



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-503

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO SISTEMA DE ADMINISTRACION.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/00

71. SOLICITANTE SCHERING OY

DOMICILIO TURKU, FINLANDIA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **SCHERING OY**

Dirección: P.O. Box 415, FIN-20101 Turku,
Finlandia.

Nacionalidad o Domicilio: Turku, Finlandia

Lugar de Constitución : Finlandia

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/81 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **RIIHIMÄKI, Teppo**

Dirección: Kannuskatu 8 E 50, FI-20880 Turku, Finlandia

Nacionalidad o domicilio: Turku, Finlandia.

5

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/FI2005/000314 Fecha 05 de julio de 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/005794 A1 Fecha 19 de enero de 2006

6 **TÍTULO (54)**

SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN.

7 **Clasificación Internacional (51)**

A61K 9/00

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Oficina de Patentes

Europea

(32) Fecha

13 de julio de 2004

(31) Número de Solicitud

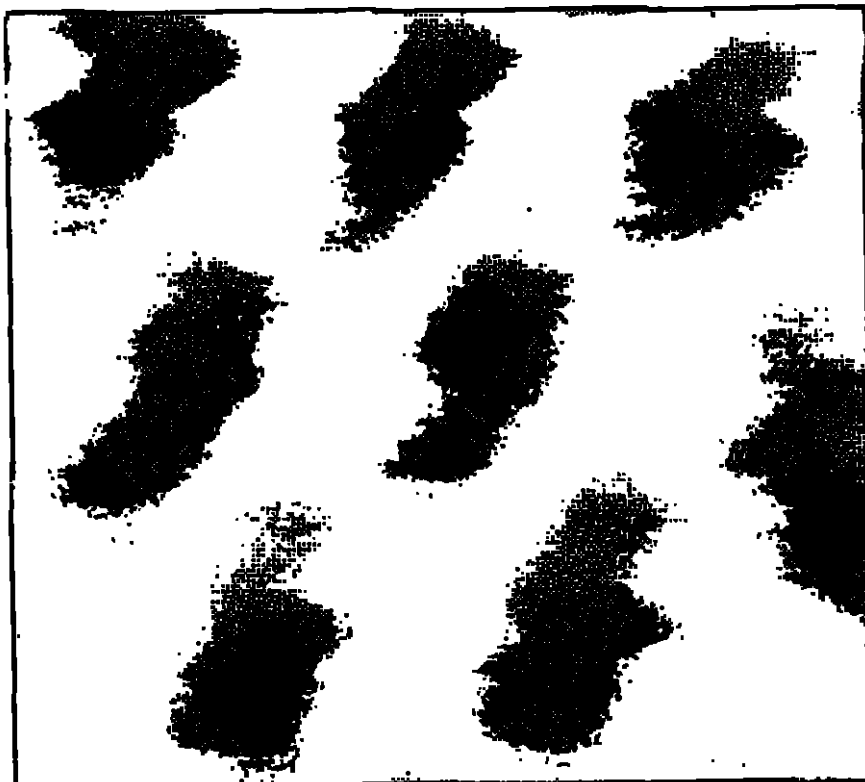
04386049.1

9 **Comprobante de pago No.** 06-89.213 // 06-89.214 // 07-49 // 07-50

Fecha 20/11/06 // 20/11/06 // 02/01/07 // 02/01/07

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12. Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR RUIRIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Ruiribe*

C.C. 35.104.52 de Usaquén T.P. 68.228

3021/PET

3021

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-000503-00000-0000
Fe: 2007-01-08 15:38:53 Dep. 2020 INCREACIONES
Tr: 11 PATENTENY
Eve: 378 PASIONACIONAL
Act 411 PRESENTACION FODOS: 50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 803176089-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 96 - 05,213
FECHA : NOVIEMBRE 20 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
ESCOMPTERIE ASOCIADOS	CONSIGNACION	CANAL POPULAR	950-69119-6	53371697	20/11/2006	8,878,000.00

***** CONCEPTO *****

CALC. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50303-01-01 SOLICITUDES	91 TASA ANUAL DE PATENTAMIENTO DE PA	240,000.00
	TOTAL :	240,000.00

SEN: NOCIENTOS CARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 07-000503- 00000-0000
 Rec 2007-01-03 16:39:53 Dep. 3023 ALICERACIONES
 TIL 11 PATENTABLE
 ENC 370 FASENACIONAL
 AN 411 PRESENTACION FAFR.03

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RIT : 000176037-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 06 - 07.214
 FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2006

DETALLE DE CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Am. PAGO	FECHA PGO	W. PAGO
ESCOMAR BRIBE ASOCIADOS COMERCIALIZACION		BANCO PICHUJA	050-00110-6	33371697	20/11/2006	8,878,000.00

DETALLE DE CONCEPTOS

CANT. REALIZADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 54035-01-01 SOLICITUDES	71 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	240,000.00
	TOTAL 1	240,000.00

SOL: DOSCIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :



ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

4
3021

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-000503-00000-0000
Fec. 2007-01-09 18:28:53 Dep. 2020 NUECREACIONES
TM 11 PATENTEMII
Evo: 379 FASENACIONALII
Agi 411 PRESENTACION Folio 88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MTT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 97 - 49
: ENERO 2 DE 2007

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORBA URIBE ASOCIADOS	RECIBO DE CAJA			89195	20/11/2006	21,000.00

CONCEPTO

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
	TOTAL :	1,000.00

SOM: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

3021⁵

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-000503- 00000-0000
Fec: 2007-01-09 18:39:53 Dep. 2000 NUECREACIONES
Tm 11 PATENTERYI
Ere.579 FASENACIONALII
Abl411 PRESENTACION Folio:58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 07 - 59
FE : ENERO 2 DE 2007

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOMAR URIBE ASOCIADOS	RECIBO DE CAJA			89795	20/11/2006	21,000.00

CONCEPTO

CONCEPTO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
	TOTAL I	1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXCEDENTE No. _____

6

Solicito expresamente a nombre de SCHERING OY.,
sociedad constituida de conformidad con las leyes de
Finlandia, domiciliada en P.O.Box 415, FIN-20101
Turku, Finlandia, el otorgamiento de Patente para la
invención titulada "SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN"
Clase: A61K 9/00


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228
Cod. 5376
EUA/ra.

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad 32) Fecha (33) País Oficina de 04398049.1 13/07/04 EP Patentes Europeas		(51) Cl. Ct. A61K 9/00 (71) Solicitante(s) SCHERING OY (72) Inventor(es) RIIMÄKI, Teppo. (74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 05/07/05 No. de solicitud PCT/PT2005/000314		(87) Publicación Internacional Fecha: Fecha (dd/mm/aa) 19/01/06 N° publicación: WO 2006/005784 A1	
(54) Título:		SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN.	

