



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-12095

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Composiciones de liberación sostenida
que contienen modulares del receptor de proges-
terona

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/56

A61F 6/14

A61P 15/16

71. SOLICITANTE

1. The Population Council, Inc.

2. Laboratoire HRA Pharma

DOMICILIO

1. New York, NY USA.

2. Paris Francia.

74. APODERADO

Dalia Maria Rodriguez D'Alaman

22. BOGOTÁ, D. C.,

Feb. 7/04

FW 09-02-2007

Pdta, Colsa

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

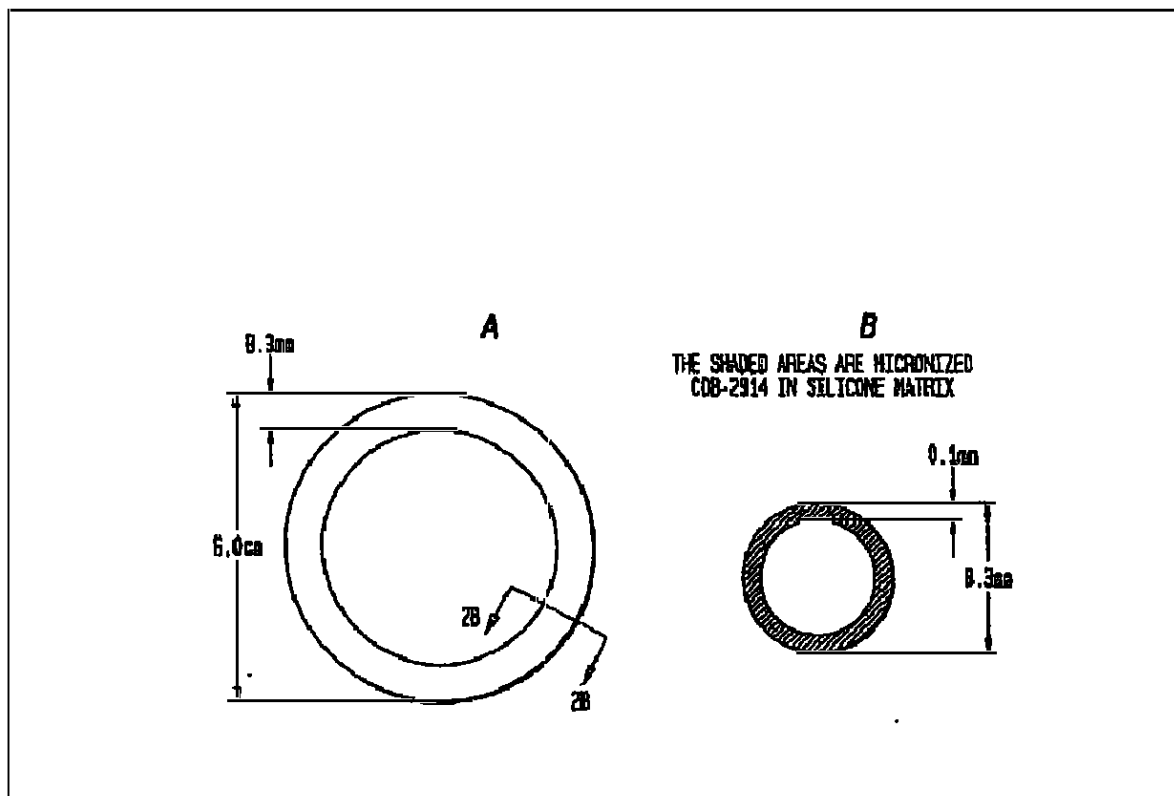
1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: 1. THE POPULATION COUNCIL, INC. 2. LABORATOIRE HRA PHARMA Dirección: 1. One Dag Hammaraskjold Plaza, New York, New York 10017 USA 2. 15, rue Beranger F-75003 Paris, Francia Nacionalidad o domicilio: 1. New York, New York, USA 2. Paris, Francia Lugar de constitución: 1. New York, New York, USA 2. Paris, Francia		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual NÚMERO
	Teléfono: Fax: E. Mail:		
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. SITRUK-WARE, Regline; 2. TSONG, Yun-Yen Dirección: 1. 10 River Road, Apt. 20°, New York, NY 10044 USA; 2. 33 Evergreen Drive, North Caldwell, NJ-07006 USA Nacionalidad o Domicilio: 1. Francés, 2. Estadounidense		
5) PCT (86)			
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/024474 Fecha: Julio 8, 2005			
Publicación Internacional No. WO2006/010097 A2 Fecha: Enero 26, 2006			
6) Título (54) COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE CONTIENEN M DULARES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA			
7) Clasificación Internacional: A61K 31/56 A61F 6/14 A61P 15/16			
8) PRIORIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos	Julio 9 de 2004	60/586,783
9) Comprobante de pago N°. ☒ SI ☐ NO			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina			

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☐ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros:
 1. Cambios internacionales

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 41.654.882 de Bogota TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario: Ver reverso de esta pagina

P900

7

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-012095-00000-0000
Fec: 2007-01-22 11:10:48 Dep. 2000 MIL QUINIENTOS
PAG. 11 PATENTE DE INVENTO
EVS: 378 FASE NACIONAL
ACT 411 PRESENTACION Folios: 14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 6,127
FECHA : ENERO 22 DE 2007

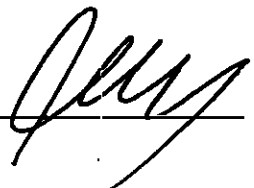
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50964135	19/01/2007	16,124,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENTO	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



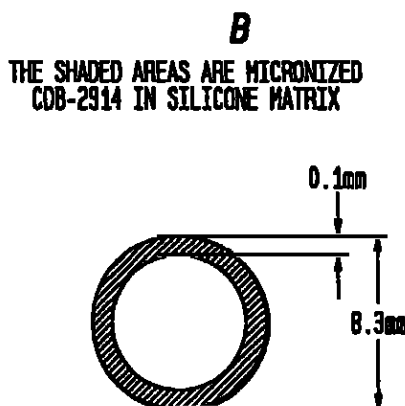
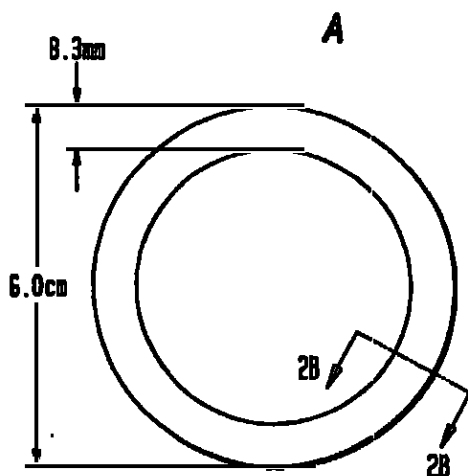
(43) International Publication Date
26 January 2006 (26.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/010097 A2

- (51) International Patent Classification: Not classified (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AB, AG, AI., AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US2005/024474
- (22) International Filing Date: 8 July 2005 (08.07.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/586,783 9 July 2004 (09.07.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): THE POPULATION COUNCIL, INC. [US/US]; One Dag Hammarskjold Plaza, New York, NY 10017 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SITRUK-WARE, Regine [FR/US]; 10 River Road, Apt. 20A, New York, NY 10044 (US). TSONG, Yun-Yen [US/US]; 33 Evergreen Drive, North Caldwell, NJ 07006 (US).
- (74) Agents: FOLEY, Shawn, P. et al.; Lerner, David, Littenberg, Krumholz & Mentlik, LLP, 600 South Avenue West, Westfield, NJ 07090 (US).
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: — without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUSTAINED RELEASE COMPOSITIONS CONTAINING PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS



(57) Abstract: Disclosed are sustained release compositions for vaginal or transdermal administration that contain a progesterone receptor modulator such as CDB-2914 (also referred to as VA-2914), and methods of using them for long term contraception or therapeutic purposes. Also disclosed are methods for making the compositions.

5

SUSTAINED RELEASE COMPOSITIONS CONTAINING PROGESTERONE
RECEPTOR MODULATORS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

5 This application claims the benefit under § 119
(e) of U.S. Application No. 60/586,783, filed July 9, 2004,
the contents of which are hereby incorporated by reference.

BACKGROUND ART

10 In many therapeutic programs pertaining to the
management of health and disease, the use of drug delivery
devices that provide for the slow release of a drug to the
body at a controlled rate over a prolonged period of time to
achieve a desired physiologic or pharmacological effect has
proved beneficial. A principal advantage of employing
15 sustained-release compositions is that many therapeutic
agents would otherwise be rapidly metabolized or cleared
from the patient's system necessitating frequent
administration of the drug to maintain a therapeutically
effective concentration.

20 There has been a consistently large demand for the
development of new, long-acting contraceptives that require
minimal medical guidance and compliance as compared to oral
contraceptives. This is particularly the case in less
developed countries where medical and family planning
25 organizations are inadequate. Accordingly, several long-
acting, sustained release contraceptive delivery systems,
including implants, vaginal rings, and transdermal systems
have been developed. For a review, see Sitruk-Ware, et al.,
Contemporary Clin. Gynecol. & Obstet. 2:287-98 (2002).

30 SUMMARY OF THE INVENTION

CDB-2914 is a progesterone receptor modulator
(PRM) with antagonist properties (also known as an anti-

progestin). CDB-2914 has been reported as useful as an emergency or post-coital oral contraceptive. Applicants have discovered that such PRM's e.g., CDB-2914, (also referred to herein as "VA-2914") can be contraceptively effective when vaginally or transdermally administered via a sustained-release formulation. Therefore, such PRMs can be effectively used as a long term contraceptive, as well as for various therapeutic indications where sustained-release would be beneficial. Accordingly, by the terms "contraception", "contraceptively effective" and "long term contraception", it is meant to exclude emergency or post-coital administration, or contraceptive methods that entail daily oral administration.

Accordingly, a first aspect of the present invention is directed to a vaginal ring composition comprising a synthetic polymeric material containing a progesterone receptor modulator, e.g., CDB-2914. The amount of the PRM contained in the ring allows for release of the PRM in an amount that will be therapeutically or contraceptively effective for a predetermined time. In preferred embodiments, the ring is configured such that the PRM e.g., CDB-2914, diffuses through at least one layer of a polymeric material comprising a silicone elastomer to reach the external environment (e.g., the vaginal mucosa). In other preferred embodiments, the vaginal ring contains an inert polymer core, a surrounding layer of a polymer having an effective amount of the PRM, e.g., CDB-2914, dispersed therein (so as to form a polymer matrix), and an outer polymer layer, wherein the polymer in the inert core, the drug-containing surrounding layer, and the outer layer may be the same or different. In more preferred embodiments, the PRM is CDB-2914 and the polymers in the core, the

surrounding drug-containing layer and the outer layer are each contain or are made of silicone elastomers, and which may be the same or different. In yet other preferred embodiments, the vaginal ring is configured such that the
5 PRM e.g., CDB-2914, is contained in a layer of a polymer matrix that surrounds an inert polymer core.

A second aspect of the present invention is directed to a non-vaginal ring sustained-release composition e.g., a vaginal or transdermal gel, a cream or foam, or a
10 transdermal patch, containing that releases a therapeutically or contraceptively effective amount of the PRM, e.g., CDB-2914. In preferred embodiments, the composition is in the form of a vaginal gel.

Related aspects of the invention are directed to
15 methods of using the sustained release compositions of the present invention for long-term contraception, by administering them vaginally or transdermally.

Yet other aspects of the present invention are directed to use of the sustained release compositions of the
20 present invention for non-contraceptive, therapeutic purposes, e.g., to antagonize endogenous progesterone, induce menses, treat dysfunctional uterine bleeding, delay endometrial maturation for potential use in IVF, treat endometriosis, dysmenorrhea, meningiomas and endocrine
25 hormone-dependent tumors, e.g., breast cancer, uterine fibroids, uterine endometrial proliferation, and to induce labor.

Further aspects of the present invention are directed to methods of making the sustained release
30 compositions of the present invention.

The sustained-release compositions of the present invention have many advantages. Unlike injectables or

subdermal implants, the present invention entails continuous use, yet is user controlled without the need for daily attention, and easily terminated. Intravaginal or transdermal absorption of the PRM avoids the hepatic first pass effect and requires a lower dose, because it is directly applied to and directly absorbed by the vaginal mucosa or skin. The compositions are estrogen-free, and are devoid of side effects attributable to estrogens. Use of the compositions of the present invention may further result in reduced menstrual bleeding and blood loss, and endometrial atrophy.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1A is a schematic diagram and Fig. 1B is a cross-sectional view of an embodiment of a vaginal ring of the present invention.

Fig. 2A is a schematic diagram and Fig. 2B is a cross-sectional view of another embodiment of a vaginal ring of the present invention.

Fig. 3 is a graph showing *in vitro* release rate of CDB-2914 from a shell vaginal ring of the present invention.

Fig. 4 is a table comparing *in vitro* release rates of CDB-2914 and mifepristone (MF) from various vaginal rings of the present invention.

Figs. 5A and B are graphs showing serum levels of CDB-2914 (released from vaginal rings) in women.

Fig. 6 is a table showing comparative *in vitro* release rates and serum levels of CDB-2914 and Nestorone® (NES).

