International patent classification (IPC)

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

94

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/FI2010/050753

Box No. I	Basis of this 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:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY		International application No. PCT/FI2010/050753																					
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 <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td rowspan="2" style="width: 30%; vertical-align: top;">Novelty (N)</td><td style="width: 10%;">Claims</td><td style="width: 40%; border-bottom: 1px solid black;">1-22</td><td style="width: 20%; text-align: right;">YES</td></tr><tr><td>Claims</td><td style="border-bottom: 1px solid black;"></td><td style="text-align: right;">NO</td></tr><tr><td rowspan="2" style="vertical-align: top;">Inventive step (IS)</td><td>Claims</td><td style="border-bottom: 1px solid black;">1-22</td><td style="text-align: right;">YES</td></tr><tr><td>Claims</td><td style="border-bottom: 1px solid black;"></td><td style="text-align: right;">NO</td></tr><tr><td rowspan="2" style="vertical-align: top;">Industrial applicability (IA)</td><td>Claims</td><td style="border-bottom: 1px solid black;">1-22</td><td style="text-align: right;">YES</td></tr><tr><td>Claims</td><td style="border-bottom: 1px solid black;"></td><td style="text-align: right;">NO</td></tr></table>			Novelty (N)	Claims	1-22	YES	Claims		NO	Inventive step (IS)	Claims	1-22	YES	Claims		NO	Industrial applicability (IA)	Claims	1-22	YES	Claims		NO
Novelty (N)	Claims	1-22		YES																			
	Claims		NO																				
Inventive step (IS)	Claims	1-22	YES																				
	Claims		NO																				
Industrial applicability (IA)	Claims	1-22	YES																				
	Claims		NO																				
2. Citations and explanations: Documents cited in the International Search Report: D1: US2009035350 A1 D2: WO2008007046 A1 D3: WO0051660 A1 D4: US2002082635 A1 D5: EP0873751 A2 D6: NL8601570 A1 D7: GB1318554 A The cited documents represents the general state of the art. The invention defined in claims 1-22 is not disclosed by these documents. The cited prior art does not give any indication that would lead a person skilled in the art to the claimed intrauterine system comprising a flexible, elastic frame comprising a thermoplastic polyurethane elastomer and a reservoir connected to the frame, in order to obtain a material with a relatively high degree of stiffness and a relatively high elasticity and characteristics which permits the device to be deformed and then again to return to its original configuration upon release of the deforming force. Therefore, the claimed invention is not obvious to a person skilled in the art. Accordingly, the invention defined in claims 1-22 is novel and is considered to involve an inventive step. The invention is industrially applicable.																							

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

OY JALO ANT-WUORINEN AB
Iso Roobertinkatu 4-6 A
FI-00120 Helsinki
FINLANDE

Date of mailing (day/month/year) 04 November 2010 (04.11.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 48586	International application No. PCT/FI2010/050753

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

BAYER SCHERING PHARMA OY (for all designated States except US)
TJÄDER, Taina et al (for US)

International filing date: 30 September 2010 (30.09.2010)

Priority date(s) claimed: 01 October 2009 (01.10.2009)

Date of receipt of the record copy by the International Bureau: 02 November 2010 (02.11.2010)

List of designated Offices:

AP: BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP: 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

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National: 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

ATTENTION: The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau. In addition, the applicant's attention is drawn to:

- time limits for entry into the national phase (see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and *PCT Applicant's Guide*, National Phase, especially Chapters 3 and 4)
- requirements regarding priority documents (if applicable) (see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraph 5.070)

A copy of this notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gevaux David e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11
Facsimile No. +41 22 338 70 80	

17. 01. 2011

Oy JALO ANT-WUORINEN Ab

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION,
OBTENTION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

OY JALO ANT-WUORINEN AB
Iso Roobertinkatu 4-6 A
FI-00120 Helsinki
FINLANDE

Date of mailing (day/month/year) 14 January 2011 (14.01.2011)	
Applicant's or agent's file reference 48586	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/FI2010/050753	International filing date (day/month/year) 30 September 2010 (30.09.2010)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 October 2009 (01.10.2009)
Applicant BAYER SCHERING PHARMA OY et al	

The applicant is hereby notified of the date of receipt (or of obtaining by the International Bureau) of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to the date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis). This Form replaces any previously issued notification concerning submission, transmittal or obtaining of priority documents.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
01 October 2009 (01.10.2009)	20096003	FI	06 January 2011 (06.01.2011)

The letters "NR" denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis). Where the applicant has failed to either submit, request to prepare and transmit or obtain and transmit, or to request the International Bureau to obtain the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

An asterisk "*" next to a date of receipt, denotes a priority document submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a); the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b) or the request to the receiving Office or the International Bureau to obtain the priority document was made after the applicable time limit under Rule 17.1(b-bis)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nora Lindner e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11
---	--

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Form PCT/IB/304 (July 2010)

I/EQAMIBCX0

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF
THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH
DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT
UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

Date of mailing (day/month/year) 05 May 2011 (05.05.2011)		To: OY JALO ANT-WUORINEN AB Iso Roobertinkatu 4-6 A FI-00120 Helsinki FINLANDE SAAPUNUT 06. 05. 2011 Oy JALO ANT-WUORINEN Ab	
Applicant's or agent's file reference 48586			
International application No. PCT/FI2010/050753		IMPORTANT NOTICE	
International filing date (day/month/year) 30 September 2010 (30.09.2010)		Priority date (day/month/year) 01 October 2009 (01.10.2009)	
Applicant BAYER SCHERING PHARMA OY et al			

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does apply**, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
07 April 2011 (07.04.2011)

None

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1 :

LU, TZ, UG

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS** for entry into the national phase

For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of **19 months** from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **20 MONTHS** from the priority date.

In practice, **time limits other than the 20-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nora Lindner
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail: pt11.pct@wipo.int

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

OY JALO ANT-WUORINEN AB
Iso Roobertinkatu 4-6 A
FI-00120 Helsinki
FINLANDE

SAAPUNUT**03. 02. 2012**

Jy JALO ANT-WUORINEN Ab

Date of mailing (day/month/year)

02 February 2012 (02.02.2012)

Applicant's or agent's file reference
48586**IMPORTANT NOTICE**International application No.
PCT/FI2010/050753International filing date (day/month/year)
30 September 2010 (30.09.2010)Priority date (day/month/year)
01 October 2009 (01.10.2009)

Applicant

BAYER SCHERING PHARMA OY et al

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does not apply**, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MY, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1 :

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BZ, CA, CH, CL, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PE, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. TIME LIMITS for entry into the national phase

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be 30 MONTHS from the priority date.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Nora Lindner

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail: pt03.pct@wipo.int

La presente invención se refiere a sistemas intrauterinos novedosos que comprenden un armazón elástico flexible que consta de un elastómero de poliuretano termoplástico y un depósito conectado al armazón, en el cual, al menos un extremo del depósito está conectado a la superficie interna del armazón y el depósito comprende, al menos, una sustancia terapéuticamente activa. La invención se refiere, además, a un método para fabricar estos sistemas y a un método para suministrar sustancias terapéuticamente activas a mamíferos de sexo femenino.

Se han propuesto y han sido llevados a la práctica un gran número de diferentes dispositivos intrauterinos. Los primeros dispositivos intrauterinos (DIU) que entraron en uso en forma general, eran de tamaño grande, aumentaban el tamaño del útero y provocaban metrorragia y dolor, a menudo acompañado de infecciones. Se han realizado varios intentos por superar las desventajas relacionadas con los sistemas intrauterinos y se han diseñado dispositivos con modificaciones destinadas a reducir el dolor y la metrorragia, a proceder con la inserción y la extracción de manera más sencilla, a limitar el riesgo de expulsión y, especialmente, a minimizar el riesgo de perforación.

El documento de Solicitud de patente finlandesa con el número FI 20085277, a nombre del Solicitante, se refiere a un sistema de suministro intrauterino que comprende un

armazón y un depósito conectado al armazón, en el cual el armazón forma un sistema flexible, cerrado y continuo de forma poligonal -preferentemente, triangular o pentagonal- y en el cual, al menos un extremo del depósito está conectado a la superficie interna del armazón y el depósito comprende, al menos, una sustancia terapéuticamente activa.

El documento de Patente europea con el número EP 0873751 a nombre de Takeda Chemical Industries, describe un DIU biodegradable, en el cual se dispersa un agente activo en un polímero biodegradable, que se moldea en una forma anular predeterminada. Dicho DIU no comprende estructuras de armazón y depósito por separado. Como tales sistemas usualmente son duros e inflexibles, la introducción en el cuerpo humano de los anillos hechos de tal material resulta muy dificultosa. Si la estructura de tipo anular del dispositivo se rompe durante el proceso de degradación, sería extremadamente difícil extraer el dispositivo, porque estaría deformado y sus partes duras rotas, causarían daño a los tejidos.

El documento de Patente holandesa con el número NL 8601570, a nombre de Futura Nova, se refiere a un dispositivo intrauterino que comprende un vástago alargado, que está combinado con un anillo de material polimérico. Se logra un efecto anticonceptivo al cubrir el vástago con un material anticonceptivo -preferentemente con metal y,

especialmente, con cobre- en forma de una espiral anular sobre el vástago. Dicho dispositivo no comprende un depósito separado que consta de una matriz polimérica o capa polimérica capaz de controlar la liberación del material anticonceptivo. Por ende, la velocidad de liberación de dicho material anticonceptivo, no podría ser controlada sino que dependería de las características de solubilidad del material anticonceptivo.

El documento de patente británica con el número GB 1.318.554, a nombre de Michael Reese Hospital & Medical Center, describe un dispositivo intrauterino que comprende -al menos- una cápsula, que contiene una progestina contenida dentro de una pared parcialmente permeable, pero que no se dispersa en ninguna matriz polimérica. En una forma de realización, el dispositivo comprende tres tubos de elastómero de silicona que contienen progestina y que están unidos por esquineros de polietileno para formar un dispositivo triangular o, generalmente, anular. Se dice que el dispositivo tiene suficiente rigidez para mantener su forma cuando no se somete a fuerzas externas, pero que igualmente se flexiona con facilidad, tal como se requiere para su inserción. Sin embargo, si bien los extremos de los tubos de silicona no necesitan ser puntiagudos, es probable que irriten la pared uterina y así, perjudiquen la comodidad del uso.

Muchos de los dispositivos presentados en la bibliografía son voluminosos y/o rígidos y, por ende, pueden causar efectos secundarios y una alta tasa de discontinuación. Las complicaciones indeseables que se asociaron con el uso de estos dispositivos intrauterinos, consisten en el dolor y las dificultades en la inserción y/o la extracción del dispositivo, dolor abdominal, infecciones, metrorragia irregular, efectos secundarios a nivel hormonal, perforación uterina, desgarro del cuello uterino, aborto séptico, embarazo ectópico y la expulsión del sistema intrauterino (SIU).

Se observó que el funcionamiento óptimo de un sistema, se determina -en gran medida- mediante la interacción de los parámetros geométricos del útero y el dispositivo. La cavidad uterina posee dimensiones anteroposteriores y transversales variables y axiales únicas. Los cambios cíclicos en el tamaño y la forma del útero, aparecen normalmente en las mujeres durante las diferentes fases del ciclo menstrual. Un sistema intrauterino ideal debería poder adaptarse funcionalmente a las variaciones cíclicas de la cavidad uterina. Se ha establecido que un DIU de tamaño superior incrementa el riesgo de expulsión y los efectos secundarios. Las anormalidades en la geometría del útero, como resultado de lesiones ocupantes [*space-occupying*] adquiridas o congénitas, reducen el espacio

uterino disponible para los DIU e incrementan adicionalmente la probabilidad de expulsión del DIU y otras complicaciones clínicas. Se espera que los dispositivos que están diseñados para ajustarse al tamaño de la cavidad endometrial, tengan mejores registros de funcionamiento que los insertados en forma aleatoria, lo que provoca menos irritación y menores efectos secundarios (Kurz, *Contraception*. 1984 Jun 29(6):495-510) y produce menor traumatismo endometrial y, por consiguiente, menor metrorragia (Randic, *Contracept Deliv Syst*. 1980;1(2):87-94). La forma del DIU debería tener superficies blandas y curvas suaves y carecer de perfiles puntiagudos, los que puedan causar una lesión en el útero. La rigidez axial y la flexibilidad transversal del dispositivo, parecen mejorar las propiedades de adaptabilidad (Hasson, *BJOG*, 89 (s4), 1-10, 1982).

Además de las dimensiones y características de diseño, las propiedades del material son importantes para obtener un sistema intrauterino ideal.

Con los dispositivos en los cuales -durante el procedimiento de inserción- al menos parte del dispositivo está fuera del tubo de inserción, el dolor por inserción se relaciona con el diámetro externo, el diseño y la flexibilidad del tubo de inserción, pero también con el tamaño, el diseño y la flexibilidad del dispositivo,

especialmente de la parte del dispositivo que está dispuesta por fuera del tubo de inserción. El dolor poco después de la inserción, usualmente, aparece en forma de calambres uterinos, y probablemente se relaciona con la distensión uterina o la irritación de la región ístmica causada por el dispositivo. En contadas ocasiones, el dolor o la incomodidad continúan más allá de las primeras semanas posteriores a la inserción.

También se sabe que el útero se contrae con cierta frecuencia en forma continua y que las contracciones pueden empujar el dispositivo en dirección descendente, lo que provoca la expulsión parcial o completa del mismo. La contracción del útero ejercerá presión sobre el dispositivo insertado. La composición transversal de las fuerzas deforma el dispositivo y la composición longitudinal de las fuerzas, expulsa el dispositivo.

Por ende, el material debería ser flexible aunque debería tener un grado relativamente alto de rigidez (medido de acuerdo con DIN 53504), preferentemente superior a 8 N/mm^2 (al 100 % de estiramiento); especialmente, más de 10 N/mm^2 (al 100 % de estiramiento). El material también debería tener una dureza relativamente alta (medida de acuerdo con DIN 5305); preferentemente, Shore D superior a 38 e inferior a 60; más preferentemente, Shore D superior a 40 e inferior a 55). Asimismo, el material debería tener un

rebote alto (medido de acuerdo con DIN 53512); preferentemente, superior al 30 %; especialmente, más del 35 %. El espesor transversal debe ser suficientemente alto para proveer la flexibilidad deseada en uso, y esto depende del material usado. Sin embargo, la rigidez y el espesor no deben ser tan altos como para evitar que el dispositivo, el núcleo, el armazón -o ambos- se doblen hasta un ángulo sustancial durante el uso. Además, es importante que los materiales tengan una elasticidad relativamente alta y características que permitan que el dispositivo se deforme y luego regrese nuevamente a su configuración original, ante la liberación de la fuerza deformadora.

Se cree que la inserción correcta -con el DIU colocado hasta el fondo uterino- reduce las posibilidades de expulsión y que es necesaria la posición apropiada del dispositivo para lograr una óptima eficacia anticonceptiva.

A pesar del trabajo de desarrollo realizado, muchos sistemas intrauterinos siguen presentando inconvenientes. Para superar los inconvenientes relacionados con los varios efectos secundarios descritos con anterioridad, y para mejorar el cumplimiento terapéutico por parte de las pacientes, se han presentado sistemas intrauterinos que comprenden un material nuevo, con excelente funcionamiento. Los sistemas intrauterinos de acuerdo con la presente invención, se pueden insertar con facilidad en posición

óptima estable dentro del útero y son cómodos en cuanto al uso. Son flexibles y tienen una forma lisa, para minimizar el riesgo de perforación, y al mismo tiempo presentan baja posibilidad de expulsión y no tienen rasgos estructurales ni elementos que causen dolor.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que describen varias construcciones del sistema intrauterino de acuerdo con la invención.

La Figura 1 ilustra un sistema intrauterino (Figura 1a) y el armazón correspondiente (Figura 1b). El armazón tiene forma triangular (1) con esquinas redondeadas. El depósito (2) se ensambla en el eje (5) conectado tanto en la parte inferior como en la parte superior del armazón.

La Figura 2 ilustra un sistema intrauterino (Figura 2a) y el armazón correspondiente (Figura 2b). El armazón (1) es un triángulo con esquinas redondeadas y con una sección transversal plana. El depósito rectangular plano (2) está conectado a la parte superior del armazón mediante el uso de un sujetador metálico o polimérico (6) y una extensión (4) del armazón.