Reivindicación(es):

1. Un sistema de administración que comprende un núcleo y una membrana que encierra el núcleo, en donde el núcleo y membrana consisten esencialmente de una composición de elastómero y el núcleo comprende por lo menos un agente terapéuticamente activo, caracterizado porque la membrana comprende por lo menos un agente de regulación.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención es concerniente con un sistema de administración que comprende un núcleo y una membrana que envuelve el núcleo, en donde el núcleo y membrana consisten esencialmente de una composición de elastómero y el núcleo comprende por lo menos un agente terapéuticamente activo. El sistema de administración está caracterizado porque la membrana comprende por lo menos un agente regulador. La invención también es concerniente con un método para controlar la liberación del por lo menos un agente terapéuticamente activo de un sistema de administración.

8
9

SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención es concerniente con un sistema de administración que comprende un núcleo y una membrana que envuelve el núcleo, en donde el núcleo y membrana consisten esencialmente de una composición de elastómero y el núcleo comprende por lo menos un agente terapéuticamente activo. La presente invención también es concerniente con un método para controlar la liberación de por lo menos un agente terapéuticamente activo de un sistema de administración que comprende un núcleo y una membrana que encierra el núcleo, en donde el núcleo y membrana consisten esencialmente de una composición de elastómero y el núcleo comprende el por lo menos un agente terapéuticamente activo.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las publicaciones y el material usado en la presente para iluminar los antecedentes de la invención y en particular, casos para proporcionar detalles adicionales con respecto a la práctica, son incorporados por referencia.

El uso de los sistemas de administración de fármacos para la administración de un agente terapéuticamente activo, tales sistema proporcionan un liberación estable de un agente terapéuticamente activo al cuerpo de un paciente a una velocidad controlada en un período de tiempo prolongado con el

25

fin de obtener un efecto fisiológico o farmacológico deseado, han probado ser benéficos en muchas áreas terapéuticas. Una ventaja principal de usar composiciones de liberación sostenida es que muchos agentes terapéuticamente activos de otra manera serían rápidamente metabolizados o despojados del cuerpo del paciente, necesitando así administración frecuente del agente terapéuticamente activo para mantener una concentración terapéuticamente efectiva.

Un problema frecuentemente enfrentado en controlar la liberación del agente terapéuticamente activo al utilizar una preparación de liberación lenta es la ráfaga inicial, esto es, la liberación de una cantidad relativamente grande del agente terapéuticamente activo justo después que la preparación ha sido administrada o insertada al paciente. Si tal ráfaga inicial ocurre, la concentración del agente terapéuticamente activo en la sangre puede exceder el límite superior permisible, lo cual puede ser peligroso para el paciente. La ráfaga inicial puede ser impedida a una cierta extensión al seleccionar la forma del agente terapéuticamente activo y el material de liberación, pero una solución básica, para impedir la ráfaga inicial ha sido el tema de estudios extensos. Por otra parte, la concentración de un agente terapéuticamente activo en una preparación debe ser tan alta como sea posible con el fin de obtener lenta liberación del agente terapéuticamente activo en un largo periodo de tiempo y ser

apto de mantener un tamaño moderado de la preparación.

La ráfaga inicial puede ser disminuida o evitada al modificar el estado físico del agente activo. El agente terapéuticamente activo puede ser incorporado a un agente de liberación controlada, tales como microesferas de polímero, que liberan estable o intermitentemente el agente terapéuticamente activo. Ejemplos de componentes de liberación controlada apropiados incluyen microestructuras, tales como micropartículas, nanopartículas, ciclodextrinas, microcápsulas, micésculas y liposomas. El componente de liberación controlada puede también incluir macroestructuras. Componentes de liberación controlada apropiados también incluyen sales del agente terapéuticamente activo y complejos o conjugados en los cuales el agente terapéuticamente activo está asociado operativamente con una molécula portadora.

Para las composiciones de administración líquidas, que incluyen comúnmente un polímero o copolímero biodegradable y/o bioerosionable disuelto en un solvente orgánico no tóxico, el tiempo adicional requerido para liberar el agente terapéuticamente activo del componente de liberación controlada permitirá que la formulación solidifique a un implante sólido sin la pérdida inicial de una cantidad sustancial del agente terapéuticamente activo. Una vez formado a una matriz sólida, la permeación del agente terapéuticamente activo está basada en las velocidades que el agente terapéuticamente activo es

liberado del componente de liberación controlada y de la matriz de implante. El segundo modo es determinado por la velocidad de biodegradación y/o bioerosión del material de implante.

Por otra parte, al fabricar las microesferas de polímero los componentes de liberación controlada, tales como ciclodextrina, también sirven como solución reguladora del pH y reducen la desnaturalización de un agente terapéuticamente activo sensible, por ejemplo cuando las microesferas son comprimidas en pastillas. Las soluciones reguladoras del pH usualmente disuelven más rápidamente que el polímero y mediante esto facilita la liberación del terapéuticamente activo al crear túneles en las microesferas. La inclusión de los componentes de liberación controlada por consiguiente puede también conducir a una ráfaga inicial de liberación de fármaco después del implante.

Una variedad de métodos para obtener una ráfaga inicial baja de formulaciones de agentes terapéuticamente activos se han descrito en la literatura. Tales métodos se han enfocado principalmente en sistemas de administración por inyección, tales como micropartículas, composiciones de polímero líquidas y composiciones de gel.

La solicitud de patente internacional WO 95/27481 A1 es concerniente con composiciones poliméricas líquidas que son útiles para la administración de agentes terapéuticamente activos in vivo y permiten que la ráfaga inicial sea controlada

más efectivamente que lo que era posible previamente. Cuando un sistema de administración líquida que incluye un polímero biodegradable y un agente terapéuticamente activo disuelto en un solvente soluble en agua se pone en contacto con un medio acuoso, tal como un fluido corporal, el solvente se disipa o difunde al medio acuoso. A medida que el polímero precipita o coagula para formar una matriz sólida, el agente activo es atrapado o encapsulado en toda la matriz polimérica. La liberación del agente activo sigue luego las reglas generales para la disolución o difusión de un agente terapéuticamente activo desde dentro de una matriz polimérica. La formación de la matriz sólida del sistema de administración líquida sin embargo no es instantánea sino que ocurre comúnmente en un periodo de varias horas. Durante este periodo inicial, la velocidad de difusión del agente activo puede ser mucho más rápida que la velocidad de liberación que ocurre de la matriz sólida formada subsecuentemente. La ráfaga inicial puede ser disminuida al incorporar el agente activo en un componente de liberación controlada y combinar el componente de liberación controlada con los sistemas de polímero líquidos descritos por ejemplo en las patentes estadounidenses Nos. 4,938,763, 5,278,201 y 5,278,202.

La solicitud de patente internacional WO 01/08717 A1 es concerniente con dispositivos implantables, en donde el agente terapéuticamente activo es incorporado a un agente de

liberación controlada, tales microesferas poliméricas, que liberan estable o intermitentemente el agente terapéuticamente activo. Varios polímeros pueden ser usados para encapsular agentes terapéuticamente activos en microesferas.