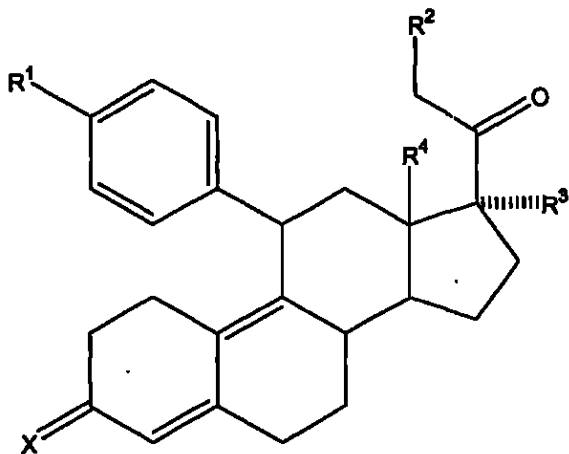
BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

Progesterone receptor modulators have been disclosed as mixed progesterone-agonists-antagonists, wherein one end of the biological scale is represented by

progesterone and the synthetic progestins, and the opposite end represented by pure progesterone antagonists such as onapristone and K 230211. See, also Steroids, 65:543-44 (2000) (preface); Chwalisz, et al., Steroids 65:741-51 (2000); and Elger, et al., Steroids 65:713-23 (2000). PRMs of the present invention that possess lesser or minimal agonist activity are useful for contraception, as well as obstetrical indications, menstrual regulation and breast cancer therapy. PRMs that possess relatively far greater progestin-agonistic activity are more suitable for treatment of endometriosis and uterine myoma. Determinations of the relative amounts of agonist or antagonist properties may be conducted in accordance with known techniques. See, Elger, W. et al, *supra*, and WO 98/05679. The progesterone receptor modulator 17 α -acetoxy-11 β -(4-N, N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4, 9-diene-3, 20-dione (CDB-2914) is a preferred active, e.g., contraceptive, agent for purposes of the present invention. One method for practical, large-scale synthesis of this compound is reported in Rao, et al., Steroids 65:395-400 (2000). CDB-2914 may also be prepared in accordance with synthetic schemes disclosed in U.S. Patent 4,954,490. Other progesterone receptor modulators useful in the present invention are CDB-2914 metabolites, such as monodemethylated CDB-2914 and didemethylated CDB-2914. Other PRMs are disclosed in U.S. Patent 4,954,490 (i.e., 11 β -aryl-19-norprogesterone analogs in which the 17 β position is substituted by an acetyl group) (and which includes CDB-2914).

Yet other PRMs suitable for use in the present invention include 21-substituted progesterone analogs disclosed in WO 97/41145 (also U.S. Publication no. 20020025951 A1). The compounds have the general formula:

10



In Formula I, R^1 is a functional group including, but not limited to, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-CHO$, $-COCH_3$ and $-CHOHCH_3$. R^2 is a functional group including, but not limited to, halogen, alkyl, acyl, hydroxy, alkoxy, acyloxy, alkyl carbonate, cypionyloxy, S-alkyl and S-acyl. R^3 is a functional group including, but not limited to, alkyl, hydroxy, alkoxy and acyloxy. R^4 is a functional group including, but not limited to, hydrogen and alkyl. Finally, X is a functional group including, but not limited to, $—$ and $—N—OR^5$, wherein R^5 is a member selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

The term "alkyl" is used herein to refer to a branched or unbranched, saturated or unsaturated, monovalent hydrocarbon radical having from 1-12 carbons and, preferably, from 1-6 carbons. When the alkyl group has from 1-6 carbon atoms, it is referred to as a "lower alkyl." Suitable alkyl radicals include, for example, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, 2-propenyl (or allyl), n-butyl, t-butyl, i-butyl (or 2-methylpropyl), etc. As used herein, the term alkyl encompasses "substituted alkyls." Substituted alkyl refers to alkyl as just described including one or more functional groups such as lower alkyl, aryl, aralkyl, acyl, halogen (i.e., alkylhalos, e.g., CF_3), hydroxy (e.g.,

hydroxymethyl), amino, alkylamino, acylamino, acyloxy, alkoxy (e.g., methoxymethyl), mercapto and the like. These groups may be attached to any carbon atom of the lower alkyl moiety.

5 The term "alkoxy" is used herein to refer to the -OR group, where R is a lower alkyl, substituted lower alkyl, aryl, substituted aryl, aralkyl or substituted aralkyl. Suitable alkoxy radicals include, for example, methoxy, ethoxy, phenoxy, t-butoxy (e.g., methoxyethoxy, 10 methoxymethoxy, etc.), etc.

 The term "acyloxy" is used herein to refer to an organic radical derived from an organic acid by the removal of a hydrogen. The organic radical can be further substituted with one or more functional groups such as 15 alkyl, aryl, aralkyl, acyl, halogen, amino, thiol, hydroxy, alkoxy, etc. An example of such a substituted organic radical is glycinate (e.g., $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$). Suitable acyloxy groups include, for example, acetoxo, i.e., $\text{CH}_3\text{COO}-$, which is derived from acetic acid, formyloxy, i.e., $\text{H}\cdot\text{CO}\cdot\text{O}-$, which is 20 derived from formic acid and cypionyloxy, which is derived from 3-cyclopentylpropionic acid.

 The term "halogen" is used herein to refer to fluorine, bromine, chlorine and iodine atoms.

 The term "hydroxy" is used herein to refer to the 25 group -OH.

 The term "acyl" denotes groups $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, where R is alkyl or substituted alkyl, aryl or substituted aryl as defined herein.

 The term "aryl" is used herein to refer to an 30 aromatic substituent that may be a single ring or multiple rings which are fused together, linked covalently, or linked to a common group such as an ethylene or methylene moiety.

The aromatic ring(s) may include phenyl, naphthyl, biphenyl, diphenylmethyl, 2,2-diphenyl-1-ethyl, and may contain a heteroatom, such as thianyl, pyridyl and quinoxalyl. The aryl group may also be substituted with halogen atoms, or
5 other groups such as nitro, carboxyl, alkoxy, phenoxy, and the like. Additionally, the aryl group may be attached to other moieties at any position on the aryl radical that would otherwise be occupied by a hydrogen atom (such as 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-pyridyl).

10 The term "alkyl carbonate" is used herein to refer to the group -OC(O)OR, where R is alkyl, substituted alkyl, aryl, or substituted aryl as defined herein.

The term "S-alkyl" is used herein to refer to the group -SR, where R is lower alkyl or substituted lower
15 alkyl.

The term "S-acyl" is used herein to refer to a thioester derived from the reaction of a thiol group with an acylating agent. Suitable S-acyls include, for example, S-acetyl, S-propionyl and S-pivaloyl. Those of skill in the
20 art will know that S-acyl refers to such thioesters regardless of their method of preparation.

The terms "N-oxime" and "N-alkyloxime" are used herein to refer to the group ---N---OR^5 , wherein R^5 is, for example, hydrogen (N-oxime) or alkyl (N-alkyloxime). Those
25 of skill in the art will know that the oximes can consist of the syn-isomer, the anti-isomer or a mixture of both the syn- and anti-isomers.

Within Formula I, certain embodiments are preferred, namely those in which R^1 is $\text{-N(CH}_3)_2$; those in
30 which R^2 is halogen or alkoxy; those in which R^3 is acyloxy; those in which R^4 is alkyl (e.g., methyl and ethyl); and those in which X is ---O--- or ---N---OR^5 , wherein R^5 is hydrogen or

alkyl. More particularly, compounds which are preferred are those in which R^1 is $-N(CH_3)_2$; R^2 is halogen; R^3 is acyloxy; and R^4 is alkyl. Within this embodiment, compounds which are particularly preferred are those in which R^2 is F, Br or Cl; and R^4 is methyl. Also preferred are compounds in which R^1 is $-N(CH_3)_2$; R^2 is alkyl; R^3 is acyloxy; R^4 is alkyl; and X is $-O-$. Also preferred are compounds in which R^1 is $-N(CH_3)_2$; R^2 is alkoxy; R^3 is acyloxy; R^4 is alkyl; and X is $-O-$. Within this embodiment, compounds which are particularly preferred are those in which R^2 is methoxy or ethoxy; and R^3 is acetoxy. Also preferred are compounds in which R^1 is $-N(CH_3)_2$; R^2 is hydroxy; R^3 is acyloxy; R^4 is alkyl; and X is $-O-$. Also preferred are compounds in which R^1 is $-N(CH_3)_2$; R^2 and R^3 are both acyloxy; R^4 is alkyl; and X is $-O-$. Within this embodiment, compounds which are particularly preferred are those in which R^2 and R^3 are both acetoxy. Also preferred are compounds in which R^1 is $-N(CH_3)_2$; R^2 is S-acyl; R^3 is hydroxy or acyloxy; R^4 is alkyl; and X is $-O-$. Also preferred are compounds in which R^1 is $-N(CH_3)_2$; R^2 is cypionyloxy; R^3 is acetoxy; R^4 is alkyl; and X is $-O-$. Also preferred are compounds in which R^1 is $-N(CH_3)_2$; R^2 is methoxy; R^3 is acetoxy; R^4 is alkyl; and X is $-N-OR^5$, wherein R^5 is, for example, hydrogen or alkyl (e.g., methyl, ethyl, etc.). Also preferred are compounds in which R^1 is $-N(CH_3)_2$; R^2 and R^3 are both acetoxy; R^4 is alkyl; and X is $-N-OR^5$, wherein R^5 is, for example, hydrogen or alkyl (e.g., methyl, ethyl, etc.).

Specific preferred compounds include, but are not limited to, 17α -acetoxy-21-fluoro- 11β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione, 17α -acetoxy-21-chloro- 11β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione, 17α -acetoxy-21-bromo- 11β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-

14

dione, 17 α ,21-diacetoxy-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione, 17 α -hydroxy-21-acetylthio-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione, 17 α -acetoxy-21-acetylthio-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione, 17 α -acetoxy-21-ethoxy-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione, 17 α -acetoxy-21-methyl-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione, 17 α -acetoxy-21-methoxy-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione, 17 α -acetoxy-21-(3'-cyclopentylpropionyloxy)-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione, 17 α -acetoxy-21-hydroxy-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione, 17 α ,21-diacetoxy-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione-3-oxime, and 17 α -acetoxy-21-methoxy-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione 3-oxime. Methods for making these compounds are disclosed in U.S. Publication no. 20020025951 A1.

In some embodiments of the present invention, the sustained release compositions are in the form of intravaginal or vaginal rings. These rings are annularly shaped articles made of inert elastomeric materials that can be introduced into the vagina in a simple manner without medical assistance. The ring fits between the rear wall of the vagina and the upper edge of the pubic bone. Numerous types of vaginal rings have been described in the patent and non-patent literature alike. See, e.g., U.S. Patents 4,012,496 and 4,155,991 (both to Schopflin et al.); 4,292,965 (Nash) (which teaches three-layered rings);

15

3,545,439 (Duncan); 3,920,805 (Roseman); 3,991,760 and
3,995,634 (both to Drobish et al.); 3,995,633 (Gougen);
4,250,611 and 4,286,587 (both to Wong); 4,596,576 (de Nijs);
W095/00199 (Lehtinen et al.); NL 8500-470-A; and Apter, et
5 al., Contraception 42:285-295 (1990); Burton, et al.,
Contraception 17:221-230 (1978); Burton et al.,
contraception 19:507-516 (1979); Jackanicz, Contraception
24:323-339 (1981); Sivin, et al., Contraception 24:341-358
(1981); Timmer, et al., Contraception 43:629-642 (1990);
10 Toivonen, Contraception 20:511-518 (1979); and Sitruk-Ware,
et al., Contemporary Clin. Gynecol. & Obstet. 2:287-98
(2002).

Many basic ring designs are known in the art,
e.g., the homogeneous ring, two-layered rings, the Roseman
15 ring and three-layered rings. See, e.g., Weiner et al.,
Acta Obstet Gynecol. Scand, Suppl. 54, 1977 p. 35; U.S.
Patent 3,920,805 to Roseman and U.S. Patent 4,012,496 to
Schoepflen. The polymeric materials, e.g., polymers and
resins, are physiologically acceptable and inert, as those
20 terms are generally understood by persons in the art. In
the homogeneous ring, the contraceptive agent is
substantially uniformly dispersed throughout an inert
elastomer matrix. See, e.g., U.S. Patent 3,545,439 to
Duncan and Victor, et al., Contraception 12:261, 1975. Two-
25 layered rings, as shown schematically in Figs. 2A and B,
contain a polymeric material e.g., an elastomer ring
encircled by a second ring of inert physiologically
acceptable synthetic resin or elastomer containing (e.g.,
impregnated with or having dispersed therein so as to form a
30 matrix) a contraceptive agent. See, e.g., U.S. Patent
4,012,496 to Schoepflin, et al. In the Roseman ring, a thin
layer of an inert elastomer containing a contraceptive agent

2
16

is molded onto a central inert core of elastomer. Three-layered rings, as schematically shown in Figs. 1A and B, contain a layer of an inert elastomer containing a contraceptive agent that surrounds a central inert core of synthetic elastomer, which in turn is surrounded by an outer layer of inert elastomer of variable thickness to control the release rate of the contraceptive agent. Yet another vaginal ring design is taught in U.S. Patent 5,972,372. This patent teaches a vaginal ring which contains a vaginal ring body of a first polymeric material having at least one hollow internal channel defining an opening to the exterior of said body and which channel is adapted to receive a core containing an intravaginally administrable drug through the opening, and a core positioned in the channel, wherein the core contains a pharmaceutically effective amount of at least one intravaginally administrable drug dispersed in the second polymeric material. The first and second polymeric materials may be the same or different. The '372 patent also contains illustrations of shell rings, homogeneous rings, and core rings (a ring having at least two non-extensive cores, each of which may contain the same or different active agents). Preferred vaginal rings for use in the present invention are two-layered and three-layered rings.