La Figura 3 ilustra un sistema intrauterino que tiene un armazón (1) en forma triangular cóncava y con esquinas redondeadas. El depósito (2) se coloca dentro del armazón en el ápice inferior y ambos se empujan dentro de una copa metálica o polimérica (8). Los hilos (3) atraviesan el

orificio en el fondo de la copa y se atan lo más cerca posible del armazón. La Figura 3b ilustra el armazón.

La Figura 4 ilustra otros ejemplos de diferentes armazones y depósitos para los sistemas intrauterinos de acuerdo con la invención.

La Figura 5 ilustra un sistema intrauterino en el cual los extremos de un armazón abierto o mitades del armazón (1') se usan para sujetar el depósito (2) al armazón. Los hilos (3) para la extracción del sistema, se sujetan al extremo inferior del armazón o bien, se insertan a través del depósito y se sujetan al extremo superior del depósito o del armazón.

La Figura 6 ilustra una vista frontal y lateral de un sistema intrauterino de forma triangular, que tiene un armazón con una sección transversal redonda (Figura 6a) y una sección transversal plana (Figura 6b).

La Figura 7 ilustra una vista frontal de los armazones pentagonales (Figura 7a y 7b) y una vista lateral de los mismos armazones (Figura 7c) en los cuales se observa una disminución de diámetro local en la parte inferior del armazón. Ambos armazones tienen un eje (5) conectado a la parte inferior del armazón y un medio de cierre (5') sobre el extremo superior del eje, para retener el depósito y evitar que se desplace. El armazón 7a tiene muescas (4') y el armazón 7b tiene una extensión (4) sobre la parte

superior del armazón.

La Figura 8 ilustra un armazón de forma triangular (1, Figuras 8a y 8b) que comprende un medio de soporte metálico o polimérico dentro del armazón (5). Los extremos del medio de soporte se doblan para formar un par de ejes o extensiones de tipo vara, sobre los cuales se ensambla el depósito (2).

Las Figuras 9 y 10 ilustran otros ejemplos de diferentes métodos para conectar los depósitos al armazón mediante el uso de inserciones, camisas, medios de soporte, tapones, grapas, sujetadores especiales, conectores, adaptadores, medios similares a los broches para tender ropa, abrazaderas o similares, ya sea metálicos o poliméricos.

El objeto de la presente invención consiste en un sistema intrauterino (SIU) que se inserta durante un plazo relativamente largo en una cavidad uterina y en los métodos para fabricar este tipo de sistemas intrauterinos. El SIU de acuerdo con la invención, comprende un armazón y un depósito conectado al armazón, en el cual el armazón forma un sistema flexible, cerrado y continuo de forma poligonal—preferentemente, triangular o pentagonal— y en el cual, al menos un extremo del depósito está conectado a la superficie interna del armazón y el depósito comprende, al menos, una sustancia terapéuticamente activa. El depósito

conectado al armazón brinda suficiente rigidez al sistema, especialmente durante el paso de inserción.

El armazón comprende un elastómero de poliuretano termoplástico que es el producto de la siguiente reacción:

a) Uno o más diisocianatos alifáticos y/o cicloalifáticos con un contenido de isocianato que oscila entre el 32 % y el 75 % en peso.

b) Al menos un componente de poliol que tiene un peso molecular promedio en número Mn que abarca desde 501 hasta 10.000 g/mol y, en promedio, desde 1,8 hasta no más de 3,0 átomos de hidrógeno activo de Zerewitinoff.

c) Al menos un componente de alcohol polifuncional de bajo peso molecular, que tiene un peso molecular promedio en número Mn que abarca desde 60 hasta 500 g/mol y, en promedio, desde al menos 1,8 hasta no más de 3,0 átomos de hidrógeno activo de Zerewitinoff, como extensor de cadena.

d) En forma opcional, alcoholes monofuncionales como terminadores de cadena.

En presencia de los siguientes:

e) uno o más catalizadores.

Con el agregado de lo siguiente:

f) Una cantidad que oscila entre el 0 % y el 35 % en peso -sobre la base del peso del poliuretano termoplástico hecho de los componentes a) a d)- de rellenos inorgánicos.

g) En forma opcional, otros aditivos y/o sustancias

auxiliares.

En los cuales, la relación de los grupos isocianato de a) con respecto a los grupos reactivos del isocianato de b), c) y, opcionalmente d), abarca desde 0,9:1 hasta 1,1:1.

El diisocianato alifático y/o cicloalifático a) más preferido, es el diisocianato de 1,6-hexametileno o las mezclas de diisocianato de 1,6-hexametileno con otros diisocianatos alifáticos y/o cicloalifáticos.

El componente de poliol b) más preferido, es un poliol de policarbonato o una mezcla de un poliol de policarbonato con un poliol poliéter y/o poliéster.

Un extensor de cadena c) preferido es una mezcla de un oligómero de cadena recta, preparado a partir de 1,6-hexanodiol y ϵ -caprolactona e hidroquinona bis(2-hidroxietil)-éter. Otro extensor de cadena c) preferido se selecciona entre dioles alifáticos de cadena larga con más de 10 átomos de carbono, tales como 1,10-decanodiol o 1,12-dodecanodiol.

Otro objeto de la presente invención consiste en proveer un sistema intrauterino, que es fácil de insertar y extraer sin causar ningún dolor, que es fácil y cómodo de usar y que tiene una forma y un tamaño que se adaptan al tamaño de la cavidad endometrial, lo que minimiza o elimina la posibilidad de expulsión y evita los efectos secundarios, por ejemplo, tales como los causados por la

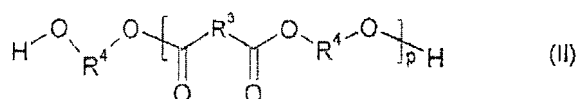
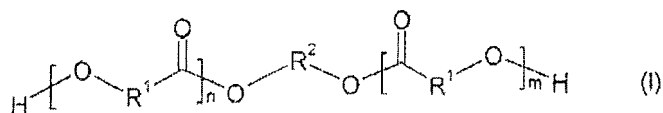
irritación del endometrio.

Otro objeto de la invención es un sistema intrauterino, que tiene un diseño seguro y optimizado para evitar las perforaciones o penetraciones de la pared uterina.

Otro objeto más de la invención, es un método conveniente y confiable para suministrar sustancias terapéuticamente activas a un mamífero de sexo femenino. El método incluye los siguientes pasos: preparar un sistema intrauterino que tiene un armazón continuo, cerrado y flexible, de forma poligonal, y un depósito conectado al armazón, en el cual, el armazón comprende un elastómero de poliuretano termoplástico y el depósito comprende al menos un núcleo, que comprende una composición polimérica y una sustancia terapéuticamente activa mezclada en la misma; colocar y mantener el sistema intrauterino en el útero del mamífero femenino a ser tratado; y mantenerlo allí durante un tiempo prolongado, o al menos durante un tiempo suficiente para suministrar una cantidad efectiva de la sustancia al mamífero femenino.

Otro objeto de la invención es un elastómero de poliuretano termoplástico estable a la luz, para sistemas intrauterinos con comportamiento de liberación mejorado y muy buena estabilidad hidrolítica, que comprende el producto de reacción de un poliol de policarbonato o una

mezcla de un poliol de policarbonato, con un poliol poliéter y/o un poliol poliéster, 1,6-hexametilenodiisocianato y, en forma opcional, diisocianatos (ciclo)alifáticos adicionales y al menos un extensor de cadena disfuncional c1) con un peso molecular promedio en número Mn, que abarca desde 60 hasta 286 y, en forma opcional, al menos un extensor de cadena c2) con un peso molecular promedio en número Mn que oscila entre 104 y 500 g/mol, que es diferente del extensor de cadena c1), correspondiente a la fórmula (I) o la fórmula (II):



En la cual:

R^1 representa un radical alquilenno ramificado o no ramificado que posee entre 1 y 12 átomos de carbono o un radical alcarilenno sustituido o no sustituido que posee entre 6 y 24 átomos de carbono.

R^2 , R^4 representan, cada uno, un radical alquilenno ramificado o no ramificado, que posee entre 1 y 12 átomos de carbono, o un radical alcoxialquilenno que posee entre 1

y 12 átomos de carbono, o un radical alcarileno sustituido o no sustituido que posee entre 6 y 24 átomos de carbono, o un radical alcoxiarileno sustituido o no sustituido que posee entre 6 y 24 átomos de carbono.

R^3 representa un radical alquileno ramificado o no ramificado que posee entre 1 y 8 átomos de carbono, o un radical alcarileno sustituido o no sustituido que posee entre 6 y 20 átomos de carbono, o un radical arileno sustituido o no sustituido que posee entre 6 y 20 átomos de carbono, o un radical aralquileno sustituido o no sustituido que posee entre 6 y 20 átomos de carbono.

n, m representan, cada uno, 0 a 10, en donde la suma de $n + m$ es mayor o igual a 1.

p representa desde 1 hasta 10.

Las ventajas de la invención se obtienen mediante el sistema intrauterino, tal como se describió con anterioridad. El sistema comprende un armazón y un depósito conectado al armazón, en el cual el armazón forma un sistema continuo, cerrado y flexible, de forma poligonal, y en donde al menos un extremo del depósito está conectado a la superficie interna del armazón y el depósito comprende, al menos, una sustancia terapéuticamente activa. El depósito brinda suficiente rigidez al sistema intrauterino durante el procedimiento de inserción y durante el uso. El armazón es, preferentemente, triangular o pentagonal y

comprende un elastómero de poliuretano termoplástico. El sistema intrauterino tiene un diseño sencillo y se puede preparar mediante un proceso de fabricación atractivo en términos económicos.

De acuerdo con una forma de realización, la invención provee un sistema intrauterino mejorado que resulta fácil de insertar y extraer, y que es seguro y cómodo en cuanto a su uso. La forma y el tamaño del sistema están diseñados para adaptarse al tamaño de la cavidad endometrial y evitar la irritación del endometrio, lo que usualmente provocaría varios efectos secundarios y la interrupción del sistema.

De acuerdo con otra forma de realización de la invención, el sistema tiene un diseño optimizado y una forma lisa, para evitar las perforaciones o penetraciones de la pared uterina.

El armazón del sistema de suministro comprende un elastómero de poliuretano termoplástico que se obtiene a partir de un poliol de policarbonato o de una mezcla de un poliol de policarbonato y un poliol poliéter y/o poliéster, diisocianato de 1,6-hexametileno y, en forma opcional, diisocianatos (ciclo)alifáticos adicionales y, al menos, un extensor de cadena disfuncional con un peso molecular promedio en número M_n que abarca desde 60 hasta 286 y, en forma opcional, al menos un extensor de cadena con un peso molecular promedio en número M_n que oscila entre 104 y 500

g/mol, que es diferente del extensor de cadena c1), correspondiente a la fórmula (I) o la fórmula (II). El extensor de cadena puede ser, preferentemente, una mezcla de un oligómero de cadena recta, preparado a partir de 1,6-hexanodiol y ϵ -caprolactona, e hidroquinona bis(2-hidroxietil)-éter. Con preferencia, el extensor de cadena también puede ser un diol alifático de cadena larga, tal como 1,10-decanodiol o 1,12-dodecanodiol. El armazón es flexible y elástico, pero, al mismo tiempo, tiene un grado relativamente alto de rigidez. El espesor transversal es suficientemente alto como para proveer la flexibilidad deseada durante el uso. Sin embargo, la rigidez y el espesor no son tan altos como para evitar que el armazón se doble a través de un ángulo sustancial, en el uso. Además, el material tiene elasticidad relativamente alta y características que permiten que el armazón se deforme y nuevamente regrese a su configuración original ante la liberación de la fuerza deformadora.

El término "flexible" se refiere, en la presente, a la capacidad del armazón para doblarse con facilidad y soportar tensión y alargamiento, sin dañarse ni romperse. La "tensión" es la fuerza aplicada por unidad de área de una sección transversal, que causa deformación. El "alargamiento" es el estiramiento o el incremento en la longitud, con relación a su longitud original. Por ejemplo,

el armazón de la presente invención se puede deformar o flexionar con facilidad, por ejemplo, al aplicar presión desde los lados externos opuestos del armazón. Al liberar la presión, el armazón vuelve a su forma original. La flexibilidad es particularmente importante y útil para afianzar la comodidad al momento de la inserción, el uso o la extracción del sistema intrauterino.

El armazón tiene una forma y un tamaño diseñados y adaptados de manera tal que el armazón se pueda colocar en la cavidad endometrial. El armazón tiene una forma curvada y continua, que difiere de un círculo completo por ser esencialmente poligonal, preferentemente, pentagonal o triangular. Las esquinas de los armazones poligonales son, con preferencia, ligeramente redondeadas. El armazón puede estar revestido por una capa polimérica, una película o una membrana. Dicho armazón y dicha capa polimérica comprenden la misma composición polimérica o una distinta.

La sección transversal del armazón puede tener casi cualquier forma lisa y puede ser, por ejemplo, circular, semicircular, rectangular, ovalada, plana, elíptica, en forma de estrella, angular, poligonal y similares. La sección transversal también puede variar en la longitud del armazón al tener una disminución de diámetro localizada, por ejemplo, en las esquinas de los armazones poligonales - tales como los armazones triangulares o pentagonales- para

ajustar o reducir adicionalmente la rigidez del armazón. La forma y la sección transversal óptimas del armazón harán que el sistema sea un sistema orientado hacia el fondo uterino [*fundus seeking*]. Un "sistema orientado hacia el fondo uterino" significa que, en vez de causar la expulsión del sistema o cambiar la posición del sistema, las fuerzas causadas por el útero o las contracciones uterinas, como mucho, empujarán ligeramente el sistema en sentido ascendente, por lo que la tensión principal se verá equilibrada por el movimiento o la vibración del armazón flexible.

El armazón puede comprender, además, un medio de soporte, por ejemplo, en forma de un núcleo, fibra o alambre, para reforzar el armazón y/o brindar flexibilidad adicional al armazón. El medio de soporte puede estar hecho de cualquier material que sea inerte y biológicamente compatible, siempre que posea suficiente resistencia y elasticidad y permanezca inalterado durante un período suficiente, en las condiciones que predominan en el útero. Los materiales biomédicos estables adecuados para uso humano son ampliamente conocidos en el estado de la técnica e incluyen, aunque no taxativamente, metales biocompatibles inertes, materiales compuestos poliméricos, cauchos reforzados, elastómeros termoplásticos flexibles, tales como etil vinil acetato (EVA, *Ethyl Vinyl Acetate*);

polímeros termoplásticos, tales como copolímeros de estireno, por ejemplo, copolímero de estireno-isobutileno-estireno (SIBS, *Styrene-Isobutylene-Styrene*) y copolímero de estireno-butadieno-estireno (SBS, *Styrene-Butadiene-Styrene*), poliuretanos, elastómeros de uretano termoplásticos, elastómeros de silicona y poliuretano termoplásticos, poliolefinas termoplásticas, poliamidas, politetrafluoretileno y polietilenos. Los polímeros biodegradables se pueden usar como medio de soporte coexistente.

El armazón también puede comprender un medio para sujetarlo en un elemento de inserción, por ejemplo, una saliente, una agarradera, una hendidura o una muesca.

El depósito comprende al menos un núcleo que comprende una composición polimérica. Dicho núcleo -o cada núcleo- puede estar recubierto por una o más capas poliméricas, ya sea una membrana o una película. La longitud del depósito es, preferentemente, superior al diámetro o al ancho o a la altura. Los extremos del depósito pueden estar abiertos o pueden sellarse al usar, por ejemplo, un adhesivo o la composición polimérica de la membrana.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, el depósito comprende un núcleo recubierto por una capa polimérica, ya sea una membrana o una película. El núcleo y la capa polimérica, esencialmente, comprenden la

misma composición polimérica o una distinta.

De acuerdo con otra forma de realización de la invención, el depósito comprende dos o más núcleos, cada uno de los cuales está recubierto por una capa polimérica, ya sea una membrana o una película. Preferentemente, dichos núcleos y dichas capas poliméricas comprenden la misma composición polimérica o una distinta.

De acuerdo con otra forma más de realización de la invención, al menos uno de los núcleos del depósito comprende uno o más agentes terapéuticamente activos a suministrarse en el útero.