5 Preferiblemente, los polímeros son biocompatibles y biodegradables cuando son colocados en tejido humano. En la preparación de las microesferas, soluciones reguladoras del pH, tales como sacarosa y ciclodextrina, pueden ser agregadas. La inclusión de soluciones reguladoras del pH sin embargo se

10 muestra que conduce a una ráfaga inicial del agente activo por ejemplo durante las primeras 24 horas después del implante.

La solicitud de patente internacional WO 96/01626 A1 es concerniente con un sistema transdérmico que comprende un depósito con el agente terapéuticamente activo en forma

15 ionizada, un agente que ajusta el pH y un polisacárido cíclico para mejorar la solubilidad del agente terapéutico en la solución reguladora del pH. El polisacárido puede ser seleccionado del grupo que consiste de ciclodextrina o un derivado de la misma y un polímero de ciclodextrina. La pared

20 del depósito comprende un polímero, que es sustancialmente impermeable a la forma ionizada o el complejo de inclusión del agente terapéuticamente activo, pero es permeable al agua y a la forma no ionizada del agente terapéuticamente activo. El agente terapéuticamente activo es apto de penetrar a través de

25 la pared del depósito solamente cuando el sistema es aplicado a

la piel y el agua penetra a través de la pared del depósito al núcleo. Durante estas etapas iniciales, la velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo se incrementa lentamente hasta que la concentración del agente terapéuticamente activo en la pared del depósito llega a niveles de estado estable. El retardo antes de que los niveles estables sean obtenidos en el plasma pueden ser evitados al cargar la pared del depósito de un solo sistema de depósito de núcleo con el agente terapéuticamente activo para dar una dosis de imprimación del agente terapéuticamente activo. La carga de la pared del depósito puede provocar una ráfaga inicial. La magnitud de la ráfaga o retardo en la liberación del agente terapéuticamente activo puede ser modificada al hacer variar la cantidad del agente terapéuticamente activo que es cargado.

Una publicación de J Biomater Sci Polym Ed. 1994; 5(4):339-51 describe sistemas de liberación controlada preparadas a partir de micropartículas biodegradables de beta-estradiol que contiene poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) en presencia o ausencia de sílica. El comportamiento de liberación de beta-estradiol de micropartículas libres también como de micropartículas embebidas dentro de una matriz de sílica es comparado con el comportamiento de liberación mostrado por el beta-estradiol sin encapsular dentro de una matriz de sílica. Se encontró que la incorporación de micropartículas biodegradables dentro de una matriz de sílica

disminuye la ráfaga inicial de liberación frecuentemente vista con estos tipos de formulaciones y proporciona una liberación controlada del agente terapéuticamente activo.

Las solicitudes anteriores se concentran en
5 formulaciones inyectables en donde la liberación controlada o regulación de material y el agente terapéuticamente activo están ubicados en la misma fase de sistema de administración.

El documento US 2002/0161352 presenta una preparación de anillo vaginal que comprende una base tubular de un hule o
10 caucho inerte, una primera capa encima del mismo que comprende un fármaco, un surfactante y un agente dispersante también como una segunda capa de hule o caucho de silicona que encapsula la primera capa sobre la base tubular. El agente dispersante puede ser por ejemplo ciclodextrina tipo R o tipo B. Así, este
15 documento no revela una estructura de núcleo-membrana en donde el agente terapéuticamente activo esté comprendido en el núcleo.

El efecto de ráfaga inicial, esto es, la cantidad de agente terapéuticamente activo liberación comúnmente en las
20 primeras 24-48 horas, no es eficiente al dar como resultado la pérdida o liberación de una cantidad relativamente grande del agente terapéuticamente activo. Si el agente terapéuticamente activo no es bien tolerado, es probable que esta ráfaga inicial conduzca a efectos secundarios y puede provocar daños a los
25 tejidos adyacentes. En cualquiera de los casos anteriores,

estos efectos pueden prohibir el uso de aquella cierta formulación, si el efecto de ráfaga no puede ser minimizado.

El desarrollo de sistemas de administración con efecto de ráfaga inicial reducido o eliminado representaría un
5 avance significativo. La eficiencia de tales sistemas sería mejorada, puesto que un mayor porcentaje del agente activo permanecería en el dispositivo para liberación sostenida y no se perdería durante la ráfaga inicial. La posibilidad de efectos secundarios sería reducida. Por consiguiente hay una
10 necesidad continua de sistemas de liberación controlada que facilitarán la liberación sostenida de un agente terapéuticamente activo en el cuerpo de paciente sin crear una ráfaga inicial de agente terapéuticamente activo.

15 **OBJETOS Y BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un sistema y método para controlar la ráfaga inicial de agente terapéuticamente activo de un sistema de administración que
consiste de por lo menos un elastómero.

20 Un objeto de la presente invención es proporcionar además un sistema diseñado para la administración de un agente terapéuticamente activo a una velocidad de liberación sustancialmente constante por un periodo de tiempo controlado, el sistema comprende un núcleo y una membrana que encierra el
25 núcleo, en donde el núcleo y membrana consiste esencialmente de

una composición de elastómero.

Un objeto es particularmente proporcionar un sistema de administración en el cual la velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo y la ráfaga inicial pueden ser
5 ajustadas fácilmente.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un sistema de administración en forma de un implante, dispositivo intravaginal, dispositivo intracervical o intrauterino o parche transdérmico diseñado para la administración del agente
10 terapéuticamente activo.

Todavía otro objeto es proporcionar un sistema de liberación seguro y flexible, que tenga una sección transversal pequeña y que sea fácil de insertar y conveniente para usar.

Así, la presente invención es concerniente con un
15 sistema de administración y un método como se describe posteriormente en las reivindicaciones independientes.

Un sistema de administración típico de acuerdo con la presente invención comprende un núcleo y una membrana que encierra el núcleo, en donde el núcleo y membrana consisten
20 esencialmente de una composición de elastómero y el núcleo comprende por lo menos un agente terapéuticamente activo. La membrana comprende por lo menos un agente de regulación.

Un método típico de acuerdo con la presente invención es un método para controlar la velocidad de liberación de por
25 lo menos un agente terapéuticamente activo de un sistema de

administración que comprende un núcleo y una membrana que encierra el núcleo, en donde el núcleo y membrana consisten esencialmente de una composición de elastómero y el núcleo comprende por lo menos un agente terapéuticamente activo. La regulación es efectuada mediante por lo menos un agente de regulación comprendido en la membrana del sistema de administración.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 10 La figura 1 ilustra los resultados del ejemplo 1.
La figura 2 ilustra los resultados del ejemplo 2.
La figura 3 ilustra los resultados del ejemplo 3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 15 La presente invención es concerniente con un sistema de administración y un método como se describe posteriormente en la presente en las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes ilustran algunas modalidades de la invención.