Aside from the general structure of the ring, Applicants have also discovered that not all polymeric materials normally used to make rings will provide for acceptable release rates of drugs especially PRMs such as CDB-2914 and closely related structural derivatives. As illustrated in the examples, Applicants unexpectedly discovered that CDB-2914 exhibited a higher release rate from silicone elastomer than another PRM, mifepristone. A

17

variety of physiologically acceptable resins or elastomers have been disclosed in the literature as being suitable for making vaginal rings, including silicone elastomers such as polyorganosiloxanes, e.g., polydimethylsiloxane or a
5 copolymer of dimethylsiloxane and methylvinylsiloxane, conventional silicone rubber, polyurethanes, SILASTIC 382 (Dow Corning), latex rubber, polyamides, polyesters, polytetrafluoroethylene, polyethylene vinyl acetate and nylon. The vaginal rings of the present invention
10 preferably contain silicone elastomers, and more preferably silicone rubbers such as medical grade organopolysiloxanes, such as among the following:

1. Thermosetting organopolysiloxanes to be vulcanized with peroxide curing catalysts, e.g. benzoyl
15 peroxide or di-p-chlorobenzoyl peroxide at temperatures of about 200.degree. C. and requiring a heat after-treatment, e.g. those described in U.S. Patents 2,541,137; 2,723,966; 2,863,846; 2,890,188 and 3,022,951.

2. Hydroxyl-terminated organopolysiloxanes of the RTV (room temperature vulcanizing) type which harden to elastomers at room temperature after the addition of cross-linking agents in the presence of curing
20 catalysts and under the atmospheric humidity. Typical curing catalysts are metallic salts of carboxylic acids, preferably tin salts, e.g. tin (II) octoate and tin (II)-2-ethylhexanoate.

3. Single-component silicone rubber compositions which are cured at room temperature under atmospheric
30 humidity without any further additives. These single component compositions contain primarily organopolysiloxanes with two terminal-positioned

18

hydrolyzable acyloxy groups, e.g. acetoxy; the acyloxy groups are hydrolyzed under atmospheric humidity to form trifunctional siloxane units which crosslink the polymer into a cured elastomer. Such organopolysiloxanes are described, e.g., in U.S. Patents 2,927,907 and 3,035,016 and in British Patents 798,669 and 804,199.

4. Two-component dimethylpolysiloxane compositions, platinum-catalyzed at room temperature or under slightly elevated temperature and capable of addition cross-linking. The medicated layer can be constructed from an elastomer selected from classes 2 and 3 above and the outer layer can be constructed from an elastomer selected from classes 1 to 4 above, provided the elastomers in class 1 are cured before coming in contact with the medicated layer. The preferred elastomers for use in the core, medicated layer and the outer layer are polydimethylsiloxanes.

The amount of the progesterone receptor modulator present in the sustained release composition typically depends on a variety of factors including the activity of the specific compound employed; the age, body weight, general health, sex and diet of the individual being treated; the time and route of administration; the rate of excretion; other drugs which have previously been administered; and the severity of the particular disease undergoing therapy, as is well understood by those of skill in the art.

The progesterone receptor modulator e.g., CDB-2914, is present in the vaginal ring in amounts effective to allow for the daily release of a therapeutic or contraceptive effective amount of drug. This occurs via

19

diffusion of the drug from the ring into the vaginal vault, and the surrounding tissues. Aside from the considerations mentioned above, in the case of vaginal rings, the amount of drug depends on such factors as the dimensions of the ring, the duration of administration (*i.e.*, the amount of time the ring is intended to remain in the vagina), the solubility of the drug in the ring elastomer, the surface area of the drug reservoir, the distance the drug must diffuse through the ring body to reach its surface and the molecular weight of the drug, and the amount of drug that needs to be released from the ring on a daily basis to achieve the intended effect. For long term contraceptive purposes, the amount is generally in the range of about 400 μg to about 3000 μg per day, and more typically about 1500 μg to about 2500 μg per day. In more preferred embodiments, the amount released is about 2 mg. Amounts less than 400 μg and greater than 3000 μg may also be useful, however. Vaginal rings may be designed to contain enough drug to provide effective contraception for periods of time typically ranging from one month up to about 1 year. In some embodiments, the ring contains enough drug to provide a contraceptive effect for about 3 months. Given these criteria, amounts of drug contained in the vaginal ring generally vary from about 0.2 to about 6 grams, and preferably from about 1 to about 4 grams. For example, a ring intended to remain in the vagina for one year will typically contain about 2 grams of drug.

The dimensions of the vaginal rings can be determined by persons skilled in the art using standard techniques. In general, the vaginal ring typically has an overall diameter of about 40 mm to about 70 mm, preferably from 50 mm to 65 mm, and more preferably about 58 mm. The overall cross sectional diameter of the ring generally

D
20

ranges from about 2 mm to about 10 mm, and preferably about 6 to 8 mm, and more preferably about 4 to about 8 mm. Thus, the thickness of the inert core generally ranges from about 1 mm to about 9 mm; the thickness of the drug-containing layer generally ranges from about 0.5 mm to about 2.0 mm; and in the case of three-layered rings, the thickness of the outer layer generally ranges from about 0.05 mm to about 0.6 mm, preferably about 0.1 mm to about 0.3 mm. The thickness of the outer layer affects the distance the drug must travel to reach the vaginal tissues. Thus, it can be varied to control the release rate of the drug.

In preferred embodiments wherein the composition is being used for long-term, continuous contraceptive purposes, the contraceptive drug e.g., CDB-2914, is the only active agent in the ring. Thus, in preferred embodiments, the ring does not contain other active agents such as androgens, selective androgen receptor modulators, estrogens or selective estrogen receptor modulators. On the other hand, inert additives may also be present. For example, the structural integrity of the ring may be enhanced by the addition of a particulate material such as fumed silica or diatomaceous earth.

The vaginal rings of the present invention may be prepared in accordance with standard techniques. For example, methods of preparing vaginal rings are described in U.S. Patent 4,292,965. In some embodiments, the ring is prepared first by mixing or dispersing the drug in the elastomer, e.g., to form a matrix. Once the drug is mixed with the matrix material to achieve a substantially uniform dispersion, the desired shape of the resultant dispersion is achieved by molding, casting, extrusion, or other appropriate process. In the case of a three-layered ring,

21

for example, the dispersion may be filled into a rubber tube (e.g., silicone) containing an elastomeric core, followed by joining the two ends of the tube to form a ring. Another method involves co-extrusion. In these embodiments, the
5 layers of elastomer, one of which contains the drug, are co-extruded and then cured by heating at a temperature below the melting point of the drug. Suitable medical adhesives include medical grade Silicone Type A.

The compositions of the present invention may also
10 take the form of a non-vaginal ring sustained release composition, e.g., creams, gels, jellies, foams and suppositories (e.g., effervescent suppositories) that will provide a sustained release of the progesterone receptor modulator, e.g., CDB-2914. Each of these compositions will
15 contain at least one pharmaceutically acceptable excipient, carrier or diluent. Persons skilled in the art may select appropriate ones to make the various types of sustained-release compositions e.g., by resort to standard texts in the art. For example, a vaginal cream according to the
20 invention may contain a hydrocarbon base (e.g. white petrolatum), a solvent (e.g. glycerin or propylene glycol) and an emulsifier (e.g. cetyl alcohol, stearyl alcohol, sodium lauryl sulphate). A vaginal jelly may contain a solvent (e.g. glycerin or propylene glycol) a gel forming
25 agent (e.g. sodium alginate (especially with calcium ions), tragacanth, gelatin, methyl cellulose, sodium carboxymethylcellulose, carbomer and polyvinyl alcohol) and a non-spermicidal or non-sperm-immobilising preservative. Vaginal foam may contain a fluorinated hydrocarbon
30 propellant and a surfactant or emulsifier. Numerous examples of these types of compositions are known in the art. See, e.g., WO 03/093,322, and U.S. Patents 5,595,980;

22

4,585,647; 4,368,186; 5,766,681; 6,207,696; 4,310,510; and 4,795,761. These compositions may further contain one or more other active agents, e.g., a spermicide.

Vaginal gels are preferred. Performance of a gel depends on such factors as solubility of the active agent, selection of enhancer and gelling components and stability of the resultant formulation. Alcohols should be avoided. Although the progesterone receptor modulators, particularly CDB-2914, are not water soluble, they can be formulated in a water-soluble stable complex in cyclodextrins. Gelling agents include hydroxylpropylmethylcellulose, carbopol, and carboxymethyl cellulose. The compositions may further include a pH-adjusting agent in an amount to make the formulation compatible with the vaginal environment. In general, formulations having a pH of about 5 to about 6 are suitable for vaginal administration.

Transdermal gels typically contain aside from the PRM, one or more gelling agents such as carbopols, methyl cellulose, carboxymethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, one or more organic solvents, such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, propylene glycol, glycerol, and one or more penetration enhancers such as dimethyl sulfoxide, urea and its derivatives, surfactants (e.g., sucrose monolaurate, glycerol monooleate, glycerol monolaurate, propylene glycol laurate, and neopentyl glycol dicaprate), polyols, bile salts and derivative, fatty acid and derivatives, azone and liposomes. Transdermal gels may be applied to the skin directly or by way of a patch, also known as a transdermal patch or transdermal therapeutic system. Numerous transdermal patches are known in the art. They may contain, for example, a backing layer substantially impervious to the PRM; an active-substance-containing

42
23

reservoir, which may be formed of a polymer, which is in contact with e.g., bonded to the backing layer and an adhesive means e.g., pressure sensitive adhesive, which adheres the dosage unit in intimate contact with the skin of the subject being treated to permit the PRM to be absorbed transdermally. They may also contain a removable protective layer. See, e.g., U.S. Patents 4,788,062; 4,818,540; 6,207,696; 6,476,029; and 6,521,250.

The amounts of progesterone receptor modulator e.g., CDB-2914, in these sustained release compositions generally varies from 0.2 g to about 6 g. Administration of the sustained release composition will vary e.g., as per the many considerations given above, and particularly the length of time a contraceptive or therapeutic effect is intended. In general, the vaginally administered sustained release compositions are administered once daily and once every 3 to 7 days for transdermal patches.

As in the case of the vaginal rings, when the other sustained release compositions of the present invention are used for contraceptive purposes, it is preferred that the PRM, e.g., CDB-2914, is the only active agent in the ring. Thus, it is preferred that they do not contain other active agents such as androgens, selective androgen receptor modulators, estrogens or selective estrogen receptor modulators. On the other hand, in these as well as any embodiment, inert, pharmaceutically acceptable additives may also be present.

The invention will now be illustrated by way of the following examples. They are not intended to limit the scope of the presently disclosed invention in any way. Unless indicated otherwise, all parts are by weight.

Example 1: Preparation of rings

25
24

The three-layered ring was prepared by inserting an inert silicone tube (with no active agent) into an outer silicone tube. A mixture of CDB-2914 and silicone elastomer was injected into the space between inert core and outer
5 membrane. Upon polymerization of the silicone matrix containing the CDB-2914, the two ends of the tube were joined together with medical grade silicone adhesive to form the ring.

*Example 2: In vitro Release Rate of CDB-2914 from
10 the Three-layered Rings*

Thread was used to suspend the rings prepared in example 1 individually in 500 mL wide mouth polyethylene bottles with screw caps. 400 mL of redistilled water was added, and the bottles were placed in a shaking water bath
15 at 37 C. The bath was set to make 100 one-inch strokes per minute. The bathing solution was changed every 24 hours. The CDB-2914 concentration in the aqueous medium was measured via HPLC to determine the release rate of CDB-2914. The *in vitro* release rate of CDB-2914 is graphically
20 shown in Fig. 3.

Example 3: Comparative release rates of CDB-2914 and Mifepristone from various vaginal rings of the present invention

Using the same *in vitro* release rate analysis,
25 vaginal rings were prepared containing either CDB-2914 (20% load, W/W) or mifepristone (20 % load, W/W) with several different diameters of silicone tubes, and with tubes containing 18% ethylene vinyl acetate (EVA) as a rate-limiting layer. The rings were prepared by mixing CDB-2914
30 in a silicone elastomer matrix that was filled into a silicone tube. Upon polymerization, tube was cut into a 16 cm length and the two ends were joined with medical adhesive

X
25

to form a ring. This vaginal ring has an inner layer of silicone rubber and active agent, and an outer, rate limiting layer. With a silicone tube containing 18 % EVA, CDB-2914 was released at the rate of about 96 $\mu\text{g}/\text{ring}/\text{day}$,
5 whereas the release of mifepristone was negligible. Using silicone tube C, CDB-2914 was diffused out at more than a 3-fold higher rate than mifepristone (160 $\mu\text{g}/\text{ring}/\text{day}$ vs. 48 $\mu\text{g}/\text{ring}/\text{day}$). Experiments were also conducted using rings made of silicone tube D and silicone tube E. The results
10 are shown in the table in Fig. 4. They show that notwithstanding structural similarities between CDB-2914 and mifepristone (e.g., as illustrated in Stratton, et al., Human Reproduction 15(5):1092-99 (2000)), CDB-2914 exhibited an unexpectedly higher release rate from silicone-based
15 vaginal rings. The results also show that the use of EVA as a rate-limiting polymer in vaginal rings of the present invention is less preferred than silicone elastomers.