El depósito puede tener varios tamaños y formas. Preferentemente, el depósito es un elemento alargado de tipo vara que tiene, por ejemplo, una sección transversal circular, redonda, ovalada, plana, elíptica, rectangular, angular, poligonal o en forma de estrella y similares. El depósito plano tiene una sección transversal rectangular o esencialmente elíptica. Las esquinas o bordes del depósito con secciones transversales rectangulares, angulares, poligonales o en forma de estrella son, con preferencia, ligeramente redondeadas para evitar cualquier punto de contacto puntiagudo que pudiera irritar el útero o reducir la comodidad del uso. Al elegir la forma plana, el diámetro externo del depósito -y, por ende, las dimensiones del tubo de inserción y/o el sistema intrauterino en sí mismo- puede

reducirse. Los depósitos con una sección transversal asimétrica -por ejemplo, los depósitos planos y rectangulares- pueden encontrarse sobre el plano del armazón o perpendicular a ese plano.

De acuerdo con la forma de realización en la cual el depósito comprende dos o más núcleos, dichos núcleos se pueden ubicar próximos entre sí, lado a lado, uno sobre el otro o uno dentro del otro. La longitud y el diámetro de los núcleos pueden ser iguales o diferentes. Los núcleos se pueden separar entre sí mediante una membrana de separación o mediante un núcleo de placebo inerte. Uno o más de los núcleos también puede consistir en una vara, un alambre o un hilo, constituido por un metal biocompatible inerte o polimérico, cuyo propósito es brindar rigidez y durabilidad adicionales al depósito y/o anclar o unir el depósito sobre el armazón. Cualquier combinación de estructura es naturalmente posible y está dentro del alcance de la invención.

La capa polimérica -una membrana o una película- puede cubrir completamente el armazón, el medio de soporte o el núcleo, o cubrir solamente una parte de los mismos, por lo cual el grado de extensión puede variar de acuerdo con un número de factores tales como, por ejemplo, la elección de los materiales. El espesor de la capa polimérica depende, por ejemplo, de los materiales usados, así como también del

uso destinado para el sistema intrauterino. La membrana o película puede estar constituida por más de una capa -en la cual cada capa tiene cierto espesor- y el espesor de las capas puede ser igual o diferente.

El sistema intrauterino puede comprender un accesorio de sujeción por hilos, es decir, uno o más hilos o cordones que se pueden usar para extraer o localizar el sistema o para detectar la presencia del sistema si se advierte una posible expulsión. Los hilos se pueden sujetar al armazón de varias maneras, por ejemplo, de acuerdo a que el depósito esté conectado a la parte superior o a la parte inferior del armazón. Cuando el depósito está conectado a la parte superior del armazón, los hilos se sujetan, por ejemplo, a la parte inferior del armazón, al extremo inferior del depósito o a ambos. En forma alternativa, los hilos pueden atravesar el depósito hasta la parte superior del armazón. Cuando el depósito está conectado a la parte inferior del armazón, los hilos se sujetan, por ejemplo, a la parte inferior del armazón o pueden atravesar el depósito hasta su extremo superior. En caso en que el depósito comprenda uno o más núcleos en forma de hilo, estos hilos también se pueden usar como cordones para detectar o extraer el sistema intrauterino después del uso o cuando sea necesario.

El sistema intrauterino de acuerdo con la invención -

ya sea el armazón o el depósito o ambos— puede comprender, además, al menos un medio de contraste para imágenes a fin de facilitar la detección del dispositivo sin la intrusión física en el área del cuerpo en donde se insertó el dispositivo. El medio puede ser, por ejemplo, un agente de contraste para rayos X, un agente ferromagnético o un agente para la obtención de imágenes del sistema por ecografía o fluoroscopia.

Dicho medio de contraste de imágenes se selecciona preferentemente del grupo conformado por los siguientes:

a) Un revestimiento de metal inerte sobre, al menos, parte del cuerpo del sistema intrauterino.

b) Inserciones, sujetadores, anillos o camisas de metal inerte ubicados en forma fija sobre el cuerpo del sistema intrauterino.

c) Polvo o partículas ferromagnéticas o metálicas o sales metálicas o de metal alcalino adecuadas, mezclados durante el paso de la formación del compuesto en las materias primas del armazón, la matriz del núcleo o la membrana del sistema intrauterino.

d) Una copa, un conector, un adaptador, una abrazadera, una camisa, un eje o un sostén de metal, fijados a una posición adecuada sobre el armazón, que también se pueden usar para anclar o unir el depósito sobre el armazón.

Preferentemente, el metal se selecciona entre el grupo conformado por metales inertes, tales como plata, oro, titanio, tungsteno, bismuto, platino, tántalo y paladio. Los metales preferidos son la plata, el oro, el titanio y el platino, conocidos por ser compatibles (es decir, físicamente inertes) con el cuerpo humano. No obstante, también se puede usar cobre.

Típicamente, el espesor del revestimiento metálico puede variar entre aproximadamente 0,1 nm y alrededor de 500 nm; preferentemente, entre aproximadamente 1 nm y alrededor de 50 nm. No obstante, es posible utilizar revestimientos de mayor espesor aún, de aproximadamente 0,1 mm.

Los sujetadores, anillos, camisas o similares, de metal, pueden no estar incrustados —o estarlo al menos parcialmente— en el cuerpo de un SIU. La incrustación parcial de las partes metálicas alisa la superficie del SIU pero no perjudica la visibilidad sonográfica en comparación con las contrapartes no incrustadas. En el caso de los anillos, es ventajoso usar anillos dobles para aumentar la ecogenecidad. En el caso de los sujetadores y camisas, cuanto más ancho es el sujetador o la camisa, mejor es la visibilidad.

Si se mezclan partículas, sales o polvo de metal con la materia prima del armazón, la matriz del núcleo o la

membrana de un SIU, durante el paso de formación del compuesto, la cantidad de polvo de metal abarca, típicamente, desde aproximadamente el 0,1 % hasta alrededor del 25 % en peso —preferentemente desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 10 % en peso— de la materia prima.

El sistema intrauterino de acuerdo con la invención, se diseñó para ser insertado durante un plazo relativamente largo en la cavidad uterina. Sin embargo, la inserción a largo plazo puede variar en gran medida, por ejemplo, puede abarcar desde un par de semanas hasta varios años, pero el período abarca, típicamente, desde 1 hasta 10 años, preferentemente, desde 1 hasta 5 años.

De acuerdo con la invención, el armazón del dispositivo intrauterino comprende elastómeros de poliuretanos termoplásticos que se pueden preparar mediante el uso de métodos conocidos a partir de los reactivos definidos con anterioridad, que comprenden polioliol, diisocianato, extensores de cadena y, en forma opcional, terminadores de cadena monofuncionales, catalizador o catalizadores, sustancias auxiliares convencionales y aditivos. Específicamente, dichos poliuretanos termoplásticos tienen excelente resistencia a la hidrólisis, la luz, la degradación oxidativa, el calor y similares. También tienen excelentes propiedades mecánicas

con respecto a la flexibilidad, propiedades de temperatura baja y recuperación elástica.

Preferentemente, el poliol incluye, por ejemplo, polioles poliéteres, polioles poliésteres y polioles de policarbonato. Como componente de poliol b) se usan los que tienen un promedio que oscila desde al menos 1,8 hasta no más de 3,0 átomos de hidrógeno activo de Zerewitinoff y un peso molecular promedio en número Mn que abarca desde 501 hasta 10000. A menudo, los polioles contienen pequeñas cantidades de compuestos no lineales generados a partir de su preparación. Por ende, con frecuencia se usa la expresión "polioles sustancialmente lineales". Con preferencia, el componente de poliol consiste en desde el 100 hasta el 50 % en moles -preferentemente, desde el 100 hasta el 65 % en moles y, más preferentemente, desde el 100 hasta el 70 % en moles- de al menos un poliol de policarbonato, con un peso molecular promedio en número comprendido entre 501 y 3000 g/mol -preferentemente, desde 1000 hasta 2500 g/mol y entre el 0 y el 50 % en moles- de un poliol poliéter y/o poliéster, con un peso molecular promedio en número que abarca desde 501 hasta 10.000 g/mol -con preferencia, desde el 0 hasta el 35 % en moles- de un poliol poliéter y/o poliéster con un peso molecular promedio en número comprendido entre 501 y 6000 g/mol -y más preferentemente, desde el 0 hasta el 30 % en moles- de

un poliol poliéter y/o poliéster, con un peso molecular promedio en número comprendido entre 700 y 4000 g/mol.

El poliol de policarbonato puede ser, por ejemplo, un poliol de policarbonato obtenible mediante la polimerización por apertura de anillo de un carbonato de alquilenos, mediante transesterificación de un compuesto diol con un cloroformato o mediante una reacción de un poliol con fosgeno o un dialquilcarbonato o un diarilcarbonato. El dialquilcarbonato puede ser un alquilcarbonato C1-C4 tal como, por ejemplo, dimetilcarbonato y dietilcarbonato. Los dioles o mezclas de dioles adecuados comprenden los alcoholes polihídricos mencionados per se con anterioridad, en relación con los polioles poliésteres y que tienen una funcionalidad de OH de 2 o más, por ejemplo, tales como 2-metilpropanodiol, dipropilenglicol, 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, 3-metil-1,5-pentanodiol, neopentilglicol, 1,5-octanodiol, 1,4-bis-(hidroximetil)ciclohexano y similares. Preferentemente, los dioles son 1,4-butanodiol y 1,6-hexanodiol y mezclas de los mismos.

Preferentemente, dichos polioles de policarbonato tienen pesos moleculares promedios en número que abarcan desde 501 hasta 3000 g/mol; particularmente, con preferencia, desde 1000 hasta 2500 g/mol.

Los polioles poliéteres pueden ser homopolímeros o

copolímeros de óxidos de alquileo que incluyen óxidos de alquileo C2-C5 tales como, por ejemplo, óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno, tetrahidrofurano y 3-metiltetrahidrofurano; homopolímeros o copolímeros de los óxidos de alquileo anteriores obtenidos al usar, como agente iniciador, agua; polioles C2-C40, tales como etilenglicol, propilenglicol, alcohol 12-hidroxiestearílico y dimerdiol hidrogenado y abductos de los óxidos de alquileo anteriores con bisfenol-A o bisfenol-A hidrogenado. Estos polioles poliéteres se pueden usar en forma individual o en combinación de dos o más. Los ejemplos específicos son polioxietilenglicol, polioxipropilenglicol, polioxitetrametilenglicol, polioxietilén polioxitetrametilenglicol, polioxipropilén polioxitetrametilenglicol y polioxietilén polioxipropilén polioxitetrametilenglicol. Los dioles poliéteres lineales tienen pesos moleculares promedios en número M_n que abarcan desde 501 hasta 6000; preferentemente, desde 700 hasta 4000. Se pueden usar ya sea en forma individual o bien en forma de mezclas entre sí.

Los polioles poliésteres adecuados se pueden preparar, por ejemplo, a partir de ácidos dicarboxílicos que tienen desde 2 hasta 12 átomos de carbono —preferentemente, desde 4 hasta 6 átomos de carbono— y alcoholes polihídricos. Como ácidos dicarboxílicos, entran en consideración, por

ejemplo, los ácidos dicarboxílicos alifáticos, tales como ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido subérico, ácido azelaico y ácido sebácico o ácidos dicarboxílicos aromáticos, tales como ácido ftálico, ácido isoftálico y ácido tereftálico. Los ácidos dicarboxílicos se pueden usar en forma individual o en forma de mezclas, por ejemplo, en forma de una mezcla de ácido succínico, glutárico y adípico. Los ejemplos de alcoholes polihídricos son los glicoles que tienen desde 2 hasta 12 - preferentemente, desde 2 hasta 6- átomos de carbono, por ejemplo etilenglicol, dietilenglicol, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol, 1,3-propanodiol o dipropilenglicol. Según las propiedades deseadas, los alcoholes polihídricos se pueden usar por su propia cuenta o en forma de mezcla entre sí. También son adecuados los ésteres de los ácidos carboxílicos con los dioles mencionados, tales como 1,4-butanodiol o 1,6-hexanodiol; los productos de condensación de los ácidos ω -hidroxicarboxílicos, tales como ácido ω -hidroxicaprónico o los productos de polimerización de las lactonas, por ejemplo, ϵ -caprolactona o ω -caprolactonas opcionalmente sustituidas. Como dioles poliésteres se usan, preferentemente, etanodiol poliadipatos, 1,4-butanodiol poliadipatos, etanodiol-1,4-butanodiol poliadipatos, 1,6-

hexanodiol poliadipatos, 1,6-hexanodiol-neopentil glicol poliadipatos, 1,6-hexanodiol-1,4-butanodiol poliadipatos y policaprocatonas. Los dioles poliésteres tienen pesos moleculares promedios en número Mn que abarcan desde 501 hasta 10.000 -preferentemente, desde 700 hasta 4000- y se pueden usar en forma individual o en forma de mezclas entre sí.

Los poliisocianatos usados en la presente invención pueden ser, por ejemplo, diisocianatos alifáticos o una mezcla de diisocianatos alifáticos; preferentemente, mezclas de 1,6-hexametilenodiisocianato.

Los ejemplos de diisocianatos adecuados incluyen los diisocianatos alifáticos seleccionados, por ejemplo, entre el grupo conformado por diisocianato de trimetileno, diisocianato de 1,4-tetrametileno, diisocianato de 1,6-hexametileno, diisocianato de 2,2,4- y/o 2,4,4-trimetilhexametilen, diisocianato de decametilen, diisocianato de etilen, diisocianato de etiliden, propileno-1,2-diisocianato, ciclohexano-1,4-diisocianato, diisocianato de 4,4'-diciclohexilmetano y los diisocianatos isoméricos de ciclohexanodimetilen, diisocianato de isoforona y mezclas de los mismos.

Se prefiere usar el diisocianato de 1,6-hexametileno.

Los extensores de cadena c) pueden ser alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos. Los ejemplos de los mismos

están constituidos por los dioles, con inclusión de dioles poliésteres, dioles poliéteres y dioles de policarbonato, diaminas y amino alcoholes. El extensor de cadena es, preferentemente, por ejemplo, un diol tal como 1,2-etanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol o hidroquinona bis-2-hidroxietil éter (HQEE, *HydroQuinone bis-2-hydroxyEthyl Ether*). Se prefieren 1,8-octanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol e hidroquinona bis-2-hidroxietil éter (HQEE). En particular, se prefieren 1,12-dodecanodiol e hidroquinona bis-2-hidroxietil éter (HQEE). En la presente invención, también se prefieren particularmente las mezclas de un oligómero de cadena recta, preparado a partir de 1,6-hexanodiol y ϵ -caprolactona, e hidroquinona bis-2-hidroxietil éter (HQEE).

Las aminas o los alcoholes monofuncionales pueden usarse, en forma opcional, como un terminador de cadena d).

Preferentemente, los catalizadores se usan en las mezclas de reacción de poliuretano. Se puede emplear cualquiera de los catalizadores empleados convencionalmente o conocidos en el estado de la técnica y la bibliografía por catalizar la reacción de un isocianato con un compuesto que contiene hidrógeno reactivo para este propósito. En particular, dichos catalizadores incluyen sales de ácidos orgánicos e inorgánicos -y derivados organometálicos- de

bismuto, estaño, hierro, antimonio, cobalto, torio, aluminio, zinc, níquel, cerio, molibdeno, vanadio, cobre, manganeso y zirconio, así como también fosfinas y aminas orgánicas terciarias. Los catalizadores representativos incluyen, por ejemplo, catalizadores de bismuto obstaculizados en forma estérica, por ejemplo, tales como bismuto-neodecanoato, bismuto-octoato o bismuto carboxilato (BiCat); compuestos de estaño tales como diacetato de estaño, dioctoato de estaño, dilaurato de estaño o las sales de dialquil estaño de los ácidos carboxílicos alifáticos, por ejemplo, diacetato de dibutil estaño, dilaurato de dibutil estaño, dioctoato de dibutil estaño; ésteres titánicos; compuestos de hierro, por ejemplo, acetilacetato férrico o similares. Las cantidades de los catalizadores usualmente usados abarcan desde 0,0001 hasta 0,5 partes en peso por 100 partes en peso del compuesto polihidroxí (b).

Además de los catalizadores, también se pueden agregar auxiliares convencionales a los componentes estructurales con inclusión, por ejemplo, de sustancias activas en superficie; agentes retardadores de llama; agentes de nucleación; antioxidantes; revestimientos; materiales colorantes; conservantes; lubricantes; agentes de liberación de moho; tinturas; pigmentos y -de ser apropiado- estabilizadores, por ejemplo, con respecto a la

hidrólisis, la luz, el calor o la decoloración; rellenos orgánicos y/o inorgánicos, que pueden usarse, por ejemplo, para la identificación o detección del sistema intrauterino, tales como partículas magnéticas o metálicas o un medio de contraste para rayos X como sulfato de bario, agentes de refuerzo y plastificantes.