- 20 Un sistema de administración típico de acuerdo con la presente invención comprende un núcleo y una membrana que encierra el núcleo, en donde el núcleo y membrana consisten esencialmente de una composición de elastómero y el núcleo comprende por lo menos un agente terapéuticamente activo. La
25 membrana comprende por lo menos un agente de regulación.

El agente de regulación es apto de formar enlaces químicos, complejos o conjugados o de enlazarse con las moléculas del agente terapéuticamente activo e inmovilizarlas o enlazarlas a la membrana. Todas estas maneras de asociación
5 pretenden ser temporales, inhibiendo así o disminuyendo la liberación al comienzo.

En la descripción, el término "agente terapéuticamente activo" es frecuentemente usado en singular. Se comprenderá que los mismos detalles dados se aplican cuando
10 varios agentes terapéuticamente activos son usados.

Así, la invención está basada en el hecho que la ráfaga inicial del (los) agente(s) terapéuticamente activo(s) puede ser controlada y ajustada al agregar por lo menos un agente de regulación seleccionado de ciertos tipos de compuesto
15 en la membrana de un sistema de administración que es apto de formar enlaces químicos, complejos o conjugados, en los cuales el agente terapéuticamente activo está asociado operativamente con un agente de regulación, inmovilización o enlace con la moléculas del agente terapéuticamente activo a ser liberadas
20 primero, inmovilización o enlace de ellas a la membrana y así prohibir el efecto de ráfaga. El agente regulador por si mismo puede ser enlazado al material de membrana física o químicamente. La presente invención es concerniente con por consiguiente con aplicaciones de administración para controlar
25 la velocidad de liberación de un agente terapéuticamente activo

en un periodo de tiempo prolongado y partiendo del comienzo de la terapia para obtener una baja ráfaga inicial del agente terapéuticamente activo o ninguna ráfaga. En tales aplicaciones, una velocidad de liberación en un tiempo prolongado puede ser ajustado al cambiar los materiales de la formulación, dimensiones físicas y carga de agente terapéuticamente activo del sistema. El efecto de ráfaga, en donde la velocidad inicial del agente terapéuticamente activo puede ser varias veces más alta que la liberación de orden cero obtenida más tarde, no puede, al tiempo de elaboración de la presente invención, ser plenamente ajustada al cambiar solamente la formulación del dispositivo.

En la presente invención, el material regulador que impide la ráfaga está ubicado en la membrana que encierra el núcleo o recipiente que comprende el agente terapéuticamente activo. La baja ráfaga inicial es obtenida método una formación de enlaces químicos, complejos, conjugados o enlaces intermoleculares débiles entre el agente regulador y las moléculas del agente terapéuticamente activo a ser liberado primero del material del núcleo y enlazarlas a la membrana y así prohibir el efecto de ráfaga. La presente invención introduce un método para ajustar los fenómenos de ráfaga y adquirir un efecto de ráfaga negativo a lo más. En un efecto de ráfaga negativo, la velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo se acelera establemente desde cero,

alcanzando uniformemente la velocidad de liberación normal en lugar de ser mucho más alta al mismo comienzo de la liberación y luego disminuir desde ahí a la ventana terapéutica normal.

Un método típico de acuerdo con la presente invención es un método para controlar la velocidad de liberación de por lo menos un agente terapéuticamente activo de un sistema de administración que comprende un núcleo y una membrana que encierra el núcleo, en donde el núcleo y membrana consisten esencialmente de una composición de elastómero y el núcleo comprende el por lo menos un agente terapéuticamente activo. La regulación es efectuada mediante por lo menos un agente de regulación comprendido en la membrana del sistema de administración.

El agente de regulación puede estar enlazado al elastómero de membrana físicamente, dependiendo de su diferencia de tamaño en comparación con la red de elastómero de membrana o químicamente, a las cadenas de elastómero de membrana.

El término "agente regulador" es usado en la presente para dar a entender el agente que controla la ráfaga, que se pone en contacto con el agente terapéuticamente activo que se libera. El agente regulador puede ser cualquier sustancia, que se apta de formar enlaces químicos, complejos o conjugados con los agentes terapéuticamente activo que se liberan o apto de formar una o más asociaciones huésped-invitado vía

interacciones sin enlace con los agentes terapéuticamente activos, por ejemplo vía las fuerza de Van der Waals, enlace de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo o apareamiento iónico y pueden ser enlazados a la red de elastómero física o
5 químicamente de manera directa a las cadenas poliméricas.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el agente de regulación es seleccionado del grupo que consiste de carbohidratos, ciclodextrinas y ciclodextrinas modificadas, de acuerdo con otra modalidad de la presente
10 invención, el agente de regulación es seleccionado del grupo que consiste de α -ciclodextrinas, β -ciclodextrinas, γ -ciclodextrinas, hidroxipropil ciclodextrinas, maltosil β -ciclodextrina, β -ciclodextrin sulfobutil éter y un polímero de ciclodextrina.

15 Otros agentes de regulación aplicables incluyen extrudados de plantas tales como goma arábica, extractos de plantas marinas tales como aga, goma guar, almidones, gomas de fermentación tales como dextrana, productos animales tales como gelatina, derivados de celulosa tales como hidroxialquil
20 celulosas, carboximetil celulosas, derivados carboxílicos de celulosa, glicerol ésteres, mono- o poli-glicéridos, pectinas, carragenana, polietilenglicol, liposomas, alginatos, albúmina y ésteres de ácido graso de sorbitar y éteres coronados.

Para usos farmacéuticos, el agente regulador debe
25 tener un bajo perfil de toxicidad y preferiblemente debe ser no

24
38
tóxico. Agentes reguladoras particularmente útiles son por consiguiente ciclodextrinas (α , β , o γ) y derivados de ciclodextrina.

Con las ciclodextrinas, la parte esencial de
5 formación de complejo es la cavidad hidrofóbica de la molécula, que enlaza agentes terapéuticamente activos hidrofóbicos.

El control de la liberación inicial de un agente terapéuticamente activo puede ser obtenido de varias maneras. En primer lugar, el contenido molar del agente de reacción en
10 la membrana puede ser ajustado con respecto a la cantidad de moléculas de agente activo liberado en la ráfaga inicial. En segundo lugar, el tamaño de partícula del agente de regulación en el elastómero de membrana puede ser ajustado también, ya que el tamaño de partícula influencia la distribución (distribución
15 más o menos igual) del agente de regulación en la membrana. Finalmente, la estabilidad del complejo o conjugado entre el agente de regulación y el agente terapéuticamente activo puede también ser un método para controlar la liberación inicial de la terapéuticamente activo. Esta ráfaga inicial puede ser
20 ajustada al cambiar el agente de regulación, por ejemplo al utilizar ciclodextrina modificada por hidroxipropilo en lugar de ciclodextrina.