Example 4: In vivo use of vaginal rings of the present invention in women

20 A pharmacokinetic study was conducted abroad in two clinics. Radioimmunoassay and liquid chromatography/mass spectroscopic method (LC/MS) were used to measure the serum levels of CDB-2914 and its immunoreactive metabolites. The results of two methods were
25 comparable. After insertion of the ring into the subjects, CDB-2914 was absorbed into the blood stream, increased continuously and reached a plateau at approximately 7 days post-insertion (2-3 ng/mL). Serum levels decreased upon removal of ring at Day 29 (See Figs. 5A and 5B). No
30 bursting release of CDB-2914 was observed immediately after insertion of the rings. As compared to Nestorone® (NES), a synthetic progestin, CDB-2914 was absorbed more readily into

25
26

the blood stream, and the serum concentration of CDB-2914 was higher than that of Nestorone (see Fig. 6).

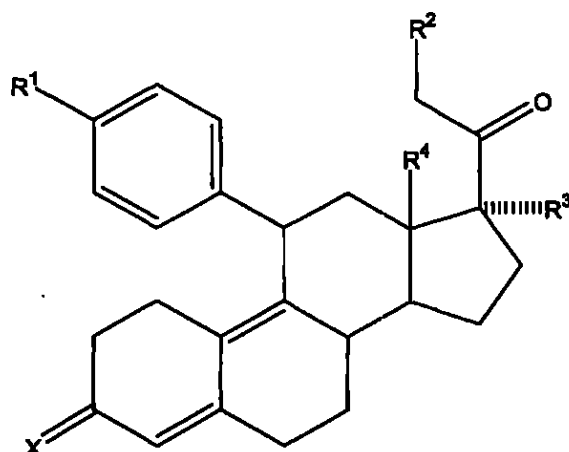
All patent and non-patent publications cited in this specification are indicative of the level of skill of those skilled in the art to which this invention pertains. All these publications and patent applications are herein incorporated by reference to the same extent as if each individual publication or patent application was specifically and individually indicated as being incorporated by reference herein.

Although the invention herein has been described with reference to particular embodiments, it is to be understood that these embodiments are merely illustrative of the principles and applications of the present invention. It is therefore to be understood that numerous modifications may be made to the illustrative embodiments and that other arrangements may be devised without departing from the spirit and scope of the present invention as defined by the appended claims.

27

CLAIMS:

1. A vaginal ring composition comprising a synthetic polymer having contained therein a contraceptively effective amount of a progesterone receptor modulator (PRM).
- 5 2. The vaginal ring of claim 1, wherein said polymer comprises a silicone elastomer.
3. The vaginal ring of claim 1, wherein said polymer comprises a non-silicone resin.
4. The vaginal ring of claim 1, further comprising a
10 layer of a silicone elastomer overlying said polymer.
5. The vaginal ring of claim 1, further comprising a polymer core, which is surrounded by an outer layer comprising the polymer and the PRM.
6. The vaginal ring of claim 5, further comprising an
15 outer polymer layer surrounding the layer comprising the polymer and the CDB-2914.
7. The vaginal ring of claim 5, wherein the polymer is a non-silicone polymer.
8. The vaginal ring of claim 5, wherein the polymer
20 comprises a silicone elastomer.
9. The vaginal ring of claim 5, wherein the polymer core and the outer layer each comprise silicone elastomers, which may be the same or different.
10. The vaginal ring of claim 9, wherein the silicone
25 elastomer in the core comprises a polydimethylsiloxane, and the silicone elastomer in the outer layer comprises a polydimethylsiloxane.
11. The vaginal ring of claim 1, wherein said PRM comprises a 21-substituted progesterone derivative
30 represented by the following formula:

wherein R^1 is a functional group selected from the group consisting of $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-CHO$, $-COCH_3$ and $-CHOHCH_3$; R^2 is a functional group selected from the group consisting of halogen, alkyl, acyl, hydroxy, alkoxy, acyloxy, alkyl carbonate, cypionyloxy, S-alkyl and S-acyl; R^3 is a functional group selected from the group consisting of alkyl, hydroxy, alkoxy and acyloxy; R^4 is a functional group selected from the group consisting of hydrogen and alkyl; and X represents $-O-$ and $-N-OR^5$, wherein R^5 is hydrogen or an alkyl group.

12. The vaginal ring of claim 1, wherein said PRM comprises 17 α -acetoxy-11 β -(4-N, N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4, 9-diene-3, 20-dione (CDB-2914), or a metabolite thereof.

13. The vaginal ring of claim 1, wherein the amount of said PRM is about 0.2 grams to about 6 grams.

14. The vaginal ring of claim 1, wherein the amount of said PRM is about 1 to about 4 grams.

15. The vaginal ring of claim 1, wherein the amount of said PRM is about 2 grams.

16. A method of long-term contraception, comprising administration of a vaginal ring comprising a synthetic

29

polymer and an effective amount of a PRM.

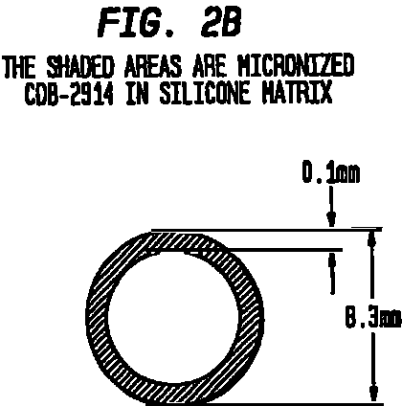
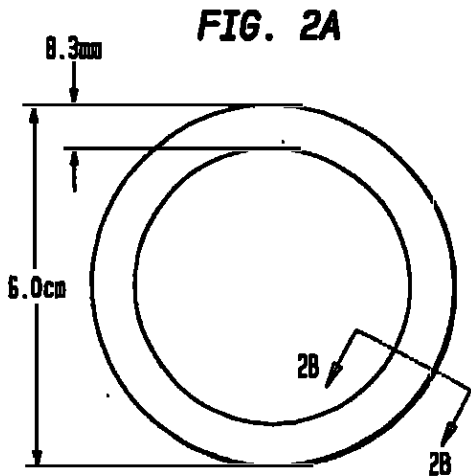
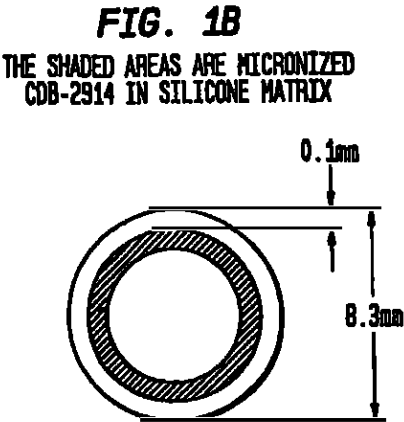
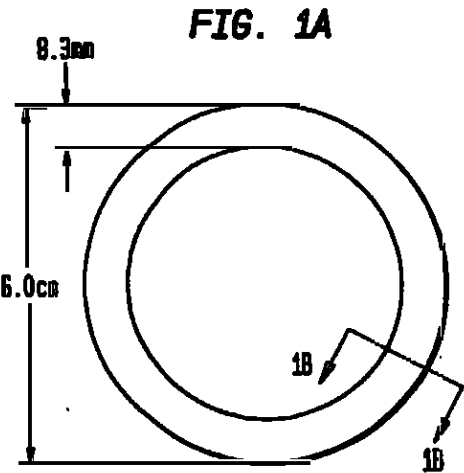
17. The method of claim 16, wherein the amount of the PRM is effective to provide a contraceptive effect for about 1 month.

5 18. The method of claim 16, wherein the amount of the PRM is effective to provide a contraceptive effect for about 3 months.

19. The method of claim 16, wherein the amount of the PRM is effective to provide a contraceptive effect for about
10 1 year.

20. The method of claim 16, wherein the PRM is CDB-2914, or a metabolite thereof.

30



31

FIG. 3

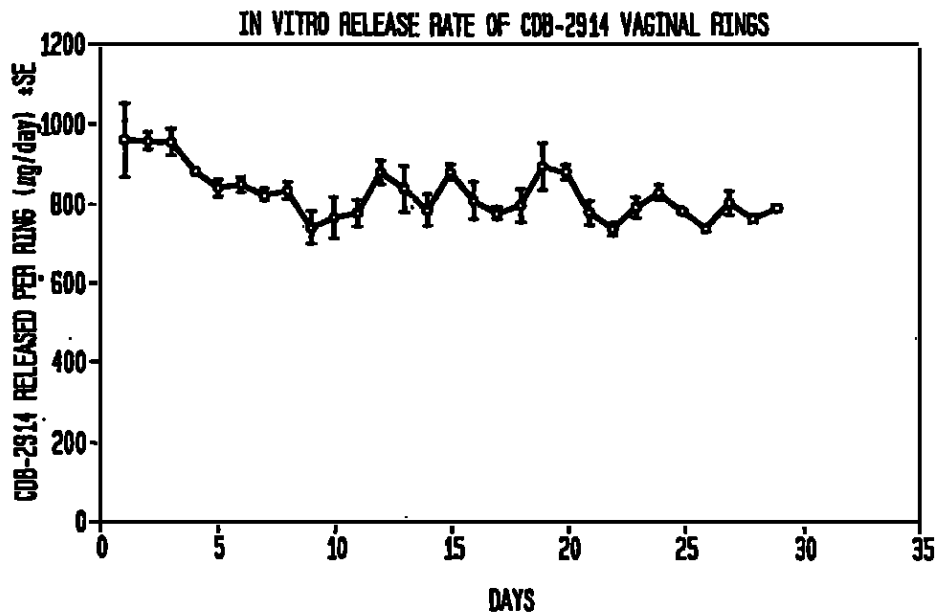
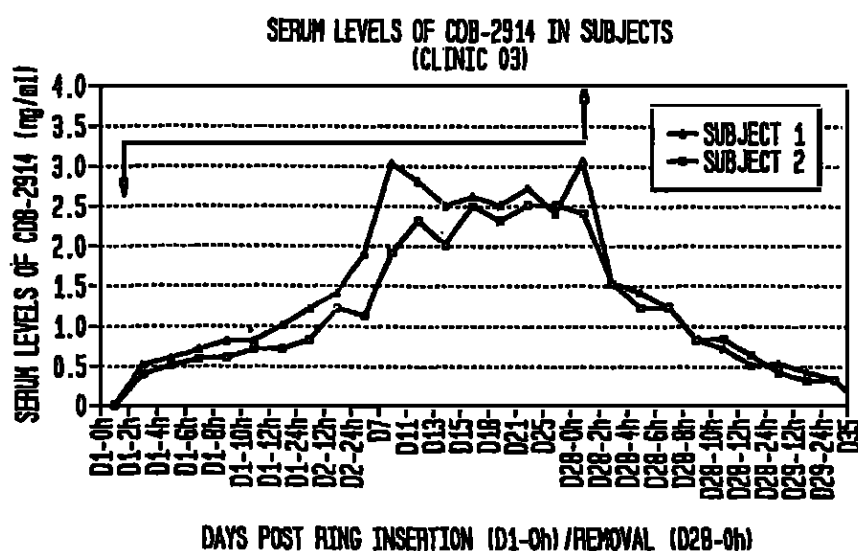


FIG. 4

IN VITRO RELEASE RATE OF CDB-2914			
TUBE	DIMENSIONS ODxID	HF (µg/day/ring)	CDB-2914 (µg/day/ring)
18% EVA	2.44 x 2.18mm	0	96
SILICONE TUBE C	2.46 x 1.57mm	48	160
SILICONE TUBE D	4.70 x 3.43mm	---	208
SILICONE TUBE E	6.96 x 6.35mm	---	512

32

FIG. 5A



33

FIG. 6

IN VITRO RELEASE RATE vs SERUM LEVELS

STERIOD	IN VITRO (μ g/day/ring)	SERUM LEVEL (pmol/L)
NESTORONE [®]	50	120
NESTORONE [®]	75	200
NESTORONE [®]	150	280
NESTORONE [®]	200	400
CDB-2914	400	3180

COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE CONTIENEN
MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con composiciones de liberación sostenida.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En mucho programas terapéuticos relacionados con el control de la salud y enfermedades, el uso de dispositivos
10 de suministro de fármacos que proporcionan la liberación lenta de un fármaco al cuerpo a una velocidad controlada por un periodo prolongado de tiempo para alcanzar un efecto fisiológico o farmacológico ha probado ser benéfico. Una ventaja principal de emplear composiciones de liberación
15 sostenida es que muchos agentes terapéuticos de otra manera serían rápidamente metabolizados o eliminados del sistema del paciente necesitando una administración frecuente del fármaco para mantener una concentración terapéuticamente efectiva.

20 Ha existido consistentemente una gran demanda para el desarrollo de nuevos anticonceptivos de acción prolongada que requieran de una mínima guía médica y cumplimiento comparados con anticonceptivos orales. Este es particularmente el caso en países menos desarrollados en
25 donde las organizaciones médicas y de planificación

familiar son inadecuadas. Por lo tanto, se han desarrollado
varios sistemas de suministro de anticonceptivos de
liberación sostenida con acción prolongada, que incluyen
implantes, anillos vaginales y sistemas transdérmicos. Por
5 revisión, ver Sitruk-Ware, et al., Contemporary Clin.
Gynecol. & Obstet. 2:287-98 (2002).