Los ejemplos de estabilizadores a la luz UV adecuados que se pueden usar incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, Tinuvin® 144, Tinuvin® 234, Tinuvin® 328, Tinuvin® 765, Tinuvin® 770, todos los cuales se encuentran disponibles a nivel comercial. Entre los antioxidantes disponibles a nivel comercial que se consideran útiles, se pueden citar UVINUL® A03 y IRGANOX® 1010, IRGANOX® 1035, IRGANOX® 1076, IRGANOX® 1098 y IRGANOX® 1222. Un antioxidante y desactivador metálico disponible a nivel comercial, es el IRGANOX® MD 1024.

El elastómero de poliuretano de la presente invención se puede preparar al hacer reaccionar un diol de policarbonato con un compuesto de diisocianato y extensores de cadena en presencia de un catalizador y opcionalmente rellenos y, en forma opcional, en presencia de un antioxidante y/o un agente endurecedor y otros aditivos, si el caso lo requiere. Además, se puede usar un lubricante adecuado o un agente de liberación de moho. Se puede emplear un método conocido, seleccionado entre un método de

operación única, un método de prepolímeros, etc.

De acuerdo con una forma de realización preferida, el elastómero de poliuretano termoplástico se obtiene al hacer reaccionar un diol de policarbonato, preparado a partir de 1,6-hexanodiol y dimetil carbonato, y que tiene un peso molecular promedio en número que abarca desde 501 hasta 3000 g/mol —preferentemente, desde 501 hasta 2500 g/mol y más preferentemente, desde 1000 hasta 2500— con 1,6-hexametilenodiisocianato; una mezcla de un oligómero de cadena recta, preparado a partir de 1,6-hexanodiol y ϵ -caprolactona e hidroquinona bis(2-hidroxietil)éter, como extensor de cadena. Otro elastómero de poliuretano termoplástico preferido se obtiene al hacer reaccionar un diol de policarbonato, preparado a partir de 1,6-hexanodiol y dimetilcarbonato y que tiene un peso molecular promedio en número que abarca desde 501 hasta 3000 g/mol —preferentemente, desde 501 hasta 2500 y más preferentemente, desde 1000 hasta 2500 g/mol— con 1,6-hexametilenodiisocianato y 1,12-dodecanodiol, como extensor de cadena.

Por ende, una forma de realización de la invención consiste en un elastómero de poliuretano termoplástico estable a la luz, que comprende el producto de reacción de los siguientes:

- a) Uno o más diisocianatos alifáticos y/o

cicloalifáticos con un contenido de isocianato que oscila entre el 32 % y el 75 % en peso.

b) Al menos un componente de poliol que tiene un peso molecular promedio en número Mn que abarca desde 501 hasta 10.000 g/mol y, en promedio, desde 1,8 hasta no más de 3,0 átomos de hidrógeno activo de Zerewitinoff.

c) Al menos un componente de alcohol polifuncional de bajo peso molecular, que tiene un peso molecular promedio en número Mn que abarca desde 60 hasta 500 g/mol y en promedio desde al menos 1,8 hasta no más de 3,0 átomos de hidrógeno activo de Zerewitinoff como extensor de cadena.

d) En forma opcional, alcoholes monofuncionales como terminadores de cadena.

En presencia de los siguientes:

e) Uno o más catalizadores.

Con el agregado de lo siguiente:

f) Una cantidad que oscila entre el 0 % y el 35 % en peso -sobre la base del peso del poliuretano termoplástico hecho de los componentes a) a d) - de rellenos inorgánicos.

g) En forma opcional, otros aditivos y/o sustancias auxiliares.

En los cuales, la relación de los grupos isocianato de a) con respecto a los grupos reactivos de isocianato de b), c) y opcionalmente d), abarca desde 0,9:1 hasta 1,1:1.

En una forma de realización, el elastómero de

poliuretano termoplástico comprende el producto de reacción de los siguientes:

a) Un componente de isocianato que comprende lo siguiente:

a1) Desde el 50 hasta el 100 % en moles de diisocianato de 1,6-hexametileno.

a2) Desde el 0 hasta el 50 % en moles de un diisocianato alifático, distinto de diisocianato de 1,6-hexametileno o una mezcla de diisocianatos alifáticos y/o cicloalifáticos, que no incluye diisocianato de 1,6-hexametileno.

b) Un componente de poliol que comprende lo siguiente:

b1) Desde el 50 hasta el 100 % en moles de al menos un diol de policarbonato, con un peso molecular promedio en número que abarca desde 501 hasta 3000 g/mol.

b2) Desde el 0 hasta el 50 % en moles de un diol polimérico distinto de un diol de policarbonato, con un peso molecular promedio en número que abarca desde 501 hasta 6000 g/mol.

c) Un componente extensor de cadena que comprende al menos un extensor de cadena disfuncional, seleccionado entre el grupo que comprende extensores de cadena que tienen un peso molecular promedio en número que abarca desde 90 hasta 286 g/mol y los productos de reacción de

estos extensores de cadena disfuncionales con ϵ -caprolactona o ácidos carboxílicos disfuncionales; en donde dichos productos de reacción corresponden a la fórmula (I) o la fórmula (II), tal como se definieron con anterioridad.

d) En forma opcional, alcoholes monofuncionales como terminadores de cadena.

En presencia de los siguientes:

e) Uno o más catalizadores.

Con el agregado de lo siguiente:

f) Una cantidad que abarca desde el 0,1 hasta el 35 % en peso, sobre la base del peso del poliuretano termoplástico hecho de los componentes a) a d), de rellenos inorgánicos.

g) En forma opcional, otros aditivos y/o sustancias auxiliares.

En los cuales, la relación de los grupos isocianato de a) con respecto a los grupos reactivos de isocianato de b), c) y d), oscila entre 0,9:1 y 1,1:1.

Preferentemente, el elastómero de poliuretano termoplástico comprende el producto de reacción de los siguientes:

a1) Desde el 65 hasta el 100 % en moles de diisocianato de 1,6-hexametileno.

a2) Desde el 0 hasta el 35 % en moles de un diisocianato alifático distinto a diisocianato de 1,6-

hexametileno o una mezcla de diisocianatos alifáticos y/o cicloalifáticos, que no incluye diisocianato de 1,6-hexametileno.

b) Un componente de poliol que comprende lo siguiente:

b1) Desde el 65 hasta el 100 % en moles de al menos un diol de policarbonato con un peso molecular promedio en número que abarca desde 501 hasta 3000 g/mol.

b2) Desde el 0 hasta el 35 % en moles de un diol poliéter y/o un diol poliéster con un peso molecular promedio en número que abarca desde 501 hasta 4000 g/mol.

c) Un componente extensor de cadena que comprende lo siguiente:

c1) Desde el 35 hasta el 100 % en moles de al menos un extensor de cadena disfuncional que tiene un peso molecular promedio en número que abarca desde 118 hasta 286 g/mol.

c2) Desde el 0 hasta el 65 % en moles de un extensor de cadena con un peso molecular promedio en número que oscila entre 104 y 500 g/mol, que es diferente del extensor de cadena c1), correspondiente a la fórmula (I) o la fórmula (II), tal como se definieron con anterioridad.

d) En forma opcional, alcoholes monofuncionales como terminadores de cadena.

En presencia de los siguientes:

e) Uno o más catalizadores.

Con el agregado de lo siguiente:

f) Una cantidad que abarca desde el 0,1 hasta el 35 % en peso -sobre la base del peso del poliuretano termoplástico hecho de los componentes a) a d)- de rellenos inorgánicos.

g) En forma opcional, otros aditivos y/o sustancias auxiliares.

En los cuales, la relación de los grupos isocianato de a) respecto de los grupos reactivos de isocianato de b), c) y d) oscila entre 0,9:1 y 1,1:1.

En otra forma de realización preferida más, el elastómero de poliuretano termoplástico comprende el producto de reacción de los siguientes:

a) Un componente de isocianato que comprende lo siguiente:

a1) Desde el 70 hasta el 100 % en moles de diisocianato de 1,6-hexametileno.

a2) Desde el 0 hasta el 30 % en moles de un diisocianato alifático distinto del diisocianato de 1,6-hexametileno o una mezcla de diisocianatos alifáticos y/o cicloalifáticos que no incluye diisocianato de 1,6-hexametileno.

b) Un componente de poliol que comprende lo siguiente:

b1) Desde el 70 hasta el 100 % en moles de al menos un diol de policarbonato, con un peso molecular promedio en número que abarca desde 1000 hasta 2500 g/mol.

b2) Desde el 0 hasta el 30 % en moles de un diol poliéter y/o un diol poliéster con un peso molecular promedio en número que abarca desde 600 hasta 4000 g/mol.

c) Un componente extensor de cadena que comprende lo siguiente:

c1) Desde el 35 hasta el 95 % en moles de al menos un extensor de cadena disfuncional que tiene un peso molecular promedio en número que abarca desde 146 hasta 286 g/mol.

c2) Desde el 5 hasta el 65 % en moles de un extensor de cadena con un peso molecular promedio en número que oscila entre 104 y 500 g/mol, que es diferente del extensor de cadena c1), correspondiente a la fórmula (I) o la fórmula (II) tal como se definieron con anterioridad.

d) En forma opcional, alcoholes monofuncionales como terminadores de cadena.

En presencia de los siguientes:

e) Uno o más catalizadores.

Con el agregado de lo siguiente:

f) Una cantidad que abarca desde el 0,1 hasta el 35 % en peso -sobre la base del peso del poliuretano termoplástico hecho de los componentes a) a d)- de rellenos

inorgánicos.

g) En forma opcional, otros aditivos y/o sustancias auxiliares.

En los cuales, la relación de los grupos isocianato de a) con respecto a los grupos reactivos de isocianato de b), c) y d) oscila entre 0,9:1 y 1,1:1.

Las composiciones poliméricas del núcleo, la membrana y la posible membrana de separación o el compartimiento de placebo inerte, pueden ser iguales o diferentes y pueden representar un único polímero o una composición polimérica, o pueden estar conformados por polímeros que se combinan entre sí. En principio, cualquier polímero -ya sea biodegradable o no- se puede usar siempre que sea biocompatible. Asimismo, el sistema intrauterino debería retener la integridad estructural durante todo el período de uso destinado.

Los materiales adecuados son naturales o sintéticos; preferentemente, materiales que son biológicamente compatibles con los fluidos corporales y tejidos del útero, y esencialmente insolubles en los fluidos corporales con los cuales el dispositivo entra en contacto. El uso de materiales de rápida disolución o materiales altamente solubles en los fluidos corporales naturales ha de evitarse, ya que el sistema está destinado a permanecer en su lugar durante períodos prolongados.

Una composición polimérica preferida comprende elastómero basado en siloxano, poliuretano termoplástico, elastómero de poliuretano termoplástico, EVA, elastómero de silicona y poliuretano termoplástico o una mezcla de, al menos, dos de ellos.

La integridad estructural del material se puede aumentar mediante el agregado de un material particulado tal como sílice o tierra diatomácea. Los elastómeros también se pueden mezclar con otros aditivos para ajustar las propiedades hidrófilas o hidrófobas del elastómero, al tiempo que debe tenerse en cuenta que todos los aditivos necesitan ser biocompatibles e inocuos para la paciente. El núcleo o la membrana también puede comprender material adicional para ajustar adicionalmente la velocidad de liberación de una o varias sustancias terapéuticas, por ejemplo, agentes formadores de complejos tales como derivados de ciclodextrina, para ajustar el efecto inicial de la sustancia al nivel deseado o aceptado o un éster de ácido graso, preferentemente, uno que contiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono. Las sustancias auxiliares, tales como, por ejemplo, agentes tensioactivos, agentes antiespumantes, estabilizadores, solubilizantes o agentes retardadores de absorción -o una mezcla de cualesquiera de dos o más de dichas sustancias- también se pueden agregar para impartir las propiedades físicas deseadas al cuerpo

del sistema de suministro. Además, los aditivos tales como pigmentos, agentes abrillantadores, agentes de acabado mate, colorantes, mica o similares, se pueden agregar al cuerpo del sistema de suministro o a la membrana -o a ambos- a fin de brindar una apariencia visual deseable al sistema de suministro. Además, la matriz polimérica puede comprender otro material que se puede usar, por ejemplo, para identificar o detectar el sistema intrauterino, tal como partículas metálicas o magnéticas o un medio de contraste para rayos X, tal como sulfato de bario.

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

Se ha encontrado que las fuerzas de inserción de los dispositivos intrauterinos (DIU) y sistemas intrauterinos (SIU) dependen del material y las dimensiones del dispositivo, de las características tales como el contorno del borde principal y del diseño de las dimensiones y las propiedades del material del elemento de inserción. Se ha observado que las fuerzas causadas por el proceso de extracción del dispositivo, dependen de las dimensiones, la flexibilidad y el diseño del SIU. Estas fuerzas pueden provocar dolor durante la inserción y extracción, así como también incomodidad durante el uso del sistema. También se cree que las dimensiones y el material del SIU afectan la

comodidad de uso del SIU cuando se coloca en el útero. Asimismo, un tamaño optimizado de un DIU con relación a la cavidad uterina, está asociado con el riesgo reducido de complicaciones, tal como la expulsión del DIU o metrorragia anormal.

Para evaluar las propiedades de los sistemas intrauterinos y para proveer una base científica a fin de evaluar y desarrollar la construcción y el diseño óptimos de estos sistemas, para alcanzar una máxima comodidad de uso y una colocación apropiada del sistema en el útero, se utilizó un modelado virtual asistido por computadora y se desarrollaron modelos de prueba de laboratorio funcionales relevantes.

El modelo con una anatomía pélvica femenina típica – con inclusión de características materiales que brindan una respuesta táctil similar a la existente en una situación *in vivo*– se diseñó y se fabricó al modelar las partes internas mediante el uso de polímeros apropiados para brindar una sensación lo más realista posible. Se utilizaron elementos intercambiables del cuello uterino y el útero que tenían diferentes tamaños y formas, así como también una variedad de posiciones (anteversión, retroversión), a fin de ajustar e intercambiar la anatomía y permitir la simulación de todo el rango de la anatomía pélvica femenina. También se podría ajustar la flexión –es decir, la región de bisagra entre el

cuello uterino y el cuerpo uterino— para permitir la comparación de las fuerzas de inserción y de extracción que causan dolor durante estos procedimientos, respectivamente.

Con los modelos de prueba, se podrían simular las características anatómicas que ejercen un impacto sobre las características críticas del dispositivo en términos de fuerzas de inserción y de extracción, así como también de fuerzas ejercidas a partir de que se colocan *in situ* en el útero. Los modelos de prueba también hicieron posible la introducción de modificaciones para simular las situaciones anatómicas concretas y comparar las propiedades y el comportamiento de estos sistemas con los dispositivos intrauterinos y sistemas intrauterinos existentes. Los modelos también posibilitaron un montaje *in vitro* para la evaluación relativa repetible de los atributos, con la posibilidad de incluir tejido animal para la evaluación absoluta.

La presión causada por el sistema intrauterino sobre las paredes del útero y el cuello uterino, se calculó mediante la utilización de modelos de prueba de laboratorio y modelado virtual asistido por computadora. La colocación correcta y la tendencia a la expulsión, se pueden deducir sobre la base de las fuerzas relativas que el sistema ejerce sobre el fondo uterino, las paredes uterinas y el cuello uterino.

Los experimentos realizados con los modelos de prueba de laboratorio, confirmaron que las fuerzas de inserción sí dependieron principalmente de las dimensiones, las características de diseño y las propiedades del material del sistema intrauterino. Las fuerzas necesarias para la extracción del sistema intrauterino -que representan la propensión del sistema a la expulsión- dependen de las dimensiones, la flexibilidad y el diseño del SIU.

Los sistemas intrauterinos de acuerdo con la presente invención, tienen un cuerpo con superficies blandas y curvas suaves, sin perfiles puntiagudos que provocarían lesiones en el útero. Por ende, dichos sistemas cumplen especialmente con los requisitos de un sistema intrauterino ideal.