Con las ciclodextrinas, una sustancia en forma de polvo puede ser disuelta en etanol para mezclarla
25 homogéneamente al polímero de membrana. En aquel caso, el

etanol debe ser separado después de la mezcla, mediante vacío o calor dependiendo del método de regulación del material de elastómero.

De acuerdo con una modalidad de la presente
5 invención, la membrana comprende un agente de regulación. De acuerdo con otra modalidad, la membrana comprende dos agentes de relación. La membrana puede también comprender cualquier otro número de agentes de regulación, tales como tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más agentes de regulación
10 diferentes. La cantidad de agentes de regulación diferentes puede ser la misma o diferente.

Se pretende que la formulación de la presente invención signifique la estructura física, esto es, tamaño, dimensiones y forma del núcleo y partes de membrana del
15 sistema, también como el agente terapéuticamente activo, que es cargado en la parte del núcleo. El sistema puede ser un implante, un anillo intravaginal, un dispositivo intracervical, un sistema intrauterino (IUS), un dispositivo transdérmico o cualquier tipo no especificado de dispositivo que tiene una
20 estructura tipo implante. El sistema puede también comprender partes individuales sin ninguna membrana o núcleo. Tales partes son por ejemplo los extremos del implante, los cuales pueden ser sellados con cualquier material biocompatible sin el agente terapéuticamente activo. El sistema puede también consistir de
25 un cuerpo farmacéuticamente inactivo o cualquier parte separada

del sistema para mejorar la resistencia de la estructura o para ayudar en la inserción o aneión de sistema a cualquier punto del cuerpo.

El núcleo y la membrana que encierra el núcleo consisten esencialmente de la misma o una composición de elastómero diferente.

La composición de elastómero usada en la membrana es de tal manera que permite velocidades de liberación pre-determinadas constantes del (los) agente(s) terapéuticamente activo(s). El (los) agente(s) de regulación agregado(s) en el material de elastómero de membrana permite el ajuste de la velocidad de liberación inicial, esto es, la velocidad de liberación antes de que se obtenga la liberación constante. El objeto principal de la invención es así obtenido mediante la elección del (los) agente(s) de liberación.

El núcleo consiste esencialmente de una composición de elastómero, esto es, el núcleo es una matriz de elastómero, en donde los agentes terapéuticamente activos están dispersados. Por consiguiente, aún si la membrana que encierra el núcleo se dañara, los agentes terapéuticamente activos no serían liberados de una manera completamente incontrolada provocando efectos secundarios al paciente. La composición de elastómero del núcleo es así escogida de tal manera que la membrana regule principalmente la liberación del agente terapéuticamente activo. Las velocidades de liberación en

general, pueden ser controladas por la membrana sola o por la membrana junto con el núcleo. También es posible que la velocidad de liberación sea controlada principalmente por el núcleo.

5 El núcleo puede consistir de una parte que comprende un agente terapéuticamente activo, tal como por ejemplo en forma líquida o cristalizada u opcionalmente en combinación con otros agentes terapéuticamente activos. Alternativamente, el núcleo puede consistir del agente terapéuticamente activo o
10 agentes en una mezcla con excipientes aceptables farmacéuticamente.

De acuerdo con otra modalidad de la invención, el núcleo consiste de por lo menos dos partes, cada parte comprende por lo menos un agente terapéuticamente activo. Las
15 composiciones de la elastómero de las partes son escogidas de acuerdo con las velocidades de liberación deseadas y pueden ser las mismas o diferentes en cada parte. De acuerdo con la modalidad en la cual el núcleo consiste de dos o más partes, las partes pueden ya sea ser colocadas próximas entre sí o de
20 tal manera que una parte de un núcleo encierre por lo menos parcialmente otra parte del núcleo. Cualquier combinación de estructura es naturalmente posible y está dentro del alcance de la invención. Si varias partes de núcleo son usadas, las diferentes partes pueden o pueden no estar separadas entre sí
25 mediante una membrana de separación.

La membrana puede consistir de una o más capas, tales como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete capas. De acuerdo con una modalidad de la invención, la membrana consiste de por lo menos dos capas, cada capa tiene un cierto espesor. El espesor de las capas puede ser el mismo o diferente y las composiciones de elastómero usadas en cada capa pueden también ser las mismas o diferente. Las membranas que encierran cada parte mencionada anteriormente del núcleo pueden también ser idénticas o diferentes ya sea en la composición de elastómero o la estructura de la membrana (una o varias capas). La combinación de diferentes capas de membrana ya sea en espesor o en material o ambos da una posibilidad adicional para controlar las velocidades de liberación de los agentes terapéuticamente activos.

Dependiendo de la aplicación usada para la administración de un agente terapéuticamente activo y el número de agentes terapéuticamente activos, uno o más agentes de regulación pueden ser usados, como se discute anteriormente. Los agentes de regulación pueden estar en la misma membrana pero pueden también estar colocados a partes separadas de la membrana y/o en capas separadas de la membrana.

Las composiciones de elastómero mencionadas anteriormente, es decir las composiciones de elastómero del núcleo, la membrana y la posible membrana de separación, pueden ser las mismas o diferentes y pueden permanecer para un solo

elastómero o la composición de elastómero puede estar compuesta de los elastómeros que están entrelazados, uno dentro del otro. El término "elastómero" pretende dar a entender por lo menos un polímero parcialmente amorfo o una mezcla de polímeros, la 5 deformación de los cuales provocada por la tensión es irreversible, esto es, la forma de elastómero se recupera a un cierto nivel después de la tensión.

En principio, cualquier elastómero puede ser usado como portador en tanto que sea biocompatible. Sin embargo, la 10 cinética de liberación de un agente terapéuticamente activo de un sistema de administración elastomérico depende del peso molecular, solubilidad, difusibilidad y carga del agente terapéuticamente activo, también como las características del elastómero, el porcentaje de la carga del agente 15 terapéuticamente activo, la distancia que el agente terapéuticamente activo se deba de difundir a través del cuerpo del dispositivo para llegar a su superficie y las características de cualquier matriz o membrana.

Ejemplos de materiales poliméricos usados comúnmente 20 incluyen, pero no están limitados a, polisiloxanos, copolímeros de etileno/acetato de vinilo (EVA), y copolímeros de dimetil siloxanos y metil vinil siloxanos. La integridad estructural del material puede ser mejorada mediante la adición de una materia en partículas tal como sílice o tierra diatomácea. Los 25 elastómeros pueden también ser mezclados con otros aditivos

para ajustar las propiedades hidrofílicas o hidrofóbicas del elastómero en tanto que se toma en cuenta que necesitan ser biocompatibles y no dañinos al paciente.

De acuerdo con una modalidad preferida, el núcleo es fabricado de una composición de elastómero a base de siloxano que comprende por lo menos un elastómero y posiblemente un polímero no reticulado.