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

El CDB-2914 es un modulador del receptor de
progesterona (PRM) con propiedades antagonistas (también
10 conocido como una anti-progestina). El CDB-2914 ha sido
reportado tan útil como un anticonceptivo oral de
emergencia o post-coito. Los solicitantes han descubierto
que tales PRM's e.g., CDB-2914 (también referido aquí como
"VA-2914") pueden ser anticonceptivamente efectivos cuando
15 se administran vaginalmente o transdermicamente vía una
formulación de liberación sostenida. Por lo tanto, tales
PRM's pueden ser usados efectivamente como un
anticonceptivo de largo plazo, así como para diferentes
indicaciones terapéuticas en las cuales la liberación
20 sostenida sería benéfica. De conformidad, por los términos
"anticoncepción", "anticonceptivamente efectiva" y
"anticoncepción de largo plazo", debe entenderse excluir la
administración post-coito o de emergencia, o los métodos
anticonceptivos que conllevan a la administración oral
25 diaria.

Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención está dirigido a una composición de anillo vaginal que comprende un material polimérico sintético que contiene un modulador del receptor de progesterona, e.g., CDB-2914.

5 La cantidad del PRM contenido en el anillo permite la liberación del PRM en una cantidad que será terapéutica o anticonceptivamente efectiva por un tiempo predeterminado. En modalidades preferidas, el anillo está configurado de forma tal que el PRM e.g. CDB-2914 se difunde a través de

10 por lo menos una capa de un material polimérico que comprende un elastómero de silicón para alcanzar el ambiente externo (e.g. la mucosa vaginal). En otras modalidades preferidas el anillo vaginal contiene un núcleo polimérico inerte, una capa circundante de un polímero que

15 tiene una cantidad efectiva del PRM, e.g. CDB-2914, dispersado en el mismo (para formar una matriz polimérica) y una capa polimérica externa, en donde el polímero en el núcleo inerte, la capa circundante que contiene el fármaco y la capa externa pueden ser iguales o diferentes. En

20 modalidades más preferidas, el PRM es CDB-2914 y los polímeros en el núcleo, la capa circundante que contiene el fármaco y la capa externa son cada una contiene o están hechas de elastómeros de silicona, y las cuales pueden ser iguales o diferentes. Aún en otras modalidades preferidas,

25 el anillo vaginal está configurado de forma tal que el PRM

e.g., CDB-2914 está contenido en una capa de una matriz polimérica que rodea un núcleo de polímero inerte.

Un segundo aspecto de la presente invención está dirigido a una composición de liberación sostenida
5 diferente de un anillo vaginal e.g., un gel transdérmico o vaginal, una crema o espuma, o un parche transdérmico conteniendo que libera una cantidad terapéuticamente o anticonceptivamente efectiva del PRM, e.g., CDB-2914. En modalidades preferidas, la composición está en la forma de
10 un gel vaginal.

Aspectos relacionados con la invención están dirigidos a métodos de uso de las composiciones de liberación sostenida de la presente invención para anticoncepción a largo plazo, administrándolas vaginal o transdermicamente.

15 Aún otros aspectos de la presente invención están dirigidos al uso de las composiciones de liberación sostenida de la presente invención para propósitos terapéuticos, no-anticcnceptivos, e.g., para antagonizar progesterona endógena, inducir menstruación, tratar
20 sangrado uterino disfuncional, retrasar la maduración del endometrio para uso potencial en IVF, tratar endometriosis, dismenorrea, meningiomas y tumores dependientes de hormonas endocrinas, e.g. cáncer de mama, fibroides uterinos, proliferación endometrial uterina, y para inducir trabajo
25 de parto.

Otros aspectos de la presente invención están dirigidos a métodos para preparar las composiciones de liberación sostenida de la presente invención.

Las composiciones de liberación sostenida de la presente invención tienen muchas ventajas. A diferencia de los implantes subdérmicos o inyectables, la presente invención conlleva el uso continuo, aún si es usuario controlado, sin la necesidad de atención diaria, y fácilmente terminado. La absorción intravaginal o transdérmica del PRM evita el efecto de primer paso hepático y requiere una dosis inferior, ya que es aplicado directamente a y directamente absorbido por la mucosa vaginal o piel. Las composiciones son libres de estrógenos y están exentas de los efectos colaterales atribuibles a estrógenos. El uso de las composiciones de la presente invención pueden además resultar en sangrado menstrual y pérdida de sangre reducidos y atrofia endometrial.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1A es un diagrama esquemático y la Figura 1B es una vista en sección transversal de una modalidad de un anillo vaginal de la presente invención.

La Figura 2A es un diagrama esquemático y la Figura 2B es una vista en sección transversal de otra modalidad de un anillo vaginal de la presente invención.

La Figura 3 es una gráfica que muestra la velocidad de

liberación *in vitro* de CDB-2914 a partir de un anillo vaginal hueco de la presente invención.

La Figura 4 es una tabla que compara las velocidades de liberación *in vitro* de CDB-2914 y mifepristona (MF) a
5 partir de varios anillos vaginales de la presente invención.

Las Figuras 5A y 5B son gráficas que muestran los niveles en suero de CDB-2914 (liberado de los anillos vaginales) en mujeres.

10 La Figura 6 es una tabla que muestra comparativamente las velocidades de liberación *in vitro* y los niveles séricos de CDB-2914 y Nestorone® (NES)

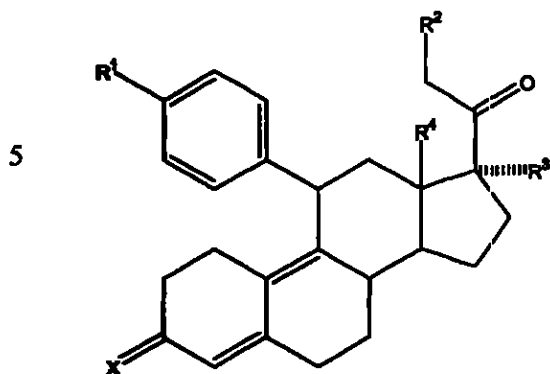
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los moduladores de receptores de progesterona han sido
15 descritos como progesterona-agonistas-antagonistas mixtos, en donde un extremo de la escala biológica está representado por progesterona y progestinas sintéticas, y el extremo opuesto representado por antagonistas de progesterona pura tales como onapristona y K 230211. Ver,
20 también Steroids, 65:543-44 (2000) (prólogo); Chwalisz, et al., Steroids 65:741-51 (2000); y Elger, et al., Steroids 65:713-23 (2000). Los PRMs de la presente invención que poseen actividad agonista menor o mínima son útiles para anticoncepción, así como indicaciones obstétricas,
25 regulación menstrual y terapia de cáncer de mama. Los PRMs

que poseen actividad agonista a la progestina relativamente mucho mayor son más adecuados para el tratamiento de endometriosis y mioma uterino. Las determinaciones de las cantidades relativas de las propiedades agonistas o antagonistas pueden ser conducidas de acuerdo con técnicas conocidas. Ver Elger, W. et al *supra*, y WO 98/05679. El modulador del receptor de progesterona 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (CDB-2914) es un agente activo, e.g., anticonceptivo, preferido para los propósitos de la presente invención. Un método para la síntesis práctica, a gran escala de este compuesto está reportado en Rao, et al., Steroids 65:395-400 (2000). El CDB-2914 también puede ser preparado de conformidad con los esquemas sintéticos descritos en la patente estadounidense 4,954,490. Otros moduladores del receptor de progesterona útiles en la presente invención son los metabolitos de CDB-2914 tales como CDB-2914 monodesmetilado y CDB-2914 didesmetilado. Otros PRMs están descritos en la patente estadounidense 4,954,490 (i.e., análogos de 11 β -aril-19-norprogesterona en los cuales la posición 17 β está substituida por un grupo acetilo) (y los cuales incluyen CDB-2914).

Aún otros PRMs adecuados para usarse en la presente invención incluyen análogos de progesterona substituidos en la posición 21 descritos en WO 97/41145 (también

publicación estadounidense No. 20020025951 A1). Los compuestos tienen la fórmula general:



En la formula I R^1 es un grupo funcional que incluye, pero no se limita a, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-CHO$, $-COCH_3$ y $-CHOHCH_3$. R^2 es un grupo funcional que incluye, pero no se limita a, halógeno, alquilo, acilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, carbonato de alquilo, cipioniloxi, S-alquilo y S-acilo. R^3 es un grupo funcional que incluye, pero no se limita a, alquilo, hidroxilo, alcoxi y aciloxi. R^4 es un grupo funcional que incluye, pero no se limita a, hidrógeno y alquilo. Finalmente, X es un grupo funcional que incluye, pero no se limita a, $-O$ y $-N-OR^5$, en donde R^5 es un miembro seleccionado a partir del grupo que

10

15

20

El término "alquilo" es usado aquí para referir a un radical hidrocarburo monovalente, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, y preferiblemente, de 1 a 6 átomos de

25

carbono, es referido como un "alquilo inferior". Los radicales de alquilo adecuados incluyen, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-propenilo (o alilo), n-butilo, t-butilo, i-butilo (o 2-metilpropilo), etc. Como
5 se usa aquí, el término alquilo engloba "alquilos sustituidos." Alquilo sustituido se refiere a alquilo tal como está descrito incluyendo uno o más grupos funcionales tales como alquilo inferior, arilo, aralquilo, acilo, halógeno (i.e., haloalquilos, e.g., CF_3), hidroxilo (e.g.,
10 hidroximetilo), amino, alquilamino, acilamino, aciloxi, alcoxi (e.g., metoximetilo), mercapto y los similares. Estos grupos pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono de la porción de alquilo inferior.

El término "alcoxi" es usado aquí para referir al
15 grupo -OR, en donde R es un alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido. Los radicales alcoxi adecuados incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi, t-butoxi (e.g., metoxietoxi, metoximetoxi, etc.), etc.

20 El término "aciloxi" es usado aquí para referir a un radical orgánico derivado de un ácido orgánico por la eliminación de un hidrógeno. El radical orgánico puede ser además sustituido con uno o más grupos funcionales tales como alquilo, arilo, aralquilo, acilo, halógeno, amino, tiol, hidroxilo, alcoxi, etc. Un ejemplo de tal radical
25

orgánico substituido es glicinato (e.g., $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$). Grupos aciloxi adecuados incluyen, por ejemplo, acetoxi, i.e., $\text{CH}_3\text{COO}-$, el cual se deriva de ácido acético, formiloxi, i.e., $\text{H}\cdot\text{CO}\cdot\text{O}-$, el cual se deriva de ácido
5 fórmico y cipioniloxi, el cual se deriva de ácido 3-ciclopentilpropiónico.

El término "halógeno" es usado aquí para referir átomos de flúor, bromo, cloro y yodo.

El término "hidroxi" es usado aquí para referir al
10 grupo $-\text{OH}$.

El término "acilo" denota grupos $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, en donde R es alquilo o alquilo substituido, arilo o arilo substituido como aquí definidos.

El término "arilo" es usado aquí para referir a un
15 sustituyente aromático que puede ser un anillo sencillo o anillos múltiples los cuales están fusionados juntos, unidos covalentemente, o unidos a un grupo común tal como una porción metileno o etileno. El (los) anillo(s) aromático(s) puede(n) incluir fenilo, naftilo, bifenilo,
20 difenilmetilo, 2,2-difenil-1-etilo y puede(n) contener un heteroátomo, tal como tienilo, piridilo y quinoxalilo. El grupo arilo también puede estar substituido con átomos de halógeno, u otros grupos tales como nitro, carboxilo, alcoxi, fenoxi, y los similares. Adicionalmente, el grupo
25 arilo puede estar unido a otras porciones en cualquier

44

posición en el radical arilo que de otra manera estaría ocupada por un átomo de hidrógeno (tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo).

El término "carbonato de alquilo" es usado aquí para referir al grupo $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, en donde R es alquilo, alquilo sustituido, arilo, o arilo sustituido aquí definidos.

El término "S-alquilo" es usado aquí para referir al grupo $-\text{SR}$, donde R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido.

El término "S-acilo" es usado aquí para referir a un tioéster derivado de la reacción de un grupo tilo con un agente de acilación. S-acilos adecuados incluyen, por ejemplo, S-acetilo, S-propionilo y S-pivaloilo. Aquellos expertos en el arte sabrán que S-acilo se refiere a tales tioésteres sin considerar su método de preparación.

Los términos "N-oxima" y "N-alquinoxima" son usados aquí para referir al grupo $-\text{N}-\text{OR}^5$ en donde R^5 es, por ejemplo, hidrógeno (N-oxima) o alquilo (N-alquinoxima). Aquellos expertos en el arte sabrán que las oximas pueden consistir del isómero syn, el anti-isómero o una mezcla de ambos isómeros syn y anti.