De acuerdo con la invención, se encontró que los sistemas intrauterinos que tienen un armazón cerrado continuo, ejercen presiones relativamente bajas, lo que sugiere que estos sistemas son más cómodos que la mayoría de los sistemas y dispositivos intrauterinos existentes. En las pruebas de simulación, parece que los sistemas intrauterinos que tienen, por ejemplo, un armazón en forma de útero más natural, son más propensos orientarse hacia el fondo uterino, en comparación con los sistemas que tienen armazones de forma esencialmente redonda. Los armazones especialmente poligonales -tales como los triangulares y

pentagonales- así como también los que tienen forma de almendra o escudo, es decir, los armazones que se ahúsan hacia el cuello uterino, por lo general, ejercen una mayor proporción de fuerza total sobre el fondo uterino, por lo que tienen una tendencia muy baja -o nula- a la expulsión. Asimismo, estos armazones tienen una saliente reducida en las uniones entre el útero y las trompas de Falopio, por ende, no irritan las paredes uterinas de manera alguna.

Las formas más redondas que tienen tendencia a extenderse o alargarse en sentido descendente -o en ambas direcciones- y presionar sobre el cuello uterino, tienen mayor tendencia a la expulsión. El tamaño del sistema intrauterino es, naturalmente, un factor importante. Los armazones poligonales que tienen esquinas redondeadas -por ejemplo, en forma de almendra o escudo- que se modelaron demasiado grandes para el útero en forma intencionada, tienen propensión a alargarse y presionar tanto el útero como el cuello uterino. Algunos armazones orientados hacia el fondo uterino, si bien no ejercen presión sobre el cuello uterino, pueden aplicar una fuerza elevada sobre las paredes superiores del útero, especialmente si la parte superior del armazón es muy rígida o relativamente grande. Este problema que perjudica las propiedades de adaptabilidad, se puede superar al optimizar el tamaño del armazón y seleccionar un material adecuado para el armazón.

Una sección transversal más plana del armazón poligonal —en contraposición con una sección transversal sustancialmente redonda— tiende a incrementar la memoria del dispositivo y la fuerza de apertura y a generar presiones menores sobre el útero, lo que sugiere que un diseño basado en esta forma podría demostrar tanto propiedades de orientación hacia el fondo uterino como de alto cumplimiento terapéutico. Asimismo, la sección transversal variable del armazón, por ejemplo, con una disminución de diámetro en las esquinas de un armazón poligonal, se puede usar para reducir la rigidez.

Métodos de fabricación

Los sistemas intrauterinos de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante métodos ampliamente conocidos en el estado de la técnica. Se puede usar una variedad de técnicas de procesamiento termoplástico, con inclusión de, por ejemplo, técnicas de extrusión, tales como extrusión, coextrusión, extrusión multicapa, extrusión multilumen y así sucesivamente, como así también técnicas de moldeo, tales como moldeo giratorio y moldeo por inyección, que incluyen tecnología de moldeo por coinyección o inyección secuencial, moldeo por inyección laminar —donde es deseable obtener estructuras multicapa— y cualesquiera de los otros métodos conocidos en la técnica. La geometría deseada del sistema intrauterino se puede alcanzar al usar moldes de

tamaño y forma apropiados o matrices para extrusión. El armazón y el depósito se pueden fabricar por separado, después de su ensamblaje, en forma simultánea o secuencial.

El moldeo por inyección de uno o más materiales poliméricos se puede usar para producir de manera eficiente un armazón, un depósito que comprende una membrana y un núcleo que contiene, en forma opcional, un agente activo o un sistema intrauterino completo, que comprende un armazón y un depósito. La composición polimérica se puede inyectar en la cavidad de un molde de forma deseada secuencialmente con una o más jeringas o boquillas de inyección, o simultáneamente al usar una boquilla para coinyección que tiene dos aberturas axialmente simétricas. El molde puede ser capaz de producir más de un artículo en un ciclo de inyección determinado, mediante el uso de múltiples cavidades de moldes. Los moldes y los diseños de los moldes son ampliamente conocidos en el estado de la técnica y se pueden seleccionar o adaptar para producir la forma física deseada del producto.

Otro método de fabricación preferido comprende la extrusión. La composición polimérica seleccionada se extruye a través de una matriz adecuada para formar un extruido en forma de tubo o de vara, que tiene la forma y el diámetro deseados de la sección transversal. La fibra se corta en piezas que tienen una longitud adecuada necesaria

para formar el armazón, el depósito o el medio de soporte para el armazón, cada uno de los cuales tiene una forma y un tamaño deseados. Luego, las piezas se ensamblan de cualquier manera al usar diferentes métodos adecuados para este fin, por ejemplo, al colocar la pieza o las piezas en un molde que tiene la forma deseada para producir un depósito de tipo vara, que tiene uno o más núcleos o un armazón cerrado continuo, como se describió con anterioridad. Los extremos de las piezas extruidas se pueden unir en forma apropiada utilizando un medio de acoplamiento, de ser necesario.

El medio de acoplamiento puede ser cualquier método, mecanismo, dispositivo o material para unir materiales o estructuras conocido en la técnica. Los medios de acoplamiento incluyen, a modo de ejemplo, moldeo por inyección, técnicas de soldadura -tal como la técnica de soldadura con gas caliente, ampliamente conocida en el la técnica-, unión por solvente, unión por adhesivo, uso de una capa de composición formadora de elastómero reticulable no endurecido, fusión térmica, unión por calor, presión y similares. Cuando se fabrica el armazón, la sustancia polimérica debe ser lo suficientemente flexible cuando está seca como para permitir que las varas se doblen y tomen la forma final del armazón.

Los elementos de armazón tubulares también se pueden

unir en un sistema cerrado al usar un tapón o un obturador elaborado a partir de un material biocompatible inerte. Los ejemplos de materiales adecuados son los metales -tales como oro, plata o aleaciones de plata, tántalo, platino, vidrio o material cerámico- o cualesquiera de los polímeros adecuados. Si fuera conveniente, se puede usar un adhesivo biocompatible para sellar o unir mejor el tapón u obturador al elemento del armazón.

La membrana, película o capa polimérica, se puede aplicar sobre el armazón, el núcleo o el conjunto de núcleos de acuerdo con métodos conocidos; por ejemplo, al usar métodos de extrusión o moldeo por inyección, revestimiento, aspersión o inmersión. Se puede utilizar el revestimiento discontinuo para producir depósitos con extremos sellados. Como alternativa, se puede usar el tubo de membrana prefabricada. En primer lugar, el tubo se expande mecánicamente, por ejemplo, con un dispositivo adecuado o al usar, por ejemplo, gas presurizado -tal como aire- o al expandir el tubo en un solvente adecuado, tal como ciclohexano, diglima, isopropanol o en una mezcla de solventes y, después, el tubo de membrana expandido se monta sobre el núcleo. Cuando el solvente se evapora, la membrana se tensa sobre el núcleo.

Los depósitos que comprenden varios núcleos o el elemento del armazón conformado por más de un segmento,

también pueden prepararse, por ejemplo, al usar un método de coextrusión descrito en el documento de patente finlandesa con el número FI 97947. El polímero -o la composición polimérica- se procesa hasta obtener el tamaño y la forma deseados, mediante el uso de métodos de extrusión conocidos. Luego, la capa de membrana se puede aplicar sobre los núcleos prefabricados de tamaño adecuado al alimentar cada uno de los núcleos a la extrusora seguidamente ya sea de otro núcleo o bien, de un espacio vacío lleno con aire que, durante el proceso de extrusión, se llenará con el material de membrana.

El medio de soporte puede estar constituido por un material sólido o hueco y se puede preparar de manera similar.

Prácticamente, el depósito puede estar en cualquier punto dentro del armazón, en donde al menos un extremo del depósito esté conectado con ese punto sobre la superficie interna del armazón, mediante el uso de diversos métodos alternativos. Para lograr una inserción simple, el depósito se sujeta, preferentemente, a la parte superior o inferior del armazón o a ambas. El armazón o el depósito comprenden medios de cierre o retención para fijar y retener el depósito y evitar que se desplace.

El depósito se puede fijar sobre el armazón mediante el uso de diferentes métodos. El armazón puede comprender,

por ejemplo, una extensión alargada en forma de eje, núcleo, vara o pasador o similares —ya sea metálicos o poliméricos— a un punto adecuado sobre el cual se ensambla el depósito hueco de tipo tubular; preferentemente, al agrandar en primer lugar el diámetro del tubo de depósito hasta cierto grado, por ejemplo, al usar presión o expansión por solvente y, posteriormente, al simplemente deslizar el depósito sobre la extensión o insertar la extensión en el depósito hueco. Con preferencia, la extensión es flexible, a fin de facilitar el ensamblaje del depósito sobre la misma. Una vez que se ensambló el depósito, el extremo libre de la extensión alargada se le puede dar forma, por ejemplo, térmicamente, a fin de crear una característica de retención física para retener mecánicamente el depósito y evitar que se desplace. Para mantener en su lugar el depósito, la extensión también puede comprender un medio de cierre o un obturador de forma adecuada, sobre el cual se inserta el depósito expandido.

El armazón también puede comprender un medio de soporte metálico o polimérico que se dobla en los extremos para formar extensiones de tipo vara sobre las cuales se ensambla o moldea el depósito. Los extremos de un armazón abierto o las mitades del armazón, se pueden insertar en el depósito para unir el depósito y el armazón, por lo que simultáneamente se da forma al sistema intrauterino que

tiene un armazón cerrado continuo. Los extremos de un armazón abierto también se pueden doblar para formar extensiones, sobre las cuales se ensambla o moldea el depósito. Asimismo, el depósito se puede fabricar mediante el revestimiento de la extensión con una capa polimérica, que contiene una sustancia terapéuticamente activa, mediante el uso de moldeo por inyección, inmersión, aspersión y similares.

Otros métodos para sujetar el depósito al armazón incluyen, por ejemplo, técnicas conocidas de soldadura, uso de un adhesivo o uso de inserciones, sujetadores, conectores, adaptadores, medios similares a los broches para tender ropa, abrazaderas o similares -ya sea metálicos o poliméricos- especiales. El sistema intrauterino también se puede fabricar al usar una copa, tapón o camisa metálica o polimérica que, mecánicamente, retiene el depósito, los hilos y el armazón o los extremos de un elemento de armazón abierto. La copa, tapón o camisa podrían presentar estrías sobre la superficie interna para reducir el umbral de fricción estática [stiction] y para permitir un desprendimiento más sencillo. En este caso, preferentemente, los hilos sobresalen a través de la base de la copa. Estos métodos resultan especialmente adecuados para usarse con depósitos sólidos, es decir, los depósitos no tienen una estructura hueca de tipo tubular. Un sistema

intrauterino completo puede fabricarse, además, mediante el uso -por ejemplo- de técnicas de moldeo por inyección.

El armazón de acuerdo con la invención puede estar fabricado, principalmente, en cualquier tamaño según se requiera. Para un funcionamiento y una comodidad de uso óptimos, el tamaño exacto depende del mamífero y de la aplicación en particular, y el tamaño deberá ser tal que el sistema no presente una tendencia a moverse o girar dentro de la cavidad uterina de tamaño promedio. Para una mujer, el diámetro externo del armazón oscila típicamente entre 18 y 42 mm, preferentemente, entre 20 y 38 mm o entre 22 y 36 mm. El diámetro transversal abarca, típicamente, desde 0,5 hasta 10 mm, con preferencia, desde 1 hasta 6 mm y más preferentemente, desde alrededor de 1,5 hasta 4 mm.

Las dimensiones del depósito dependen de la aplicación en la cual ha de usarse el sistema intrauterino. Las dimensiones de un sistema de suministro que contiene droga dependen de la velocidad de liberación esperada de la sustancia terapéuticamente activa y del tiempo de vida útil esperado del sistema intrauterino. En general, el diámetro externo del depósito -o la altura y el ancho, en el caso de un depósito plano o rectangular- puede oscilar entre 0,5 y 5 mm, preferentemente, entre 1 y 3,5 mm. Si el depósito se fabrica mediante métodos de revestimiento, el espesor de la pared puede oscilar desde 0,01 hasta aproximadamente 5 mm,

preferentemente, desde 0,2 hasta 3,5 mm. La longitud del depósito puede variar desde 0,5 mm hasta el diámetro interno del armazón, preferentemente, comprendido entre 15 y 36 mm.

El espesor de la capa polimérica, la membrana o la película que recubren el núcleo es tal que puede fabricarse dentro de las tolerancias aceptables mediante métodos conocidos en el estado de la técnica y, en forma conveniente, yace dentro del rango que abarca desde 0,01 hasta 1,0 mm, preferentemente, desde 0,1 hasta 0,6 mm. El espesor de una capa polimérica que separa los núcleos puede oscilar entre 0,01 y 5 mm.

Los sistemas de suministro intrauterinos de acuerdo con la invención se pueden fabricar en forma aséptica o se pueden esterilizar al usar métodos conocidos; por ejemplo, al usar esterilización física, química o técnica.

Con preferencia, el armazón se fabrica mediante moldeo por inyección al usar métodos conocidos y herramientas que tienen una forma y un tamaño adecuados. El depósito de acuerdo con la presente invención se puede fabricar fácilmente de acuerdo con técnicas estándares. Una vez que se seleccionó la composición polimérica del núcleo o los núcleos, la forma deseada del depósito se alcanza, por ejemplo, mediante moldeo, moldeo por extrusión, o mediante otros procesos apropiados. Cuando el material del núcleo

comprende polímeros tales como elastómeros de silicona, puede ser necesario un paso de endurecimiento adicional. Luego, la capa de membrana o película se aplica al núcleo formado de esta manera, mediante el uso de un método apropiado descrito con anterioridad; por ejemplo, expandir un tubo polimérico prefabricado en un solvente adecuado o por medio del uso del estiramiento mecánico, al colocarlo sobre el núcleo y permitir que el polímero se seque en el lugar, o mediante inmersión, envoltura, aspersión, laminación o de acuerdo con otras técnicas conocidas.

Una sustancia terapéuticamente activa en forma finamente triturada o incluso micronizada, se mezcla en el material polimérico del núcleo antes del procesamiento a fin de lograr una dispersión sustancialmente uniforme. Un experto en la técnica puede elegir fácilmente la geometría del dispositivo y la composición polimérica, de tal manera que se alcance la liberación diaria deseada de dicho agente farmacológicamente activo -al menos uno- y determinar la cantidad del agente terapéuticamente activo necesaria para cada aplicación específica y durante el tiempo de duración deseado. Aquí, el término "geometría" del dispositivo abarca principal y específicamente todas las dimensiones y formas del depósito, es decir, el diámetro transversal o la altura y el ancho, así como también la longitud.

Se puede usar una variedad de diferentes sustancias

profilácticas o terapéuticamente activas junto con la invención. Por "sustancia terapéuticamente activa" se hace referencia a cualquier sustancia o a una sal, un éster o una prodroga de ella que, mediante la administración en el útero, es capaz de tratar un estado de enfermedad (u ofrecer defensa contra dicho estado) en el cuerpo de un ser humano o de un animal. Por "sustancia profiláctica" se hace referencia a cualquier sustancia (o su sal o prodroga) efectiva para la defensa contra un estado de enfermedad en el cuerpo de un ser humano o de un animal, preferentemente, el cuerpo de un ser humano. La o las sustancias activas pueden consistir en material o materiales hidrófilos o lipófilos.

Las sustancias profilácticas o terapéuticamente activas adecuadas para usar en la presente invención incluyen, aunque no taxativamente, las siguientes: hormonas, esteroides, drogas anticonceptivas, drogas para la terapia de reemplazo hormonal, moduladores selectivos del receptor de andrógeno (SARM, *Selective Androgen Receptor Modulators*), drogas para el tratamiento del síndrome premenstrual, drogas para el tratamiento de endometriosis, drogas para el tratamiento de fibromiomas uterinos (liomiosarcoma y liomioma uterino), drogas para la maduración cervical/inducción del parto, moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM, *Selective*

Estrogen Receptor Modulator), moduladores selectivos del receptor de progestina (SPRM, *Selective Progestine Receptor Modulator*), sustancias antimalaria, drogas para el tratamiento de la osteoporosis, antiprogestinas, inhibidores de la aromatasa, sustancias óseo activas, sustancias para el tratamiento de la incontinencia urinaria, inhibidores de la recaptación de la serotonina (SSRI, *Serotonin Reuptake Inhibitor*), drogas para los trastornos del aparato genitourinario, drogas antieméticas, antagonistas de 5HT3, factores contra la angiogenesis, factores del crecimiento, enzimas, anestésicos, analgésicos, anticoagulantes y sustancias trombolíticas, sustancias antiinflamatorias, antimicrobiales, sustancias antiprotozoicas, sustancias antivirales, drogas neurolépticas y antipsicóticas, agonistas y antagonistas de opiáceos, sustancias contra los fibromiomas uterinos, antihipertensivos, inhibidores de la angiotensina, sustancias antiprotozoicas, drogas contra las adicciones, factores contra la angiogenesis, sustancias antibacterianas, sustancias quimioterapéuticas contra el cáncer, antifúngicos, antioxidantes, diuréticos, drogas para el sistema nervioso central, sustancias fibrinolíticas, barredores de radicales libres, sustancias para terapia génica, factores del crecimiento, factores neurotróficos, péptidos, sustancias para terapia

fotodinámica, proteínas, sustancias simpaticomiméticas, inhibidores de trombina, sustancias trombolíticas y una combinación de -como mínimo- dos de ellas.