La composición de elastómero puede también ser seleccionada del grupo que consiste de:

- una composición de elastómero que comprenda poli(dimetilsiloxano) (PDMS),
- una composición de elastómero que comprenda un elastómero a base de siloxano que comprende grupos 3,3,3-trifluoropropilo anexados a los átomos de Si de las unidades de siloxano,
- una composición de elastómero que comprende grupos poli(óxidos de alquileo), los grupos poli(óxido de alquileo) están presentes como injertos alcoxi-terminados o bloques enlazados a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono o como una mezcla de estas formas, y
- una combinación de por lo menos dos de los mismos.

De acuerdo con una modalidad de la invención, en el elastómero a base de siloxano 1 a aproximadamente 50% de los sustituyentes anexados a los átomos de Si de las unidades de siloxano son grupos 3,3,3-trifluoropropilo. El porcentaje de

los sustituyentes que son grupos 3,3,3-trifluoropropilo puede ser por ejemplo 5-40%, 10-35%, 1-29% o 15-49.5%.

De acuerdo con otra modalidad de la invención, los grupos poli(óxido de alquileo) mencionados anteriormente son
5 grupos poli(óxido de etileno) (PEO).

Los métodos para la preparación de estos elastómeros son dados en otras patentes de la solicitante y solicitud de patente.

10 Diferentes tipos de sistemas

El sistema puede ser cualquier sistema apropiado para administración del agente terapéuticamente activo a una velocidad controlada en un período de tiempo prolongado. Así, el sistema puede tomar una amplia variedad de configuraciones y
15 formas para administrar el agente terapéuticamente activo a velocidades controladas a diferentes áreas de cuerpo. La invención puede ser aplicada a cualquier tipo de formulación; en tanto que consista de una membrana que controla la liberación de un agente terapéuticamente activo y un núcleo que mantiene
20 el agente terapéuticamente activo. La invención incluye sistemas de administración de fármaco externos e internos, tales como parches transdérmicos, implantes para liberar un agente terapéuticamente activo en los tejidos del cuerpo, anillos intravaginales, dispositivos intracervicales e
25 intrauterinos.

De acuerdo con una modalidad preferida, el dispositivo es un implante para uso subcutáneo, un anillo intravaginal o un sistema intrauterino (IUS). De acuerdo con las modalidades más preferidas, el dispositivo es un implante para uso subcutáneo o un sistema intrauterino.

La manufactura de tales sistemas es discutida posteriormente en la presente, aunque es bien conocida en el arte. La forma y tamaño del sistema puede también ser escogido libremente por la persona experimentada en el arte. También es evidente que los sistemas de acuerdo con la invención pueden ser aplicados a humanos también como a animales. Cuando el sistema de administración es por ejemplo un sistema intrauterino, puede comprender un cuerpo que forme la estructura de sistema, que puede ser fabricado de cualquier material biocompatible. En este caso, la estructura de núcleo-membrana del sistema es hueca de tal manera que puede ser colocada sobre el cuerpo del sistema. El cuerpo puede tomar varias formas, por ejemplo forma de T, S ó 7.

20 El agente terapéuticamente activo

La variedad de diferentes agentes terapéuticamente activos pueden ser usados en conjunción con la invención. Los agentes terapéuticamente activos pueden ser mezclados como tal con los materiales anteriores o pueden ser usados en forma líquida mezclados con diluyentes apropiados tales como

polietilenglicol (PEG).

La cantidad del agente terapéuticamente activo incorporado en el sistema de administración varia dependiendo del agente terapéuticamente activo particular, el efecto
5 terapéutico deseado y el tiempo por el cual se espera que el sistema proporcione terapia. Tal variedad de dispositivos con tamaños y formas variables pueden ser formulados para administrar dosificaciones para áreas terapéuticas diferentes, no hay ningún límite superior crítico en cuanto a la cantidad
10 de agente terapéuticamente activo incorporado en el dispositivo. El límite inferior depende de la actividad del agente terapéuticamente activo y el tiempo de liberación esperado. La persona experimentada en el arte es apta de determinar fácilmente la cantidad del agente terapéuticamente
15 activo necesario para cada aplicación específica del sistema de administración.

Preferiblemente, la cantidad del agente terapéuticamente activo en el núcleo varia entre casi cero a 70% en peso, cuando es mezclado al elastómero, la cantidad
20 preferida es de entre 20 - 60% en peso. Otros intervalos posibles de la cantidad del agente terapéuticamente activo son, 0.5-70% en peso, 6-65% en peso, 10-50% en peso, 25-70% en peso, 50-60% en peso y 40-50% en peso. El núcleo puede también consistir del agente terapéuticamente activo puro, sin embargo
25 que no es recomendado debido al riesgo de ruptura del sistema.

Manufactura de implantes

Los implantes de acuerdo con esta invención pueden ser manufacturados de acuerdo con técnicas estándar. El agente terapéuticamente activo es mezclado con el elastómero de la matriz de núcleo, tal como polidimetil siloxano (PDMS) o los componentes que forman la composición de elastómero como se define anteriormente, procesados a la forma deseada mediante moldeado, vaciado, extrusión u otros métodos apropiados. La capa de membrana puede ser aplicada sobre el núcleo de acuerdo con métodos conocidos, tales como mediante estiramiento mecánico, hinchamiento en un solvente apropiado, tal como ciclohexano, diglimes, isopropanol o mezclas de solventes o inmersión. Se hace referencia a las patentes estadounidenses 3,832,252, US 3,854,480 y US 4,957,119. Un método especialmente apropiado para la preparación de los implantes es revelado en la patente Finlandesa FI 97947. Esta patente revela una tecnología de extrusión, en donde vástagos prefabricados que contienen el ingrediente activo son recubiertos mediante una membrana externa. Cada uno de tales vástagos es por ejemplo seguido por otro vástago sin ningún ingrediente activo. La serie formada es cortada en los vástagos que no contienen agente activo. De esta manera, no es necesario ningún sellado especial de los extremos del implante.

Un anillo intravaginal y los núcleos medicados usados en sistemas intrauterinos e intracervicales representan una

aplicación de un implante y pueden ser manufacturados al utilizar técnicas similares.

Sistemas intranterinos e intracervicales

5 El sistema intrauterino puede ser fabricado de acuerdo con tecnología bien conocida. Un sistema intrauterino (IUS) preferible o sistema intracervical en uso común es un cuerpo en forma de T fabricado de material de plástico tal como polietileno. El cuerpo consiste de un elemento alargado (tallo) 10 que tiene en un extremo un elemento transversal que comprende dos alas. El elemento alargado y elemento transversal forman una pieza sustancialmente en forma de T cuando el dispositivo es colocado en el útero. El dispositivo tiene un roscado anexo suficientemente largo para sobresalir del canal cervical cuando 15 el dispositivo está en posición en el útero. En los sistemas intrauterinos medicados, el agente terapéuticamente activo diseñado para ser liberado está en un núcleo o un depósito ajustado alrededor del cuerpo. El núcleo o depósito consiste preferiblemente de la matriz de elastómero con el agente 20 terapéuticamente activo dispersado en la misma. La matriz es encerrada en una membrana que es fabricada de un elastómero.