Dentro de la fórmula I, ciertas modalidades son las preferidas, principalmente aquellas en las cuales R^1 es $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; aquellas en las cuales R^2 es halógeno o alcoxi; aquellas en las cuales R^3 es aciloxi; aquellas en las

cuales R^4 es alquilo (e.g., metilo y etilo); y aquellas en las cuales X es $-O$ o $-N-OR^5$, en donde R^5 es hidrógeno o alquilo. Más particularmente, los compuestos que son los preferidos son aquellos en los cuales R^1 es $-N(CH_3)_2$; R^2 es halógeno; R^3 es aciloxi; y R^4 es alquilo. Dentro de esta modalidad, los compuestos que son particularmente los preferidos son aquellos en los cuales R^2 es F, Br o Cl; y R^4 es metilo. También son preferidos los compuestos en los cuales R^1 es $-N(CH_3)_2$; R^2 es alquilo; R^3 es aciloxi; R^4 es alquilo; y X es $-O$. También son preferidos los compuestos en los cuales R^1 es $-N(CH_3)_2$; R^2 es alcoxi; R^3 es aciloxi; R^4 es alquilo; y X es $-O$. Dentro de esta modalidad, los compuestos que son particularmente preferidos son aquellos en los cuales R^2 es metoxi o etoxi; y R^3 es acetoxi. También son preferidos los compuestos en los cuales R^1 es $-N(CH_3)_2$; R^2 es hidroxí; R^3 es aciloxi; R^4 es alquilo; y X es $-O$. También son preferidos los compuestos en los cuales R^1 es $-N(CH_3)_2$; R^2 y R^3 son ambos aciloxi; R^4 es alquilo; y X es $-O$. Dentro de esta modalidad, los compuestos que son particularmente preferidos son aquellos en los cuales R^2 y R^3 son ambos acetoxi. También son preferidos los compuestos en los cuales R^1 es $-N(CH_3)_2$; R^2 es S-acilo; R^3 es hidroxí o aciloxi; R^4 es alquilo; y X es $-O$. También son preferidos los compuestos en los cuales R^1 es $-N(CH_3)_2$; R^2 es cipioniloxi; R^3 es acetoxi; R^4 es alquilo; y X es $-O$.

También son preferidos los compuestos en los cuales R^1 es $-N(CH_3)_2$; R^2 es metoxi; R^3 es acetoxi; R^4 es alquilo; y X es $-N-OR^5$, en donde R^5 es, por ejemplo, hidrógeno o alquilo (e.g., metilo, etilo, etc.). También son preferidos los

5 compuestos en los cuales R^1 es $-N(CH_3)_2$; R^2 y R^3 son ambos acetoxi; R^4 es alquilo; y X es $-N-OR^5$, en donde R^5 es, por ejemplo, hidrógeno o alquilo (e.g., metilo, etilo, etc.).

Compuestos específicos preferidos incluyen, pero no se limitan a, 17α -acetoxi-21-fluoro- 11β -(4-N,N-dimetilamino-

10 fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17α -acetoxi-21-cloro- 11β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17α -acetoxi-21-bromoro- 11β -(4-N,N-dimetilamino-

fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17α ,21-diacetoxi- 11β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-

15 diona, 17α -hidroxi-21-acetiltio- 11β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17α -acetoxi-21-acetiltio- 11β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17α -acetoxi-21-etoxi- 11β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17α -acetoxi-21-metil- 11β

20 -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17α -acetoxi-21-metoxi- 11β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17α -acetoxi-21-etoxi- 11β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17α -acetoxi-21-(3'-ciclopentilpropioniloxi)- 11β -(4-N,N-

25 dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17α -

ES
47

acetoxi-21-hidroxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 3-oxima de 17 α ,21-diacetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, y 3-oxima de 17 α -acetoxi-21-metoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona. Los métodos para preparar estos compuestos están descritos en la Publicación U.S. No. 20020025951 A1.

En algunas modalidades de la presente invención, las composiciones de liberación sostenida están en la forma de anillos vaginales o intravaginales. Estos anillos son artículos de forma anular hechos de materiales elastoméricos inertes que pueden ser introducidos dentro de la vagina en una manera sencilla sin asistencia médica. El anillo se ajusta entre la pared trasera de la vagina y el borde superior del hueso púbico. Se han descrito numerosos tipos de anillo vaginales en la literatura de patentes y no patentes, igualmente. Ver, e.g., las Patentes U.S. Nos. 4,012,496 y 4,155,991 (ambas para Schopflin et al.); 4,292,965 (Nash) (la cual muestra anillo de tres capas); 3,545,439 (Duncan); 3,920,805 (Roseman); 3,991,760 y 3,995,634 (ambas para Drobish et al.); 3,995,633 (Gougen); 4,250,611 y 4,286,587 (ambas para Wong); 4,596,576 (de Nijs); W095/00199 (Lehtinen et al.); NL 8500-470-A; y Apter, et al., Contraception 42:285-295 (1990); Burton, et al., Contraception 17:221-230 (1978); Burton et al.,

Contraception 19:507-516 (1979); Jackanicz, Contraception 24:323-339 (1981); Sivin, et al., Contraception 24:341-358 (1981); Timmer, et al., Contraception 43:629-642 (1990); Toivonen, Contraception 20:511-518 (1979); y Sitruk-Ware, 5 et al., Contemporary Clin. Gynecol. & Obstet. 2:287-98 (2002).

Muchos diseños básicos de anillo son conocidos en el arte, e.g., el anillo homogéneo, anillo de dos capas, el anillo de Roseman y anillo de tres capas. Ver, e.g., Weiner 10 et al., Acta Obstet Gynecol. Scand, Suplemento 54, 1977 p. 35; Patente U.S. No. 3,920,805 para Roseman y Patente U.S. No. 4,012,496 para Schopflen. Los materiales poliméricos, e.g., polímeros y resinas, son fisiológicamente aceptables e inertes, ya que esos términos son generalmente entendidos 15 por personas en el arte. En el anillo homogéneo, el agente anticonceptivo está sustancialmente disperso uniformemente en toda una matriz de elastómero inerte. Ver, e.g., la Patente U.S. No. 3,545,439 para Duncan y Victor, et al., Contraception 12:261, 1975. Los anillos de dos capas, como 20 se muestran esquemáticamente en las Figuras 2A y 2B, contienen un material polimérico e.g., un anillo de elastómero circunscrito por un segundo anillo de resina sintética fisiológicamente aceptable inerte o elastómero que contiene (e.g., impregnado con o que tiene dispersado 25 en el para formar una matriz) un agente anticonceptivo.

Ver, e.g., Patente U.S. No. 4,012,496 para Schoepflin, et al. En el anillo de Roseman, una capa delgada de un elastómero inerte que contiene un agente anticonceptivo está moldeado sobre un núcleo central inerte de elastómero.

5 Los anillos de tres capas, como se muestran esquemáticamente en las Figuras 1A y 1B, contienen una capa de un elastómero inerte que contiene un agente anticonceptivo que rodea un núcleo central inerte de elastómero sintético, que a su vez está rodeado por una

10 capa externa de elastómero inerte de espesor variable para controlar la velocidad de liberación del agente anticonceptivo. Aún más otro diseño de anillo vaginal está mostrado en la Patente U.S. No. 5,972,372. Esta patente describe un anillo vaginal que contiene un cuerpo de anillo

15 vaginal de un primer material polimérico que tiene por lo menos un canal interno hueco que define una abertura al exterior de dicho cuerpo y el cual canal está adaptado para recibir un núcleo que contiene un fármaco administrable intravaginalmente a través de la abertura, y un núcleo

20 situado en el canal, en donde el núcleo contiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de por lo menos un fármaco administrable intravaginalmente dispersado en el segundo material polimérico. El primero y segundo materiales poliméricos pueden ser iguales o diferentes. La

25 patente '372 también contiene ilustraciones de anillos

4
50

huecos, anillos homogéneos y anillos de núcleo (un anillo que tiene por lo menos dos núcleos no-extensos, cada uno de los cuales pueden contener iguales o diferentes agentes activos). Los anillos vaginales preferidos para usarse en
5 la presente invención son anillos de dos capas y de tres capas.

Además de la estructura general del anillo, los solicitantes han descubierto también que no todos los materiales poliméricos usados normalmente para preparar
10 anillos proporcionarán velocidades de liberación aceptables de fármacos especialmente PRMs tal como el CDB-2914 y derivados estructuralmente estrechamente relacionados. Como se ilustra en los ejemplos, los solicitantes descubrieron inesperadamente que el CDB-2914 mostraba una velocidad de
15 liberación superior a partir del elastómero de silicona que otro PRM, mifepristona. Una variedad de resinas o elastómeros fisiológicamente aceptables han sido descritos en la literatura como adecuados para hacer anillos vaginales, incluyendo elastómeros de silicona tales como
20 poliorganosiloxanos, e.g., polidimetilsiloxano o un copolímero de dimetilsiloxano y metilvinilsiloxano, caucho de silicona convencional, poliuretanos, SILASTIC 382 (Dow Corning), caucho de látex, poliamidas, poliésteres, politetrafluoroetileno, acetato de polietilenvinilo y
25 nylon. Los anillos vaginales de la presente invención

51

contienen preferiblemente elastómeros de silicona, y más preferiblemente cauchos de silicona tales como organopolisiloxanos grado médico, tales como entre los siguientes:

5 1. Organopolisiloxanos termoestables para ser vulcanizados con catalizadores de curación de peróxido, e.g. peróxido de benzoílo o peróxido de di-p-clorobenzoílo a temperaturas de aproximadamente 200°C. y que requieren postratamiento térmico, e.g. aquellos descritos en las
10 patentes estadounidenses Nos. 2,541,137; 2,723,966; 2,863,846; 2,890,188 y 3,022, 951.

 2. Organopolisiloxanos con terminales hidroxilo del tipo RTV (vulcanización a temperatura ambiente) que endurecen a elastómeros a temperatura ambiente después de
15 la adición de agentes de entrecruzamiento en la presencia de catalizadores de curación y bajo humedad atmosférica. Los catalizadores de curación típicos son sales metálicas de ácidos carboxílicos, preferiblemente sales de estaño, e.g. octoato de estaño (II) y 2-etilhexanoato de estaño
20 (II).

 3. Composiciones de caucho de silicona de un solo componente las cuales son curadas a temperatura ambiente bajo humedad atmosférica sin ningún aditivo adicional. Estas composiciones de un solo componente contienen
25 básicamente organopolisiloxanos con dos grupos aciloxi

52

hidrolizables terminales, e.g. acetoxi; los grupos aciloxi son hidrolizados bajo humedad atmosférica para formar unidades de siloxano trifuncionales que reticulan el polímero en un elastómero curado. Tales organopolisiloxanos
5 están descritos e.g., en las Patentes Estadounidenses 2,927,907 y 3,035,016 y en las Patentes Británicas 798,669 y 804,199.

4. Composiciones de dimetilpolisiloxano de dos componentes, catalizadas con platino a temperatura ambiente
10 o bajo temperatura ligeramente elevada y capaces de reticular por adición. La capa con medicamento puede ser construida a partir de un elastómero seleccionado a partir de las clase 2 y 3 anteriores y la capa externa puede ser construida a partir de un elastómero seleccionado a partir
15 de las clases 1 y 4 anteriores, con la condición de que los elastómeros en la clase 1 sean curados antes de entrar en contacto con la capa del medicamento. Los elastómeros preferidos para usarse en el núcleo, la capa con medicamento y la capa externa son los polidimetilsiloxanos.

20 La cantidad del modulador del receptor de progesterona presente en la composición de liberación sostenida depende típicamente de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo que
25 está siendo tratado; el tiempo y la ruta de administración;

la velocidad de excreción; otros fármacos que han sido previamente administrados; y la severidad de la enfermedad particular sometida a terapia, como es bien entendido por aquellos expertos en el arte.

5 El modulador del receptor de progesterona e.g., CDB-2914, está presente en el anillo vaginal en cantidades efectivas para permitir la liberación diaria de una cantidad efectiva terapéutica o anticonceptiva del fármaco. Esto ocurre vía difusión del fármaco desde el anillo hacia
10 la bóveda vaginal, y los tejidos circundantes. Además de las consideraciones mencionadas anteriormente, en el caso de los anillos vaginales, la cantidad del fármaco depende de tales factores como las dimensiones del anillo, la duración de administración (i.e., la cantidad de tiempo que
15 el anillo debe permanecer en la vagina), la solubilidad del fármaco en el elastómero del anillo, el área superficial del depósito del fármaco, la distancia que el fármaco debe difundirse a través del cuerpo del anillo para alcanzar su superficie y el peso molecular del fármaco, y la cantidad
20 del fármaco que necesita ser liberada del anillo en una base diaria para alcanzar el efecto propuesto. Para propósitos de anticoncepción a largo plazo, la cantidad está generalmente en el intervalo de aproximadamente 400 µg a aproximadamente 3000 µg por día, y más típicamente
25 aproximadamente 1500 µg a aproximadamente 2500 µg por día.

En modalidades más preferidas, la cantidad liberada es de aproximadamente 2 mg. No obstante, cantidades menores de 400 µg y mayores de 3000 µg también pueden ser útiles. Los anillos vaginales pueden ser diseñados para contener

5 suficiente fármaco para proporcionar anticoncepción efectiva por periodos de tiempo que varían típicamente de un mes hasta aproximadamente 1 año. En algunas modalidades, el anillo contiene suficiente fármaco para proporcionar un efecto anticonceptivo durante aproximadamente 3 meses.

10 Dados estos criterios, las cantidades de fármaco contenidas en el anillo vaginal varían generalmente de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 6 gramos, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 gramos. Por ejemplo, un anillo destinado a permanecer en la vagina por un año

15 contendrá típicamente aproximadamente 2 gramos de fármaco.

Las dimensiones de los anillos vaginales pueden ser determinadas por personas expertas en el arte usando técnicas estándar. En general, el anillo vaginal tiene típicamente un diámetro total de aproximadamente 40 mm a

20 aproximadamente 70 mm, preferiblemente de 50 mm a 65 mm, y más preferiblemente aproximadamente 58 mm. El diámetro total de la sección transversal del anillo generalmente varía de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 10 mm, y preferiblemente de aproximadamente 6 a 8 mm, y más

25 preferiblemente aproximadamente 4 a aproximadamente 8 mm.