Las sustancias terapéuticamente activas especialmente adecuadas para usar en la presente invención, incluyen gestágenos seleccionados entre el grupo conformado por los siguientes: levonorgestrel, norgestimat, norelgestromina, noretisterona, didrogesterona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-cetodesogestrel (= etonogestrel), 17-deacetilnorgestimat, 19-norprogesterona, acetoxipregnenolona, alilestrenol, algestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona, etinodiol diacetato, flurogestonacetato, gastrinona, gestodeno, gestrinona, hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, linestrenol (= linoestrenol), mecirogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona (= noretisterona), noretinodrel, norgestrel (con inclusión de d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestrienona, normetisterona, progesterona, quingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-19-norpregna-4,15-dien-20-in-3-ona, tibolona, trimegestona, acetofenido de algestona, nestorona, promegestona, 17-éster de hidroxiprogesterona, 19-nor-17-hidroxiprogesterona, alfa-etinil-testosterona, 17-alfa-

etinil-19-nor-testosterona, d-17-beta-acetoxi-13-beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-onoxima, *tanaproget* o estrógenos seleccionados del grupo conformado por etinilestradiol, mestranol, quinestranol, estradiol, estrona, estrano, estriol, estetrol, estrógenos equinos conjugados.

La cantidad de la sustancia terapéuticamente activa incorporada en el depósito del sistema de suministro, varía según la sustancia terapéuticamente activa en particular, el efecto terapéutico deseado y el tiempo durante el cual se espera que el sistema provea la terapia. Los depósitos con varios tamaños y formas se pueden formular para administrar dosis destinadas a diferentes áreas terapéuticas. El límite superior en la cantidad de sustancia terapéuticamente activa, depende del tamaño del depósito. El límite inferior depende de la actividad de la sustancia terapéuticamente activa y del tiempo de liberación esperado. Un experto en la técnica puede determinar con facilidad la cantidad de sustancia terapéuticamente activa necesaria para cada aplicación específica del sistema de suministro. Preferentemente, la cantidad de sustancia terapéuticamente activa varía entre casi el cero y el 70 % en peso, cuando se mezcla en la composición polimérica; la cantidad preferida fluctúa entre el 20 y el 60 % en peso. Otros rangos posibles de la cantidad de la sustancia terapéuticamente activa, abarcan

desde el 0,5 hasta 70 % en peso, desde el 5 hasta el 65 % en peso, desde el 10 hasta el 50 % en peso, desde el 25 hasta el 70 % en peso, desde el 50 hasta el 60 % en peso y desde el 40 hasta el 50 % en peso.

En virtud de lo anterior, otro objeto de la invención consiste en un método para fabricar un sistema intrauterino que tiene un armazón continuo cerrado y un depósito conectado al armazón; dicho método comprende moldear por inyección, extruir o comprimir el armazón y el depósito mediante el uso de un proceso secuencial que comprende los pasos siguientes: preparar el armazón; preparar la primera composición que comprende un agente terapéuticamente activo y una composición polimérica para proveer un núcleo; preparar la segunda composición, que comprende una composición polimérica para proveer una membrana que recubre el núcleo; combinar el núcleo y la membrana para producir un depósito y conectar conjuntamente el depósito y el armazón.

Evaluación mecánica de los armazones

Las propiedades mecánicas de los sistemas intrauterinos -y, especialmente, del armazón- deben asegurar compatibilidad uterina óptima y aceptabilidad por parte del usuario. Si la resistencia mecánica es demasiado baja, el sistema podría ser expulsado desde el útero o bien, resultar propenso a la ruptura. Si la resistencia

mecánica es demasiado alta, la inflexibilidad del dispositivo podría causar la irritación o ulceración del tejido uterino. Por ende, las características mecánicas, la flexibilidad y la memoria de los armazones, se evalúan mediante el uso de los métodos estándares de compresión descriptos en la bibliografía. La flexibilidad se evalúa para caracterizar la propiedad de un armazón para resistir una deformación baja y moderada a corto plazo. La memoria se mide con el propósito de caracterizar la capacidad de un armazón para recuperar su forma después de una compactación aguda.

La invención se ilustra adicionalmente a través de los siguientes ejemplos.

Se usan las siguientes abreviaturas:

DE C2201: Desmophen® C 2201; diol de policarbonato basado en 1,6-hexanodiol, con un peso molecular promedio en número Mn de 2000 g/mol; producto de Bayer MaterialScience AG.

HDI: diisocianato de 1,6-hexametileno.

HQEE: 1,4-di(2-hidroxietil)hidroquinona

DDO: 1,12-dodecanodiol.

Cap-HDO: extensor de cadena basado en 1,6-hexanodiol y ϵ -caprolactona, preparado tal como se describe en el documento de patente europea con el número 1 854 818 A1 (página 6, línea 5).

Licowax® E: agente de liberación de moho, disponible a través de Clariant GmbH.

Irganox® 1010: antioxidante, disponible a través de Ciba Speciality Chemicals Inc.

Irganox® MD 1024: desactivador metálico y antioxidante primario (fenólico), disponible a través de Ciba Speciality Chemicals Inc.

K-KAT® 348: catalizador de bismuto, disponible a través de King Industries Inc.

BaSO₄: sulfato de bario.

Descripción de la producción de los poliuretanos termoplásticos (TPU, *Thermoplastic Polyurethane*):

Ejemplo 1:

Se calentó una mezcla de 722,3 g de DE C2201, 222,0 g de HQEE, 174 g de Cap-HDO, 4,5 g de Irganox 1010 y 0,7 g de K-Kat 348 a 110 °C, al tiempo que se agitaba con un agitador de paleta, a una velocidad de 500 revoluciones por minuto (rpm). Después de esto, se agregaron 376,4 g de HDI. Luego, la mezcla se agitó hasta obtener el máximo incremento posible en la viscosidad y a continuación se decantó el TPU. El material se trató posteriormente en forma térmica, durante 30 minutos, a 80 °C y luego, después de enfriarse a temperatura ambiente, se granuló. Este material se usó como material base para el ejemplo 3.

Ejemplo 2:

Se calentó una mezcla de 954,6 g de DE C2201, 249,8 g de DDO, 4,5 g de Irganox 1010 y 1,0 g de K-Kat 348 a 125 °C, al tiempo que se agitaba con un agitador de paleta a una velocidad de 500 revoluciones por minuto (rpm). Después de esto, se agregaron 290,1 g de HDI. Luego, la mezcla se agitó hasta obtener el máximo incremento posible en la viscosidad y a continuación, se decantó el TPU. Posteriormente, el material se trató en forma térmica, durante 30 minutos, a 80 °C y luego, después de enfriarse a temperatura ambiente, se granuló.

Ejemplo 3:

Se agregaron 385 g de BaSO₄, 5,25 g de Licowax E y 5,25 g de Irganox MD 1024 a gránulos de TPU 1355, preparados de acuerdo con el ejemplo 1. La mezcla se extruyó en una extrusora del tipo DSE 25/4Z, 360 Nm, que tenía la siguiente estructura:

1. Una zona de alimentación en frío con elementos transportadores.
2. Una primera zona de calentamiento (210 °C) con una primera zona de amasado.
3. Una segunda zona de calentamiento (225 °C) con elementos transportadores y una segunda zona de amasado.
4. Una tercera zona de calentamiento (225 °C) con zona de amasado, elementos transportadores y desgaseado al vacío.

5. Un cabezal de deflexión (220 °C) y matriz (220 °C), con una velocidad de suministro de 4,8 kg/h y una velocidad comprendida entre 30 y 40 rpm.

Luego, los materiales extruidos se procesaron hasta formar gránulos por medio de un granulador de materiales extruidos y láminas moldeadas por inyección por medio de una máquina de moldeo por inyección.

Las propiedades mecánicas de los materiales de poliuretano termoplástico (TPU) de los ejemplos 2 y 3 se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1

Material de TPU	Ejemplo 2	Ejemplo 3
MVR (5 min/10 kg/200 °C) [ml/10 min]	13,5	50
Shore D	43	46
Alargamiento al romperse [%]	580	524
Resistencia a la tensión [N/mm ²]	34	27
Resistencia a la tensión al 10 % [N/mm ²]	5,4	6,4
Resistencia a la tensión al 20 % [N/mm ²]	7,5	8,7
Resistencia a la tensión	10,2	11,2

al 50 % [N/mm ²]		
Resistencia a la tensión al 100 % [N/mm ²]	12,6	12,6
Resistencia a la tensión al 300 % [N/mm ²]	18,8	17,1
Rebote [%]	51	40
Módulo elástico de flexión [N/mm ²]	88	100

Ejemplo 4:

Preparación del núcleo

Se mezclan 98,8 partes en peso de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) y 1,2 partes en peso de pasta de diclorobenzoilperóxido-polidimetilsiloxano (50 % de diclorobenzoilperóxido) con un molino de dos rodillos. La mezcla se extruye para formar una vara con un diámetro externo de 1,8 mm y se somete a curación térmica a + 150 °C durante 15 minutos, durante los cuales tiene lugar la reticulación. El núcleo reticulado se corta con una longitud de 23 mm.

Preparación de la membrana

Con un molino de dos rodillos, se mezclan 100 partes en peso de poli(trifluoropropilmetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) con relleno de sílice, en donde el contenido de las unidades de trifluoropropilo-metilsiloxano es del 99 % en moles —es decir, el grado de sustitución del

trifluoropropilo es del 49,5 %- y 1,2 partes en peso de pasta de diclorobenzoilperóxido-polidimetilsiloxano (50 % de diclorobenzoilperóxido). La mezcla se extruye en una forma tipo tubular, con un espesor de pared de 0,22 mm y se somete a curación térmica.

Preparación del depósito

El tubo de membrana de 25 mm, se expande con ciclohexano y se extiende por sobre el núcleo. Se deja evaporar el ciclohexano. Los extremos del depósito se cierran con un adhesivo de silicona.

Ejemplo 5:

Preparación del núcleo

Se prepara el núcleo que tiene una longitud de 18 mm, de acuerdo con el Ejemplo 4.

Preparación de la membrana

Con un molino de dos rodillos, se mezclan 99 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) con relleno de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo) y 0,03 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol) y alrededor de 0,6 partes del agente de reticulación poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano). El material de la membrana se extruye en una forma de tipo tubular, con un espesor de pared de 0,3 mm y se somete a curación térmica.

Ejemplo 6:

Preparación del núcleo

En una amasadora, se mezclan 99,6 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) comercial, 0,4 partes de poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), 0,02 partes de inhibidor etinil ciclohexanol y 10 ppm de catalizador Pt (del reactivo) en vinil-metil-siloxano. La mezcla se extruye en una forma de tipo tubular con un espesor de pared de 0,7 mm y un diámetro externo de 2,6 mm. El material extruido se somete a curación térmica a +115 °C durante 30 minutos, se enfría y se corta con una longitud de 30 mm.

Preparación de la membrana

En un molino de dos rodillos, se mezclaron 9 partes de copolímero multibloque de poli(etilén óxido)-b-poli(dimetilsiloxano) terminado en α,ω -diviniléter (PEO-b-PDMS), 89 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) con relleno de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo), 0,03 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol) y alrededor de 2 partes del agente de reticulación poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano). La mezcla se extruye en una forma de tipo tubular, con un espesor de pared de 0,15 mm y se somete a curación térmica.

Preparación del sistema intrauterino

El tubo de membrana que tiene una longitud de 3,1 mm,

se expande en isopropanol y se extiende por sobre el núcleo. Se deja evaporar el isopropanol. Posteriormente, el depósito se expande en isopropanol y se extiende por sobre la extensión alargada del armazón, que comprende el elastómero de poliuretano termoplástico preparado de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos 1 a 3. Se deja evaporar nuevamente el isopropanol.

Ejemplo 7:

Preparación del núcleo

En un molino de dos rodillos, se mezclan 48,5 partes de PEO-b-PDMS, 49 de partes de poli(dimetilsiloxano-covinilmetilsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo), 0,02 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol), y alrededor de 2,4 partes de agente de reticulación poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano). La mezcla se extruye para formar una vara con un diámetro externo de 2,1 mm y se somete a curación térmica a +150 °C durante 15 minutos, durante los cuales tiene lugar la reticulación. El núcleo reticulado se corta con una longitud de 15 mm.

El segundo núcleo se prepara de acuerdo con el Ejemplo 6. El núcleo reticulado —que tiene un diámetro externo de 2,1 mm— se corta con una longitud de 10 mm.

Preparación de la membrana y del depósito

En un molino de dos rodillos, se mezclan 9 partes de PEO-b-PDMS, 89 partes de poli(dimetilsiloxano-co-

vinilmetil-siloxano) con relleno de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo), 0,03 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol), y alrededor de 2 partes de agente de reticulación poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetil-siloxano). El material de membrana se extruye por revestimiento sobre los dos núcleos preparados con anterioridad al insertarlos sucesivamente a través de la boquilla interna. El espesor de pared formado de la membrana, es de 0,2 mm.

Preparación del sistema intrauterino

El hilo se enlaza primero alrededor del armazón triangular, que comprende el elastómero de poliuretano termoplástico preparado de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos 1 a 3. A continuación, los extremos del hilo atraviesan el orificio en la parte inferior de una copa de plata. Posteriormente, el depósito se coloca dentro del armazón, en el ápice inferior. El ápice inferior del armazón con el depósito, se empuja dentro de la copa de plata y se tira de los hilos, en forma tirante, para asegurar que se localicen tres partes y se ata un nudo para asegurar el ensamblaje. Luego, los hilos se recortan a la longitud apropiada.

Ejemplo 8:

Preparación del núcleo

En un molino de dos rodillos, se mezclan 48,5 partes

de PEO-b-PDMS, 49 partes de poli(dimetilsiloxano-covinilmetilsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo), 0,02 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol), y alrededor de 2,4 partes de agente de reticulación poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano). La mezcla se extruye para formar una vara rectangular plana, con esquinas ligeramente redondeadas y se somete a curación térmica a +150 °C, durante 15 minutos, en el transcurso de los cuales tiene lugar la reticulación. Los diámetros externos del núcleo son de 0,9 mm (altura) y 2,1 mm (ancho). El núcleo reticulado se corta con una longitud de 22 mm.

Preparación del sistema intrauterino

Para preparar el depósito, el núcleo se reviste por inmersión a través de una membrana de PDMS, que tiene un espesor de pared de 0,22 mm. Se prepara un armazón pentagonal, con esquinas redondeadas, de poliuretano termoplástico, mediante moldeo por inyección. El depósito está conectado a la parte superior del armazón mediante el uso de un conector eléctrico modificado. La parte superior del sujetador o conector se enlaza por sobre el armazón y se ajusta alrededor del armazón. El otro extremo —el cabo— se atrapa detrás del depósito que se mantiene en su lugar mediante las mordazas del conector, que se encuentran enrolladas alrededor del depósito.

Ejemplo 9:**Preparación del núcleo**

En una amasadora, se mezclaron 54 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) comercial, 45,5 partes en peso de levonorgestrel, 0,4 partes de agente de reticulación poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), 0,02 partes de inhibidor etinil ciclohexanol y 10 ppm de catalizador Pt (de la especie de reacción) en vinil-metil-siloxano. La mezcla se extruyó y se sometió a curación térmica a +115 °C, durante 30 minutos y se enfrió. El núcleo reticulado que tenía un diámetro externo de 2,2 mm, se cortó con una longitud de 20 mm.

Preparación de la membrana

En un molino de dos rodillos, se mezclaron 27 partes de copolímero multibloque de poli(etilén óxido)-b-poli(dimetilsiloxano) terminado en α,ω -diviniléter (PEO-b-PDMS), 71 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) con relleno de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie reactiva), 0,03 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol), y alrededor de 2 partes de agente de reticulación poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano). La mezcla se extruyó en una forma de tipo tubo con un espesor de pared de 0,22 mm y se sometió a curación térmica.