El depósito ajustado alrededor del tallo del cuerpo en forma de T puede ser fabricado al utilizar métodos descritos anteriormente para la manufactura de implantes. 25 Alternativamente, la matriz puede primero ser aplicada sobre el

tallo después de lo cual la matriz es encerrada por una membrana. La composición de elastómero de la matriz y membrana del depósito puede ser la misma o diferente.

La invención es ilustrada adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitantes.

Parte experimental

La velocidad de liberación de la sustancia terapéuticamente activa del dispositivo fue medida in vitro como sigue:

Los dispositivos (implante, anillo intravaginal, sistema intracervical o intrauterino) fueron anexados a un portador de acero inoxidable en posición vertical y los portadores con los dispositivos fueron colocados en botellas de vidrio que contienen 75 ml de un medio de disolución, una solución de hidroxipropil ciclodextrina al 1% en peso. Las botellas de vidrio fueron agitadas en un baño de agua agitado a 100 rpm a 73°C. El medio de disolución fue retirado y reemplazado por un medio de disolución nuevo a intervalos de tiempo predeterminados y la cantidad de la sustancia liberada fue analizada al utilizar métodos de HPLC estándar. La concentración del medio de disolución y el momento de cambio (extracción y reemplazo) del medio fueron seleccionados, de tal manera que las condiciones de hundimiento fueron mantenidas durante la prueba.

Ejemplo 1 Danazol en anillo intravaginal

La capacidad para controlar el efecto de ráfaga inicial fue demostrada con danazol, una hormona de andrógeno sintética (17 α)-pregna-2,4-dien-20-in(2,3-d)isoxazol-17-ol al utilizar una aplicación de anillo intravaginal (IVR) in vitro por hasta 32 días. Se utilizó hidroxipropil β -ciclodextrina (HPBCD) como el agente de regulación. Tres implantes diferentes con diferente contenido de hidroxipropil β -ciclodextrina (HPBCD) en la membrana fueron elaborados y los resultados fueron comparados con implantes correspondientes sin ningún HPBCD agregado. Todos los implantes consistían de un núcleo que contiene el agente terapéuticamente activo y una membrana que controla la velocidad de liberación que encierra el núcleo. El núcleo y los vástagos de elastómero de silicona de la membrana fueron manufacturados mediante extrusión y las composiciones de implante fueron fabricada al ingerir la membrana en propanol como se explica anteriormente. El contenido del agente terapéuticamente activo fue 20% en peso (por ciento en peso) en el núcleo y la hormona micronizada fue mezclada al elastómero con un mezclador antes de la extrusión. Los diámetros de los anillos de IVR fueron aproximadamente 50-55 mm y la periferia de la sección transversal aproximadamente 9-10 mm, los espesores de las membranas fueron 0.25, 0.25 y 0.7 mm y el contenido de HPBCD de la membrana fueron 0.17% en peso, 1.7% en peso y 7.7% en peso, respectivamente.

Los resultados son mostrados en la figura 1 para la velocidad de liberación in vitro diaria por área del núcleo ($\mu\text{g}/(\text{d} \cdot \text{mm}^2)$), mostrada como el eje y, y días mostrados en el eje x), en donde los triángulos vacíos representan los resultados para el contenido de 0.17% en peso de HPBCD en la membrana con espesor de pared de 0.7 mm. Los cuadrados vacíos ilustran los resultados para el contenido de 1.7% en peso de HPBCD en la membrana con espesor de pared de 0.35 mm y las estrellas muestran los resultados para el contenido de HPBCD de 7.7% en peso en la membrana con espesor de pared de 0.25 mm. Los triángulos llenos representan los resultados comparativos para una membrana con espesor de pared de 0.3 mm y los cuadrados llenos ilustran los resultados comparativos para una membrana con espesor de pared de 0.9 mm.

Como se ve en la figura 1, la modificación de HPBCD da como resultado una mejora significativa de reducción de la ráfaga inicial de Canazol de la aplicación a base de silicona. El efecto de ráfaga inicial encontrado con todas las muestras modificadas por HPBCD muestra un efecto de ráfaga inicial negativo. De acuerdo con la figura 1, la ráfaga inicial sin la modificación es 5 a 10 veces aquella encontrada para muestras modificadas y tres a cinco veces aquella encontrada para la velocidad de liberación en dos semanas de disolución. Los resultados muestran que sin ningún agente de regulación, la magnitud de la ráfaga inicial es varias veces la velocidad de

liberación en la fase estable y la ráfaga inicial no puede ser solamente reducida al cambiar la formulación de las muestras.

La velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo con implantes modificados por HPBCD muestra una tendencia ligeramente incrementada para las primeras dos semanas hasta que obtiene un punto cenit, en donde la velocidad de liberación está al nivel máximo. Después de aquel punto, la velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo presenta un perfil de liberación decreciente normal como se ve en las muestras de referencia. Por ejemplo, la curva de triángulos vacíos, con un contenido de HPBCD de 0.17% y pared de membrana de 0.7 mm, en comparación con un anillo ordinario con pared de 0.9 mm, muestra que la velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo sigue siendo igual en dos y media semanas de liberación. Sin embargo, de acuerdo con los resultados, la velocidad de liberación parece ser más alta, cuando HPBCD es agregado a la membrana.

20 Ejemplo 2 Implante de gestodena

La presente invención fue también probada con un implante que contiene gestodena, una hormona de progestogene sintética. El núcleo de implante y vástagos de membrana fueron fabricados con extrusión y la composición de implante fue fabricada mediante ingestión de la membrana en propanol. El

diámetro externo del núcleo de implante fue de 2.5 - 3.0 mm y la longitud 40-48 mm. El contenido del agente terapéuticamente activo en el núcleo fue 65% en peso. El espesor de membrana fue de 0.25 mm, diámetro interno 2.35-2.65 mm, el diámetro externo fue de 3.0-3.25 mm y la longitud 10 mm más larga que el núcleo de elastómero. El contenido de HPBCD de la membrana de implante fue 4% en peso. La membrana fue fabricada de PEO-b-PDMS (15% en peso) y PDMS (85% en peso).

Los resultados son mostrados en la figura 2 como la velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo ($\mu\text{g/d}$, mostrado en el eje y) contra el tiempo (días, mostrado en el eje x), en donde los cuadrados representan los resultados para la referencia 1, los trociscos representan los resultados para un implante que tiene una membrana que contiene HPBCD y los triángulos ilustran los resultados para referencia 2. La referencia 1 comprende un núcleo que tiene un diámetro externo de 2.5 mm y una longitud de 40 mm y una membrana, el espesor de la cual es de 0.25 mm. El implante que tiene una membrana que contiene 1% en peso de HPBCD tiene un núcleo con un diámetro externo de 3.03 mm y una longitud de 44 mm, y la pared de membrana de 0.25 mm. La referencia 2 comprende un núcleo que tiene un diámetro externo de 2.8 mm, una longitud de 48 mm y la membrana con una pared de 0.25 mm.