55

Así, el espesor del núcleo inerte generalmente varía de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 9 mm; el espesor de la capa que contiene el fármaco varía generalmente de aproximadamente 0.5 mm a aproximadamente 2.0 mm; y en el caso de anillos de tres capas, el espesor de la capa externa generalmente varía de aproximadamente 0.05 mm a aproximadamente 0.6 mm, preferiblemente aproximadamente 0.1 mm a aproximadamente 0.3 mm. El espesor de la capa externa afecta la distancia que el fármaco debe viajar para alcanzar los tejidos vaginales. Así, puede ser variado para controlar la velocidad de liberación del fármaco.

En modalidades preferidas en donde la composición es usada para propósitos anticonceptivos continuos de largo plazo, el fármaco anticonceptivo e.g., CDB-2914, es el único agente activo en el anillo. Así, en modalidades preferidas, el anillo no contiene otros agentes activos tales como andrógenos, moduladores selectivos del receptor de andrógeno, estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógeno. Por otro lado, también pueden estar presentes aditivos inertes. Por ejemplo, la integridad estructural del anillo puede ser aumentada por la adición de un material en partículas tal como sílice fumada o tierra diatomácea.

Los anillos vaginales de la presente invención pueden ser preparados conforme a técnicas estándar. Por ejemplo,

56

los métodos para preparar anillos vaginales están descritos en la patente estadounidense 4,292,965. En algunas modalidades, el anillo es preparado primeramente mezclando o dispersando el fármaco en el elastómero, e.g., para 5 formar una matriz. Una vez que el fármaco es mezclado con el material de la matriz hasta obtener una dispersión sustancialmente uniforme, la forma deseada de la dispersión resultante es obtenida mediante moldeo, fundición, extrusión, u otros procesos apropiados. En el caso de un 10 anillo de tres capas, por ejemplo, la dispersión puede ser introducida en un tubo de caucho (e.g., silicona) que contiene un núcleo elastomérico, seguido por la unión de los dos extremos del tubo para formar un anillo. Otro método involucra co-extrusión. En estas modalidades, las 15 capas de elastómero, una de las cuales contiene el fármaco, son co-extruídas y después curadas por calentamiento a una temperatura por debajo del punto de fusión del fármaco. Los adhesivos médicos adecuados incluyen Silicón tipo A grado médico.

20 Las composiciones de la presente invención también pueden tomar la forma de una composición de liberación sostenida diferente de un anillo vaginal, e.g., cremas, geles, jaleas, espumas y supositorios (e.g., supositorios efervescentes) que proporcionarán una liberación sostenida 25 del modulador del receptor de progesterona, e.g., CDB-2914.

Cada una de estas composiciones contendrán por lo menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las personas expertas en el arte pueden seleccionar unos apropiados para preparar los diversos tipos de composiciones de liberación sostenida e.g., recurriendo a textos estándares en el arte. Por ejemplo, una crema vaginal de conformidad con la invención puede contener una base de hidrocarburo (e.g. petrolato blanco), un solvente (e.g. glicerina o propilénglico) y un emulsionador (e.g. alcchol cetílico, alcohol de estearilo, lauril sulfato de sodio). Una jalea vaginal puede contener un solvente (e.g. glicérina o propilénglico), un agente de formación de gel (e.g. alginato sódico (especialmente con iones de calcio), tragacanto, gelatina, metil celulosa, carboximetilcelulosa sódica, carbómero y alcohol de polivinilo) y un conservador que no sea espermicida o inmovilizador de esperma. La espuma vaginal puede contener un propelente de hidrocarburo fluorado y un surfactante o emulsionador. Numerosos ejemplos de estos tipos de composiciones son conocidos en el arte. Véase, e.g., WO 03/093,322, y las Patentes Estadounidenses Nos. 5,595,980; 4,585,647; 4,368,186; 5,766,681; 6,207,696; 4,310,510; y 4,795,761. Estas composiciones pueden contener además uno o más agentes activos diferentes, e.g., un espermicida.

Los geles vaginales son los preferidos. La eficiencia

de un gel depende de factores tales como solubilidad del agente activo, selección del mejorador y componentes de gelificación y la estabilidad de la formulación resultante. Los alcoholes deben ser evitados. Aunque los moduladores
5 del receptor de progesterona, particularmente el CDB-2914, no son solubles en agua, pueden ser formulados en un complejo estable soluble en agua en ciclodextrinas. Los agentes gelificantes incluyen hidroxilpropilmetil celulosa, carbopol, y carboximetil celulosa. Las composiciones pueden
10 incluir además un agente para ajustar el pH en una cantidad para hacer la formulación compatible con el medioambiente vaginal. En general, las formulaciones que tienen un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 son adecuadas para administración vaginal.

15 Los geles transdérmicos contienen típicamente además del PRM, uno o más agentes gelificantes tales como carbopoles, metil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, uno o más solventes orgánicos, tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico,
20 propilénglicol, glicerol, y uno o más mejoradores de la penetración tales como dimetil sulfóxido, urea y sus derivados, surfactantes (e.g., monolaurato de sacarosa, mono-oleato de glicerol, monolaurato de glicerol, laurato de propilénglicol, y dicaprato de neopentilglicol),
25 polioles, sales biliares y derivados, ácidos grasos y

derivados, azona y liposomas. Los geles transdérmicos pueden ser aplicados directamente a la piel o por medio de un parche, también conocido como parche transdérmico o sistema terapéutico transdérmico. Numerosos parches 5 transdérmico son conocidos en el arte. Pueden contener, por ejemplo, una capa trasera sustancialmente impenetrable para el PRM); un depósito que contiene la sustancia activa, el cual puede estar formado de un polímero, el cual está en contacto con e.g., unido a la capa trasera y un medio 10 adhesivo e.g., adhesivo sensible a la presión, el cual se adhiere a la unidad de dosificación en contacto íntimo con la piel del sujeto que está siendo tratado para permitir que el PRM sea absorbido transdérmicamente. También pueden contener una capa protectora removible. Ver, e.g., las 15 Patentes Estadounidenses 4,788,062; 4,818,540; 6,207,696; 6,476,029; y 6,521,250.

Las cantidades del modulador del preceptor de progesterona e.g., CDB-2914, en estas composiciones de liberación sostenida generalmente varían de 0.2 g a 20 aproximadamente 6 g. La administración de la composición de liberación sostenida variará e.g., de acuerdo con las muchas consideraciones dadas anteriormente, y en particular el periodo de tiempo destinado del efecto terapéutico o anticonceptivo. En general, las composiciones de liberación 25 sostenida administradas vaginalmente son administradas una

D
60

vez al día y una vez cada 3 a 7 días para parches transdérmicos.

Como en el caso de los anillo vaginales, cuando las otras composiciones de liberación sostenida de la presente
5 invención son usadas para propósitos anticonceptivos, se prefiere que el PRM, e.g., CDB-2914, sea el único agente activo en el anillo. Así, se prefiere que no contengan otros agentes activos tales como andrógenos, moduladores selectivos del receptor de andrógeno, estrógenos o
10 moduladores selectivos del receptor de estrógenos. Por otro lado, en estas así como en cualquier modalidad, pueden estar presentes aditivos farmacéuticamente aceptables, inertes.

La invención será ahora ilustrada por medio de los
15 siguientes ejemplos. Estos no pretenden de ninguna manera limitar el alcance de la presente invención. A menos que se indique de otra manera, todas las partes están en peso.

Ejemplo 1: Preparación de los anillos

El anillo de tres capas se preparó insertando un tubo
20 de silicona inerte (sin agente activo) en un tubo de silicona externo. Una mezcla de CDB-2914 y elastómero de silicona se inyectó en el espacio entre el núcleo inerte y la membrana externa. Al polimerizar la matriz de silicona que contenía el CDB-2914, los dos extremos del tubo se
25 unieron junto con el adhesivo de silicona grado médico para

formar el anillo.

Ejemplo 2: Velocidad de liberación in vitro de CDB-2914 a partir de los Anillos de Tres Capas

Se utilizó un hilo para suspender los anillos
5 preparados en el ejemplo 1 individualmente en botellas de polietileno de boca ancha de 500 mL con tapas roscadas. Se agregó 400 mL de agua redestilada, y las botellas se colocaron en un baño de agua con agitación a 37°C. El baño se ajustó para hacer 100 golpes en una pulgada (2.54 cm)
10 por minuto. La solución del baño se cambió cada 24 horas. La concentración de CDB-2914 en el medio acuosos se midió vía HPLC para determinar la velocidad de liberación del CDB-2914. La velocidad de liberación in vitro del CDB-2914 se muestra gráficamente en la Figura 3.

15 Ejemplo 3: Velocidades de liberación Comparativas de CDB-2914 y Mifepristona de los anillos vaginales de la presente invención

Usando el mismo análisis de velocidad de liberación in vitro, se prepararon anillos vaginales que contenían ya sea
20 CDB-2914 (20% de carga peso/peso) o mifepristona (20% de carga, peso/peso) con diversos diámetros de tubos de silicona, y con tubos que contenían 18% de acetato de etilenvinilo (EVA) como una capa limitante de la velocidad. Los anillos se prepararon mezclando CDB-2914 en una matriz
25 de elastómero de silicona que fue introducida en un tubo de

silicona. Al polimerizar, el tubo se cortó en una longitud de 16 cm y los dos extremos se unieron con adhesivo médico para formar un anillo. Este anillo vaginal tiene una capa interna de caucho de silicona y el agente activo, y una
5 capa limitante de la velocidad, externa. Con un tubo de silicona que contenía 18% de EVA, el CDB-2914 fue liberado a la velocidad de aproximadamente 96 µg/anillo/día, mientras que la liberación de mifepristona fue insignificante. Usando el tubo de silicona C, el CDB-2914
10 se difundió a una velocidad más de 3 veces superior a la mifepristona (160 mg/anillo/día vs, 48 µg/anillo/día). Los experimentos fueron llevados a cabo también usando anillos hechos de tubo de silicona D y tubo de silicona B. Los resultados están mostrados en la tabla en la Figura 4.
15 Estos muestran que no obstante las semejanzas estructurales entre CDB-2914 y mifepristona (e.g., como se ilustra en Stratton et al., Human Reproduction 15(5):1092-99 (2000)), el CDB-2914 mostró una velocidad de liberación inesperadamente superior a partir de los anillos vaginales
20 basados en silicona. Los resultados también muestran que el uso de EVA como un polímero limitante de velocidad en los anillos vaginales de la presente invención es menos preferido que los elastómeros de silicona.

Ejemplo 4: Uso in vivo de los anillos vaginales de la
25 **presente invención en mujeres.**

Un estudio farmacocinético fue llevado a cabo en el extranjero en dos clínicas. Se utilizaron Radioinmunoensayo y método de cromatografía líquida/espectroscópico de masa (LC/MS) para medir los niveles en suero del CDB-2914 y sus 5 metabolitos inmunoreactivos. Los resultados de los dos métodos fueron comparables. Después de la inserción del anillo en los sujetos, el CDB-2914 se absorbió en la corriente sanguínea, aumentó continuamente y alcanzó un plató en aproximadamente 7 días después de la inserción (2- 10 3 ng/mL). Los niveles séricos disminuyeron al retirar el anillo en el día 29 (ver Figuras 5A y 5B). No se observó ninguna liberación repentina del CDB-2914 inmediatamente después de la inserción de los anillos. Comparado con Nestorone® (NES), una progestina sintética, el CDB-2914 fue 15 absorbido más fácilmente en la corriente sanguínea, y la concentración sérica del CDB-2914 fue superior que la del Nosterone (ver Figura 6).

Todas la patentes y publicaciones citadas en esta especificación son indicativas del nivel de experiencia de 20 aquellos expertos en el arte al cual pertenece esta invención. Todas estas publicaciones y solicitudes de patente se incorporan aquí como referencia en la misma medida como si cada publicación o solicitud de patente fuera específicamente e individualmente indicada por estar 25 incorporadas en la presente como referencia.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a modalidades particulares, debe entenderse que estas modalidades son únicamente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Debe
5 entenderse por lo tanto que se pueden efectuar numerosas modificaciones a las modalidades ilustradas y que pueden ser ideadas otras disposiciones sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención definido por las reivindicaciones anexas.

10

15

20

25

65

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiéndose reclamado la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de anillo vaginal caracterizada porque comprende un polímero sintético que tiene contenido en el mismo una cantidad anticonceptivamente efectiva de un modulador del receptor de progesterona (PRM).
- 10 2. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero comprende un elastómero de silicona.
3. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero comprende una resina diferente de silicona.
- 15 4. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además una capa de un elastómero de silicona que cubre el polímero.
5. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además un
20 núcleo de polímero, el cual está rodeado por una capa externa que comprende el polímero y el PRM.
6. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque comprende además una
25 capa de polímero externa que rodea la capa que comprende el polímero y el CDB-2914.

7. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el polímero es un polímero diferente de silicona.

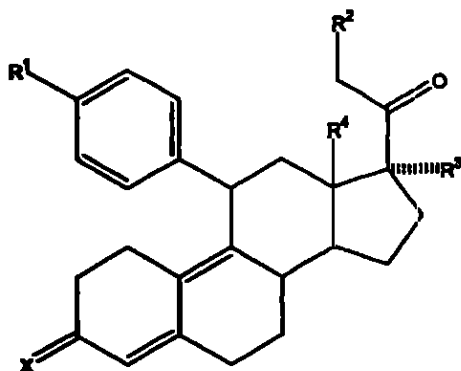
8. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el polímero comprende un elastómero de silicona.

9. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el núcleo de polímero y la capa externa cada uno comprende elastómeros de silicona, los cuales pueden ser iguales o diferentes.

10. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el elastómero de silicona en el núcleo comprende un polidimetilsiloxano, y el elastómero de silicona en la capa externa comprende un polidimetilsiloxano.

11. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el PRM comprende un derivado de progesterona substituido en la posición 21 representado por la siguiente fórmula:

20



25

~~67~~
67

en donde R^1 es un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste de $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-CHO$, $-COCH_3$ y $-CHOHCH_3$; R^2 es un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste de halógeno, alquilo, acilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, carbonato de alquilo, cipioniloxi, S-alquilo y S-acilo; R^3 es un grupo seleccionado a partir del grupo que consiste de alquilo, hidroxilo, alcoxi y aciloxi; R^4 es un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo; y X representa $-O$ y $-N-OR^5$, en donde R^5 es hidrógeno o un grupo alquilo.

12. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el PRM comprende 17α -acetoxi- 11β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (CDB-2914), o un metabolito del mismo.

13. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad del PRM es aproximadamente 0.2 gramos a aproximadamente 6 gramos.

14. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad del PRM es aproximadamente 1 a aproximadamente 4 gramos.

15. El anillo vaginal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad del PRM es aproximadamente 2 gramos.

16. Un método de anticoncepción a largo plazo,

caracterizado porque comprende la administración de un anillo vaginal que comprende un polímero sintético y una cantidad efectiva de un PRM.

17. El método de conformidad con la reivindicación
5 16, caracterizado porque la cantidad del PRM es efectiva para proporcionar un efecto anticonceptivo durante aproximadamente 1 mes.

18. El método de conformidad con la reivindicación
16, caracterizado porque la cantidad del PRM es efectiva
10 para proporcionar un efecto anticonceptivo durante aproximadamente 3 meses.

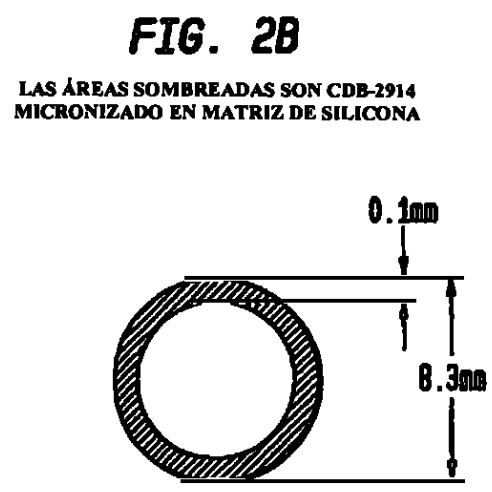
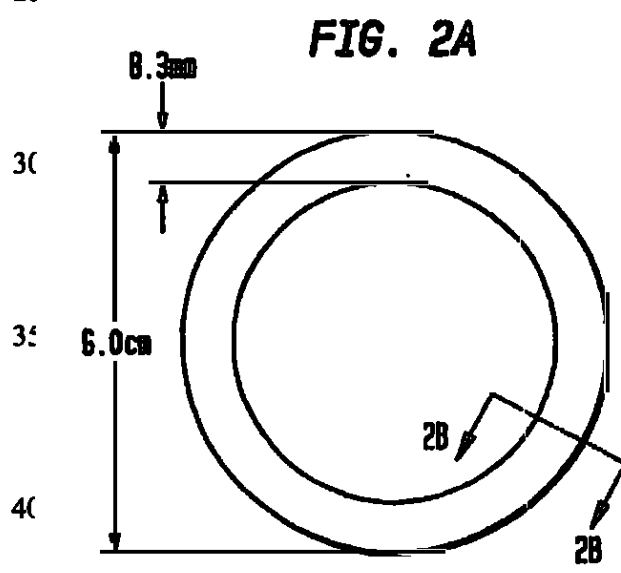
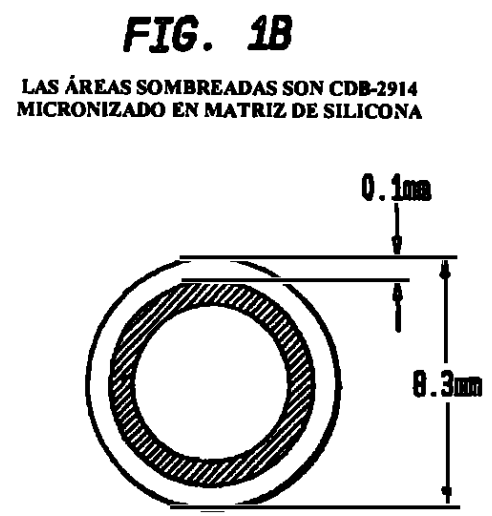
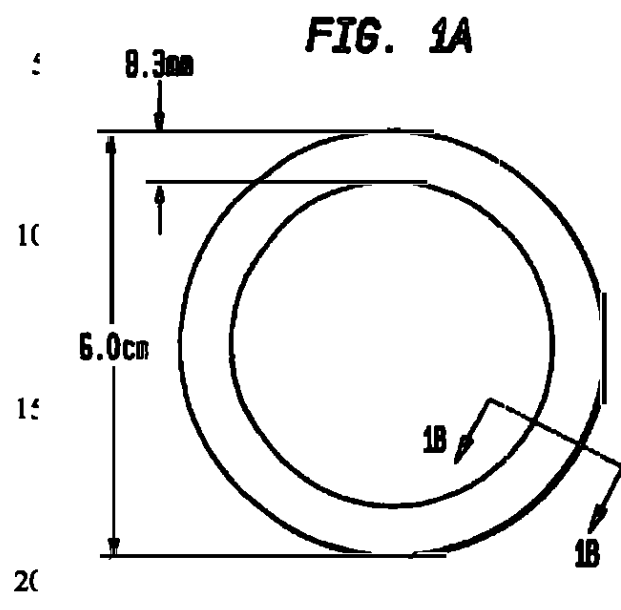
19. El método de conformidad con la reivindicación
16, caracterizado porque la cantidad del PRM es efectiva para proporcionar un efecto anticonceptivo durante
15 aproximadamente 1 año.

20. El método de conformidad con la reivindicación
16, caracterizado porque el PRM es CDB-2914, o un metabolito del mismo.

17
69**RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

Se describen composiciones de liberación sostenida para administración vaginal o transdérmica que contienen un
5 modulador del receptor de progesterona tal como CDB-2914 (también referido como VA-2914), y métodos para su uso en contracepción a largo plazo o propósitos terapéuticos. También se describen métodos para preparar las composiciones.

70



71

FIG. 3

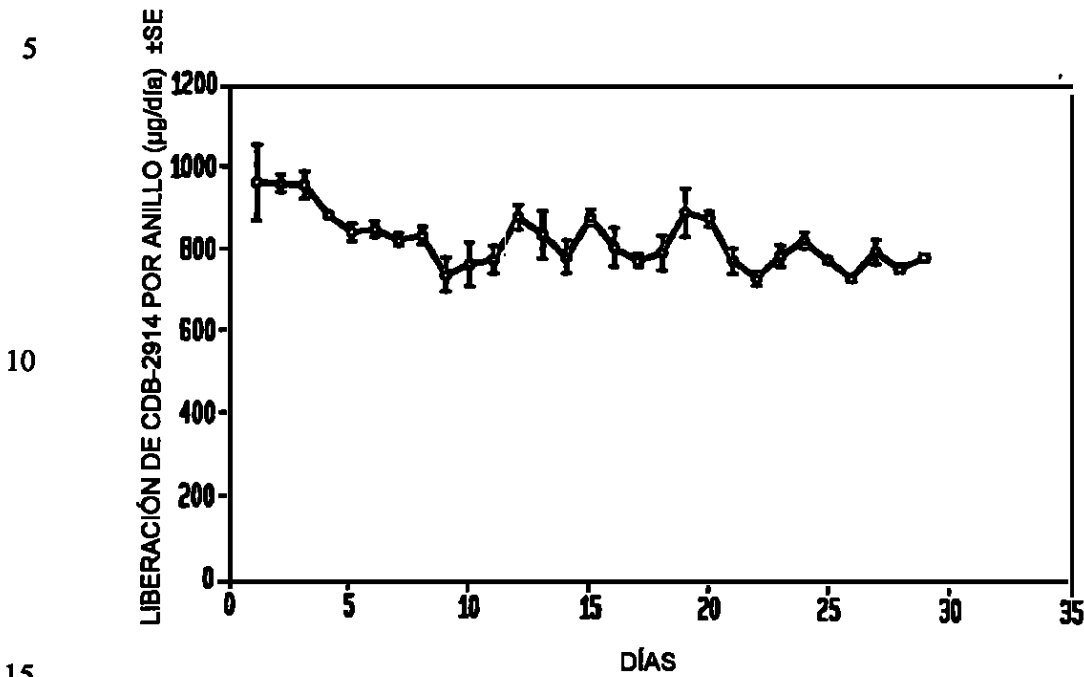


FIG. 4

TUBO	DIMENSIONES ODxD	MF (µg/día/anillo)	CDB-2914 (µg/día/anillo)
18% EVA	2.44 x 2.18 mm	0	96
TUBO DE SILICONA C	2.46 x 1.57 mm	48	160
TUBO DE SILICONA D	4.70 x 3.43 mm	---	208
TUBO DE SILICONA E	6.96 x 6.35 mm	---	512

72

FIG. 5A

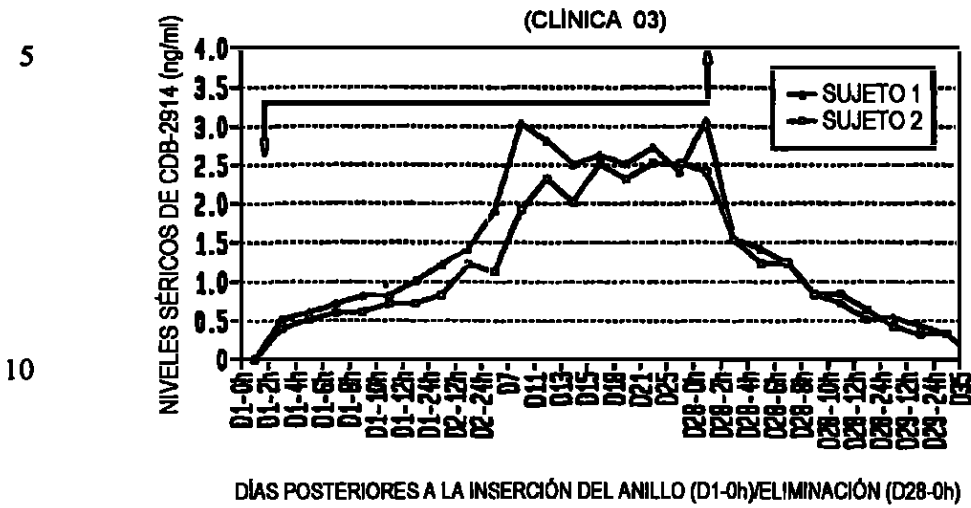
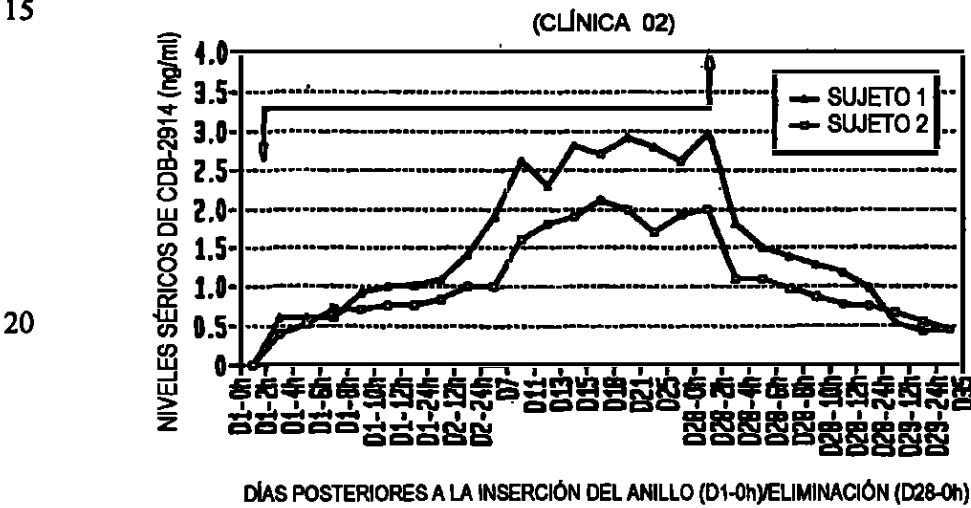


FIG. 5B



72

73

5

FIG. 6

ESTEROIDE	IN VITRO (µg/día/anillo)	NIVELES SÉRICOS (pmol/L)
NESTORONE®	50	120
NESTORONE®	75	200
NESTORONE®	150	280
NESTORONE®	200	400
CDB-2914	400	3180

F RMATO DE DIGITALIZACIO
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Instituto Tecnológico de México

74

Expediente No		No de Folio
07012095		
No de unidades		✓
Item		
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA X	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones: un sobre q1 contiene arte final.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

75

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD

[X]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13.No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ DILIA MARIA

76

REFERENCIA	Radicación No.	7 12095
	Solicitud internacional	PCT/US2005/024474
	Fecha inicio fase nacional	09/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4649

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 ABR 2007
adpall