Preparación del sistema de suministro

La membrana se expandió en isopropanol y se estiró por sobre el núcleo. El depósito formado de esta manera, se sujetó en un sujetador metálico, fijado estrechamente a la parte inferior del armazón pentagonal, que comprendía el elastómero de poliuretano termoplástico.

Ejemplo 10:

Preparación del sistema intrauterino que comprende el armazón, el depósito, un anillo de plata y el hilo de extracción

El armazón se moldea por inyección. El material termoplástico fundido se inyecta a alta presión en un molde, que consiste en la forma inversa de la forma del armazón. El armazón moldeado se eyecta de la herramienta y, cuando se enfría, se retiran la compuerta y la espiga y se recorta cualquier rebaba lateral. Posteriormente, el anillo de plata y el depósito de tipo tubular prefabricado, se ensamblan sobre el eje central del armazón. Luego, se da forma al extremo libre del eje central térmicamente, para crear una característica de retención física, a fin de retener mecánicamente el depósito y evitar que se desplace. A continuación, el hilo se enlaza a través el armazón y se asegura con un nudo. Luego, los hilos se recortan a la longitud apropiada.

Ha de apreciarse que los métodos de la presente invención se pueden incorporar en una variedad de formas de

realización, de las cuales en la presente, solamente se describe un número reducido. Será evidente para el especialista en el campo que existen otras formas de realización, que no se alejan del espíritu de la invención. Por ende, las formas de realización descriptas son ilustrativas y no deberán considerarse como restrictivas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema intrauterino para inserción en una cavidad uterina durante un largo plazo, que comprende un depósito y un armazón continuo, cerrado y flexible, de forma poligonal, en el cual al menos un extremo del depósito está conectado a la superficie interna del armazón, y el depósito comprende al menos una sustancia terapéuticamente activa, caracterizado porque el armazón comprende un elastómero de poliuretano termoplástico que comprende el producto de reacción de los siguientes:

a) uno o más diisocianatos alifáticos y/o cicloalifáticos con un contenido de isocianato que abarca desde el 32 hasta el 75 % en peso;

b) al menos un componente de poliol que tiene un peso molecular promedio en número Mn que abarca desde 501 hasta 10.000 g/mol y en promedio abarca desde 1,8 hasta no más de 3,0 átomos de hidrógeno activo de Zerewitinoff;

c) al menos un componente de alcohol polifuncional de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio en número Mn que abarca desde 60 hasta 500 g/mol y en promedio abarca desde al menos 1,8 hasta no más de 3,0 átomos de hidrógeno activo de Zerewitinoff como extensor de cadena;

d) en forma opcional, alcoholes monofuncionales como terminadores de cadena;

en presencia de:

e) uno o más catalizadores,

con la adición de:

f) una cantidad que oscila entre el 0 y el 35 % en peso -sobre la base del peso del poliuretano termoplástico hecho de los componentes a) a d)- de rellenos inorgánicos;

g) en forma opcional, otros aditivos y/o sustancias auxiliares;

en los cuales la relación de los grupos isocianato de a) respecto de los grupos reactivos de isocianato de b), c) y, en forma opcional, d) oscila entre 0,9:1 y 1,1:1.

2. Un sistema intrauterino de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el armazón comprende un elastómero de poliuretano termoplástico que comprende el producto de reacción de los siguientes:

a) un componente de isocianato que comprende:

a1) desde el 50 hasta el 100 % en moles de diisocianato de 1,6-hexametileno y

a2) desde el 0 hasta el 50 % en moles de un diisocianato alifático distinto a diisocianato de 1,6-hexametileno o una mezcla de diisocianatos alifáticos y/o cicloalifáticos que no incluye diisocianato de 1,6-hexametileno;

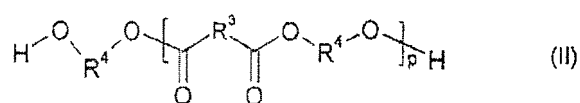
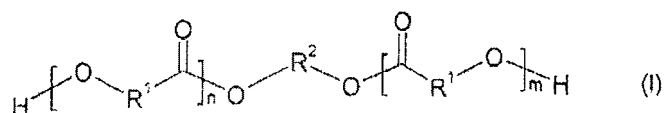
b) un componente de poliol que comprende:

b1) desde el 50 hasta el 100 % en moles de al menos un diol de policarbonato, con un peso molecular

promedio en número que abarca desde 501 hasta 3000 g/mol y

b2) desde el 0 hasta el 50 % en moles de un diol polimérico distinto de un diol de policarbonato, con un peso molecular promedio en número que abarca desde 501 hasta 6000 g/mol;

c) un componente extensor de cadena que comprende al menos un extensor de cadena disfuncional seleccionado entre el grupo que comprende extensores de cadena que tiene un peso molecular promedio en número que abarca desde 90 hasta 286 g/mol y los productos de reacción de estos extensores de cadena disfuncionales con ϵ -caprolactona o ácidos carboxílicos disfuncionales; dichos productos de reacción correspondientes a la fórmula (I) o la fórmula (II)



en las cuales:

R^1 representa un radical alquileo ramificado o no ramificado que posee entre 1 y 12 átomos de carbono o un radical alcarileno sustituido o no sustituido que posee entre 6 y 24 átomos de carbono;

R^2 , R^4 representan, cada uno, un radical alquileo ramificado o no ramificado, que posee entre 1 y 12 átomos de carbono; o un radical alcoxialquileo, que posee entre 1 y 12 átomos de carbono o un radical alcarileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 24 átomos de carbono; o un radical alcoxiarileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 24 átomos de carbono;

R^3 representa un radical alquileo ramificado o no ramificado, que posee entre 1 y 8 átomos de carbono o un radical alcarileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 20 átomos de carbono, o un radical arileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 20 átomos de carbono, o un radical aralquileo sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 20 átomos de carbono;

n , m representan, cada uno, 0 a 10, en donde $n + m$ es mayor o igual a 1 y

p representa 1 a 10;

d) en forma opcional, alcoholes monofuncionales como terminadores de cadena,

en presencia de los siguientes:

e) uno o más catalizadores;

con el agregado de lo siguiente:

f) una cantidad que abarca desde el 0,1 hasta el 35 % en peso -sobre la base del peso del poliuretano termoplástico hecho de los componentes a) a d)- de rellenos

inorgánicos;

g) en forma opcional, otros aditivos y/o sustancias auxiliares,

en los cuales la relación de los grupos isocianato de a) con respecto a los grupos reactivos de isocianato de b), c) y d), oscila entre 0,9:1 y 1,1:1.

3. Un sistema intrauterino de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, caracterizado porque el armazón comprende un elastómero de poliuretano termoplástico que comprende el producto de reacción de los siguientes:

a) un componente de isocianato que comprende lo siguiente:

a1) desde el 65 hasta el 100 % en moles de diisocianato de 1,6-hexametileno y

a2) desde el 0 hasta el 35 % en moles de un diisocianato alifático distinto a diisocianato de 1,6-hexametileno o una mezcla de diisocianatos alifáticos y/o cicloalifáticos, que no incluye diisocianato de 1,6-hexametileno;

b) un componente de poliol que comprende lo siguiente:

b1) desde el 65 hasta el 100 % en moles de al menos un diol de policarbonato con un peso molecular promedio en número que abarca desde 501 hasta 3000 g/mol y,

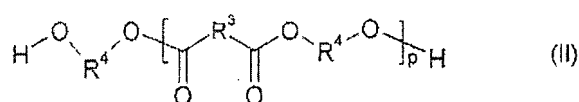
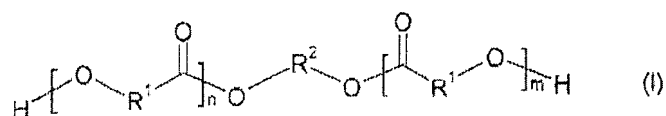
b2) desde el 0 hasta el 35 % en moles de un diol

poliéster y/o un diol poliéster con un peso molecular promedio en número que abarca desde 501 hasta 4000 g/mol;

c) un componente extensor de cadena que comprende lo siguiente:

c1) desde el 35 hasta el 100 % en moles de al menos un extensor de cadena disfuncional que tiene un peso molecular promedio en número que abarca desde 118 hasta 286 g/mol y

c2) desde el 0 hasta el 65 % en moles de un extensor de cadena con un peso molecular promedio en número que oscila entre 104 y 500 g/mol, que es diferente del extensor de cadena c1), correspondiente a la fórmula (I) o la fórmula (II)



en las cuales:

R^1 representa un radical alquileo ramificado o no ramificado que posee entre 1 y 12 átomos de carbono o un radical alcarileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 24 átomos de carbono;

R^2 , R^4 representan, cada uno, un radical alquileo ramificado o no ramificado, que posee entre 1 y 12 átomos de carbono o un radical alcoxialquileo, que posee entre 1 y 12 átomos de carbono, o un radical alcarileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 24 átomos de carbono, o un radical alcoxiarileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 24 átomos de carbono;

R^3 representa un radical alquileo ramificado o no ramificado, que posee entre 1 y 8 átomos de carbono, o un radical alcarileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 20 átomos de carbono o un radical arileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 20 átomos de carbono o un radical aralquileo sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 20 átomos de carbono;

n , m representan, cada uno, 0 a 10, en donde $n + m$ es mayor o igual a 1, y

p representa 1 a 10;

d) en forma opcional, alcoholes monofuncionales como terminadores de cadena,

en presencia de los siguientes:

e) uno o más catalizadores,

con el agregado de lo siguiente:

f) una cantidad que abarca desde el 0,1 hasta el 35 % en peso, sobre la base del peso del poliuretano termoplástico hecho de los componentes a) a d), de rellenos

inorgánicos;

g) en forma opcional, otros aditivos y/o sustancias auxiliares;

en los cuales, la relación de los grupos isocianato de a) con respecto a los grupos reactivos de isocianato de b), c) y d) oscila entre 0,9:1 y 1,1:1.

4. Un sistema intrauterino de acuerdo con la reivindicación 1 y 3, caracterizado porque el armazón comprende un elastómero de poliuretano termoplástico que comprende el producto de reacción de los siguientes:

a) un componente de isocianato que comprende lo siguiente:

a1) desde el 70 hasta el 100 % en moles de diisocianato de 1,6-hexametileno y

a2) desde el 0 hasta el 30 % en moles de un diisocianato alifático distinto a diisocianato de 1,6-hexametileno o una mezcla de diisocianatos alifáticos y/o cicloalifáticos, que no incluye diisocianato de 1,6-hexametileno;

b) un componente de poliol que comprende lo siguiente:

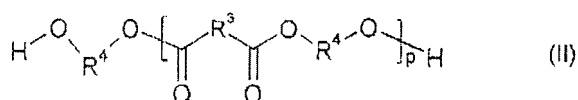
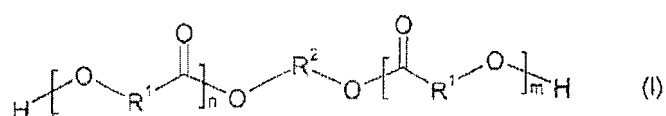
b1) desde el 70 hasta el 100 % en moles de al menos un diol de policarbonato con un peso molecular promedio en número que abarca desde 1000 hasta 2500 g/mol y,

b2) desde el 0 hasta el 30 % en moles de un diol poliéter y/o un diol poliéster con un peso molecular promedio en número que abarca desde 600 hasta 4000 g/mol;

c) un componente extensor de cadena que comprende lo siguiente:

c1) desde el 35 hasta el 95 % en moles de al menos un extensor de cadena disfuncional que tiene un peso molecular promedio en número, que abarca desde 146 hasta 286 g/mol y

c2) desde el 5 hasta el 65 % en moles de un extensor de cadena con un peso molecular promedio en número que oscila entre 104 y 500 g/mol, que es diferente del extensor de cadena c1), correspondiente a la fórmula (I) o la fórmula (II)



en las cuales:

R^1 representa un radical alquileo ramificado o no ramificado que posee entre 1 y 12 átomos de carbono, o un radical alcarileno sustituido o no sustituido que posee

entre 6 y 24 átomos de carbono;

R^2 , R^4 representan, cada uno, un radical alquileo ramificado o no ramificado, que posee entre 1 y 12 átomos de carbono o un radical alcoxialquileo, que posee entre 1 y 12 átomos de carbono, o un radical alcarileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 24 átomos de carbono o un radical alcoxiarileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 24 átomos de carbono;

R^3 representa un radical alquileo ramificado o no ramificado, que posee entre 1 y 8 átomos de carbono; o un radical alcarileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 20 átomos de carbono o un radical arileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 20 átomos de carbono o un radical aralquileo sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 20 átomos de carbono;

n , m representan, cada uno, 0 a 10, en donde $n + m$ es mayor o igual a 1, y

p representa 1 a 10;

d) en forma opcional, alcoholes monofuncionales como terminadores de cadena,

en presencia de los siguientes:

e) uno o más catalizadores,

con el agregado de lo siguiente:

f) una cantidad que abarca desde el 0,1 hasta el 35 % en peso, sobre la base del peso del poliuretano

termoplástico hecho de los componentes a) a d), de rellenos inorgánicos;

g) en forma opcional, otros aditivos y/o sustancias auxiliares;

en los cuales la relación de los grupos isocianato de a) con respecto a los grupos reactivos de isocianato de b), c) y d) oscila entre 0,9:1 y 1,1:1.

5. Un sistema intrauterino de acuerdo con la reivindicación 1 a 4, caracterizado porque el componente de poliol b) es un diol de policarbonato que se prepara a partir de 1,6-hexanodiol y dimetil carbonato.

6. Un sistema intrauterino de acuerdo con la reivindicación 2 a 5, caracterizado porque el diol de policarbonato tiene un peso molecular promedio en número que abarca desde 1000 hasta 2500 g/mol.

7. Un sistema intrauterino de acuerdo con la reivindicación 1 a 4, caracterizado porque el componente de diol c) es una mezcla de hidroquinona bis(2-hidroxietil)éter y un oligómero de cadena recta, preparado a partir de 1,6-hexanodiol y ϵ -caprolactona.

8. Un sistema intrauterino de acuerdo con la reivindicación 1 a 4, caracterizado porque el componente de diol c) es 1,12-dodecanodiol.

9. Un sistema intrauterino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado

porque el armazón es esencialmente triangular o pentagonal.

10. Un sistema intrauterino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la sección transversal del armazón es circular, semicircular, ovalada, plana, elíptica, rectangular, angular, poligonal o en forma de estrella.

11. Un sistema intrauterino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque solamente un extremo del depósito está conectado a la superficie interna del armazón.

12. Un sistema intrauterino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la sección transversal del depósito es circular, ovalada, plana, elíptica, rectangular, angular, poligonal o en forma de estrella.

13. Un sistema intrauterino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque el depósito comprende, al menos, un núcleo.

14. Un sistema intrauterino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque al menos uno de los núcleos del depósito, está recubierto por una capa polimérica.

15. Un sistema intrauterino de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque la composición polimérica de dicho núcleo -al menos uno- y la capa

polimérica que recubre el núcleo, son iguales o diferentes.

16. Un sistema intrauterino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque el armazón comprende un medio de soporte que consiste en una composición polimérica o un metal biocompatible.

17. Un sistema intrauterino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque comprende hilos para la extracción, localización o detección del sistema.

18. Un sistema intrauterino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque dicho sistema comprende al menos un medio para contraste de imágenes, a fin de mejorar la detección y/o localización del sistema.

19. Un sistema intrauterino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque el armazón o el depósito comprende medios de retención o de cierre, para retener el depósito y evitar que se desplace.

20. Un método para fabricar un sistema intrauterino de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que tiene un armazón cerrado, continuo y flexible de forma poligonal y un depósito que comprende al menos una sustancia terapéuticamente activa, en el cual el depósito está conectado a la superficie interna del armazón, en donde el armazón comprende un elastómero de poliuretano

termoplástico, dicho método comprende moldear por inyección, extruir o comprimir el armazón y el depósito mediante un proceso secuencial que comprende los pasos que consisten en preparar el armazón, preparar la primera composición que comprende una sustancia terapéuticamente activa y una composición polimérica para proveer un núcleo, preparar la segunda composición que comprende una composición polimérica para proveer una membrana que recubre el núcleo, combinar el núcleo y la membrana para producir un depósito y conectar conjuntamente el depósito y el armazón.

21. Un método para suministrar una sustancia terapéuticamente activa a un mamífero de sexo femenino, dicho método comprende los pasos que consisten en preparar un sistema intrauterino de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende un armazón continuo, cerrado y flexible de forma poligonal y un depósito conectado a la superficie interna del armazón, en el cual el armazón comprende un elastómero de poliuretano termoplástico y el depósito comprende, al menos, un núcleo que comprende una composición polimérica y una sustancia terapéuticamente activa mezclada en ella; colocar y mantener el sistema intrauterino en el útero del mamífero de sexo femenino durante un período suficiente para suministrar una cantidad efectiva de la sustancia

terapéuticamente activa al mamífero de sexo femenino.

22. Un elastómero de poliuretano termoplástico estable a la luz que comprende el producto de reacción de los siguientes:

a) un componente de isocianato que comprende lo siguiente:

a1) desde el 65 hasta el 100 % en moles de diisocianato de 1,6-hexametileno y

a2) desde el 0 hasta el 35 % en moles de un diisocianato alifático distinto a diisocianato de 1,6-hexametileno o una mezcla de diisocianatos alifáticos y/o cicloalifáticos que no incluye diisocianato de 1,6-hexametileno;

b) un componente de poliol que comprende lo siguiente:

b1) desde el 65 hasta el 100 % en moles de al menos un diol de policarbonato con un peso molecular promedio en número que abarca desde 501 hasta 3000 g/mol y,

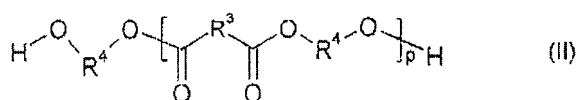
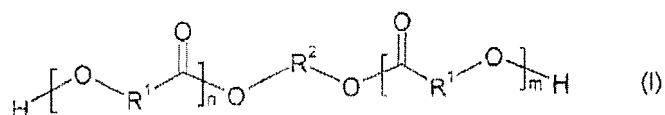
b2) desde el 0 hasta el 35 % en moles de un diol poliéter y/o un diol poliéster, con un peso molecular promedio en número que abarca desde 501 hasta 4000 g/mol;

c) un componente extensor de cadena que comprende lo siguiente:

c1) desde el 35 hasta el 100 % en moles de al menos un extensor de cadena disfuncional, que tiene un peso

molecular promedio en número que abarca desde 118 hasta 286 g/mol y

c2) desde el 0 hasta el 65 % en moles de un extensor de cadena con un peso molecular promedio en número que oscila entre 104 y 500 g/mol, que es diferente del extensor de cadena c1), correspondiente a la fórmula (I) o la fórmula (II)



en las cuales:

R^1 representa un radical alquileo ramificado o no ramificado que posee entre 1 y 12 átomos de carbono o un radical alcarileno sustituido o no sustituido que posee entre 6 y 24 átomos de carbono;

R^2 , R^4 representan, cada uno, un radical alquileo ramificado o no ramificado, que posee entre 1 y 12 átomos de carbono o un radical alcoxialquileo, que posee entre 1 y 12 átomos de carbono, o un radical alcarileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 24 átomos de carbono o un radical alcoxiarileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 24 átomos de carbono;

R^3 representa un radical alquileo ramificado o no ramificado, que posee entre 1 y 8 átomos de carbono o un radical alcarileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 20 átomos de carbono, o un radical arileno sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 20 átomos de carbono o un radical aralquileo sustituido o no sustituido, que posee entre 6 y 20 átomos de carbono;

n, m representan, cada uno, 0 a 10, en donde $n + m$ es mayor o igual a 1 y

p representa 1 a 10;

d) en forma opcional, alcoholes monofuncionales como terminadores de cadena,

en presencia de los siguientes:

e) uno o más catalizadores,

con el agregado de lo siguiente:

f) una cantidad que abarca desde el 0,1 hasta el 35 % en peso -sobre la base del peso del poliuretano termoplástico hecho de los componentes a) a d)- de rellenos inorgánicos;

g) en forma opcional, otros aditivos y/o sustancias auxiliares;

en los cuales, la relación de los grupos isocianato de a) con respecto a los grupos reactivos de isocianato de b), c) y d) oscila entre 0,9:1 y 1,1:1.

UN SISTEMA INTRAUTERINO

Resumen

La presente invención se refiere a sistemas intrauterinos novedosos y a métodos para fabricar estos sistemas. Un sistema intrauterino de acuerdo con la invención, comprende un depósito y un armazón continuo, cerrado y flexible. El armazón comprende un elastómero de poliuretano termoplástico obtenido a partir de un diol de policarbonato, 1,6-hexametilenodiisocianato y un extensor de cadena.

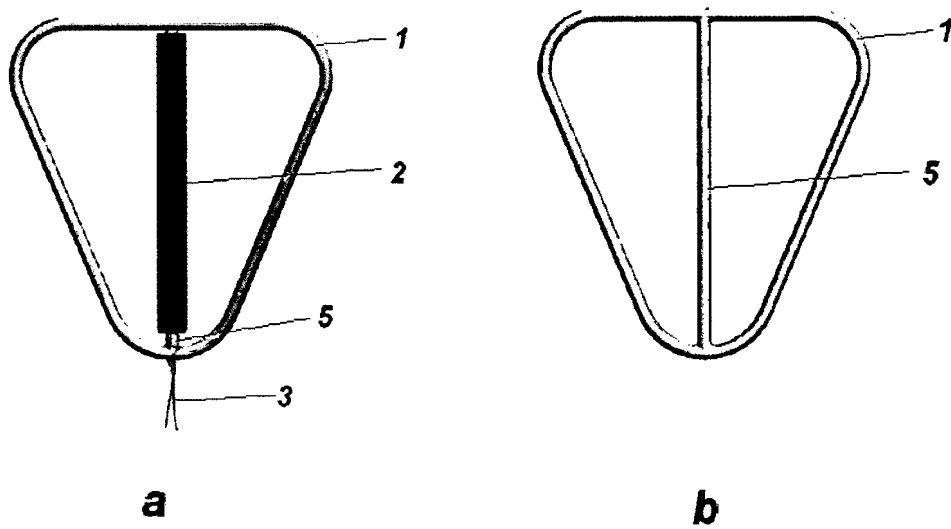


Figura 1

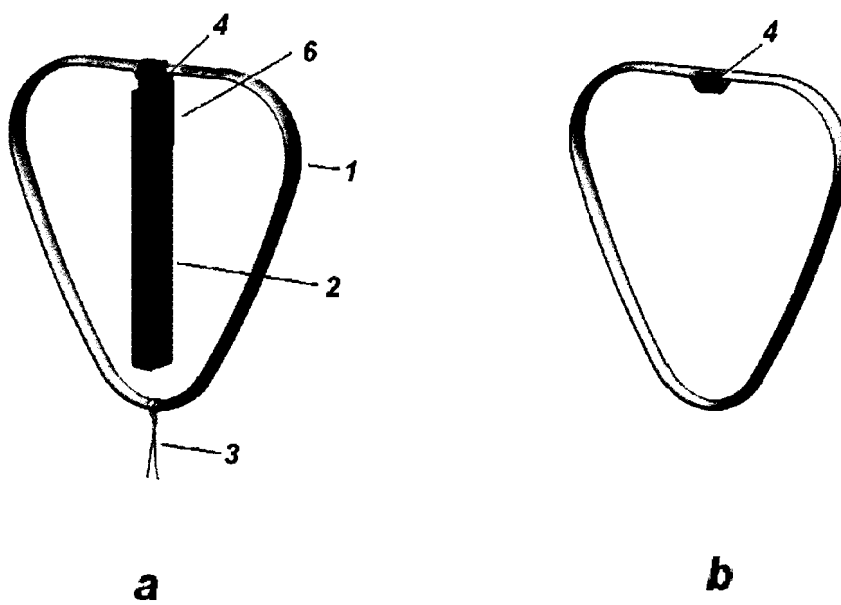
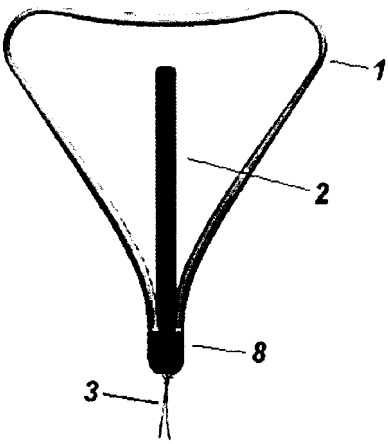
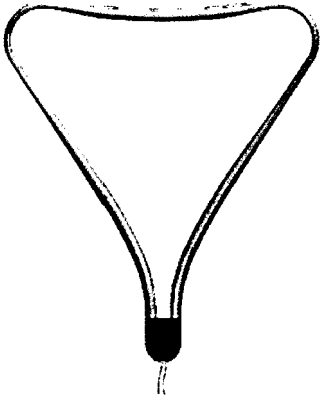


Figura 2



a



b

Figura 3

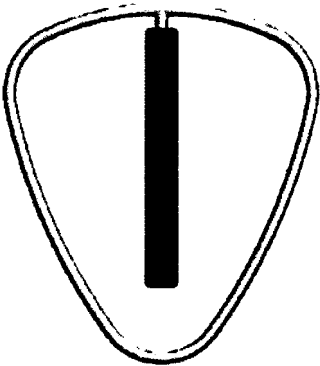
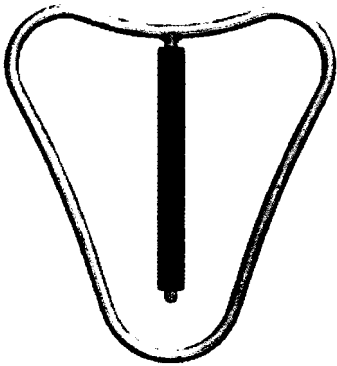


Figura 4

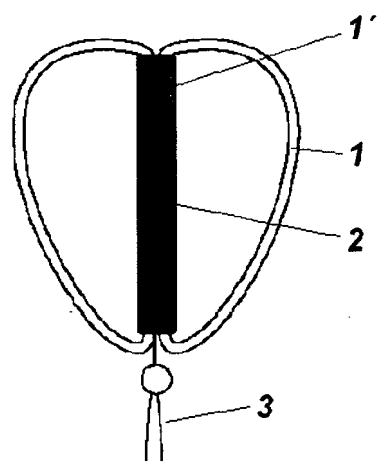
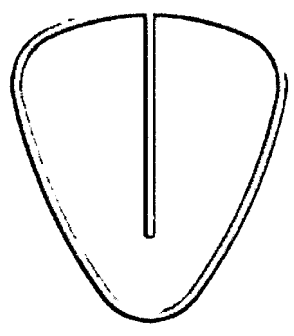
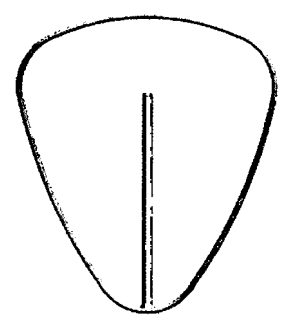


Figura 5



a



b



Figura 6

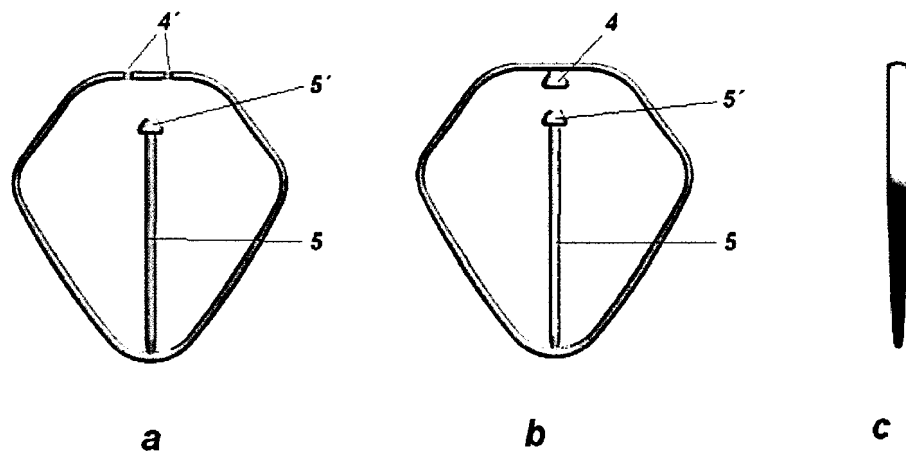


Figura 7

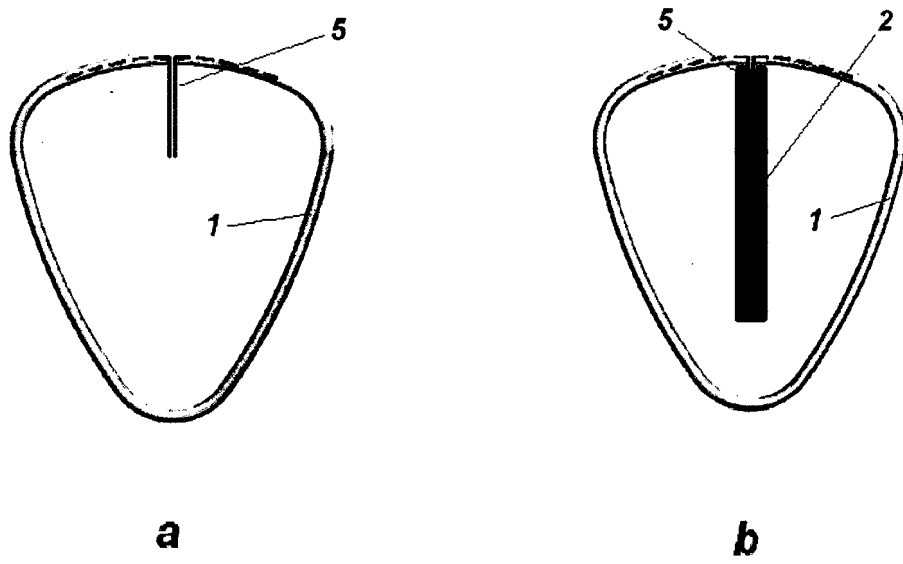


Figura 8

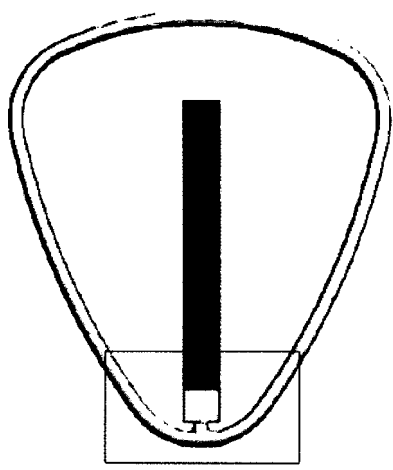


Figura 9



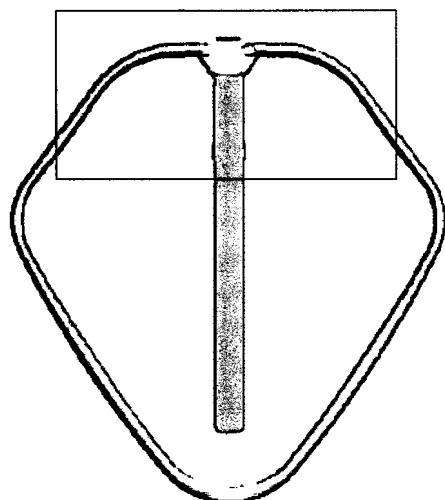
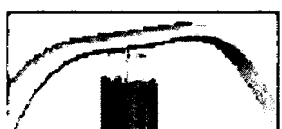


Figura 10



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

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0042101
		Bogotá D.C., Abril 30 de 2012 - 13:41:54

RECIBIDO DE : WOLF MENDEZ ABOGADOS ASOCIADOS LTDA NI 830.029.907

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470374	30/04/2012	2.030.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	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. 12-070239- -00000-0000

Fecha: 2012-04-30 14:08:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 201

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

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

Abril 30 de 2012 - 13:41:57

201
201

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

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0042103
		Bogotá D.C., Abril 30 de 2012 - 13:41:54

RECIBIDO DE : WOLF MENDEZ ABOGADOS ASOCIADOS LTDA NI 830.029.907

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470374	30/04/2012	2.030.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
12	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	360.000.00
				\$360.000.00
=====				

SON: **TRESCIENTOS SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-070239- -00000-0000

Fecha: 2012-04-30 14:08:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 201

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

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

Abril 30 de 2012 - 13:41:57



No. 12-070239- -00000-0000

Fecha: 2012-04-30 14:08:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 201

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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