Refiriéndose a la figura 2, los perfiles de velocidad de liberación de gestodene son más uniformes que los

presentados previamente para danazol en el ejemplo 1 ya que la disminución total de liberación fue solamente 30% en 14 días con ambas muestras de referencia. Sin embargo, la modificación de ciclodextrina hizo uniforme las velocidades de liberación de los implantes y la disminución máxima de liberación fue solo aproximadamente 6% en dos semanas. Además de esto, parece que la modificación con ciclodextrina estabiliza la velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo después de la ráfaga inicial, ya que la disminución total de la liberación de gestodene fue de la segunda a la tercera semana solo 0.5% en tanto que para las muestras de referencia la disminución fue 8.4% y 11%.

Ejemplo 3 Antiprogestina fluorada (FAP) en sistema intrauterino (IUS)

La modificación con HPBCD fue probada con un derivado de antiprogestina fluorado (FAP, 11-(4-acetilfenil)-17-hidrox-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona) en sistema intrauterino (IUS). Dos muestras de contenido de HPBCD de 1 y 4% en peso en la membrana fueron preparadas al combinar con membrana extruida separadamente por ingestión y vástagos de elastómero de núcleo en el cuadro T de IUS. El agente de ingestión fue isopropanol.

El contenido del agente terapéuticamente activo en el elastómero del núcleo fue 65% en peso y el diámetro externo del

núcleo fue de 2.88-2.92 mm y la longitud 21.0-21.1 mm. La membrana fue 3 mm más larga que el núcleo y el espesor de la membrana fue de 0.25 mm. La figura 3 presenta la velocidad de liberación del agente terapéticamente activo (µg/d, mostrado en el eje y) de dos sistemas intrauterinos que contienen FAP como función del tiempo (días, mostrados en el eje x) en comparación con una muestra de referencia. Por supuesto, los cuadrados representan los resultados para la muestra de referencia, los trociscos ilustran los resultados para la membrana modificada con ciclodextrina, cuando la cantidad de ciclodextrina fue 1% en peso y los triángulos representan los resultados para la membrana modificada con ciclodextrina, cuando la cantidad de ciclodextrina fue de 4% en peso.

De acuerdo con la figura 3, la ráfaga inicial es disminuida con ambas membranas modificadas con ciclodextrina. Cuando la cantidad de ciclodextrina era 1% en peso, todavía hay algún efecto de ráfaga remanente. Además de esto, el perfil de velocidad de liberación del agente terapéticamente activo es más alto para ambas muestras modificadas con ciclodextrina que para la muestra de referencia y el nivel de la velocidad de liberación es más alto, cuando la cantidad de ciclodextrina en la membrana era de 4% en peso. Sin embargo, con FAP, el perfil, es, la forma de la curva, de la velocidad de liberación después de dos días es similar para las muestras de referencia y las muestras modificadas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración que comprende un núcleo y una membrana que encierra el núcleo, en donde el núcleo y membrana consisten esencialmente de una composición de elastómero y el núcleo comprende por lo menos un agente terapéuticamente activo, caracterizado porque la membrana comprende por lo menos un agente de regulación.

2. El sistema de administración de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de regulación es seleccionado del grupo que consiste de carbohidratos, ciclodextrinas y ciclodextrinas modificadas.

3. El sistema de administración de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el agente de regulación es seleccionado del grupo que consiste de alfa ciclodextrinas, beta ciclodextrinas, gama ciclodextrinas, hidroxipropil ciclodextrinas, maltosil β -ciclodextrina y β -ciclodextrin sulfobutilo.

4. El sistema de administración de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la membrana comprende un agente regulador.

5. El sistema de administración de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la membrana comprende dos agentes reguladores.

6. El sistema de administración de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque los agentes reguladores

están presentes en partes separadas de la membrana.

7. El sistema de administración de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, caracterizado porque los agentes reguladores están presentes en capas separadas de la membrana.

8. El sistema de administración de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizado porque el sistema de administración es seleccionado del grupo que consiste de parches transdérmicos, implantes para liberar un agente terapéuticamente activo en los tejidos corporales, anillos intravaginales, dispositivos intracervicales y dispositivos intrauterinos.

9. Un método para controlar la liberación de por lo menos un agente terapéuticamente activo de un sistema de administración que comprende un núcleo y una membrana que envuelve el núcleo, en donde el núcleo y membrana consiste esencialmente de una composición de elastómero y el núcleo comprende el por lo menos un agente terapéuticamente activo, caracterizado porque la regulación se efectúa mediante por lo menos un agente de regulación comprendido en la membrana del sistema de administración.

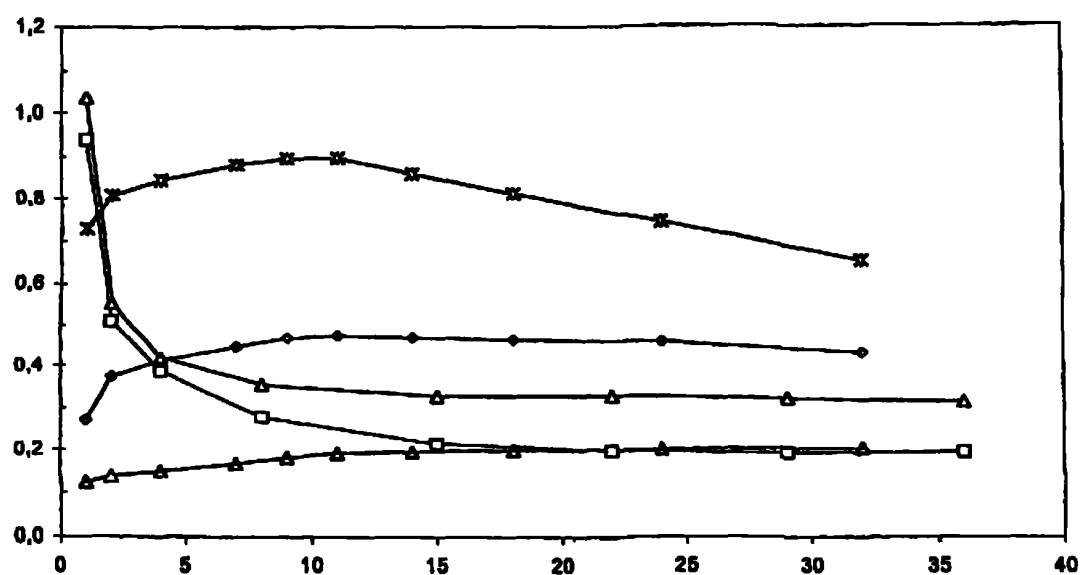


Fig. 1

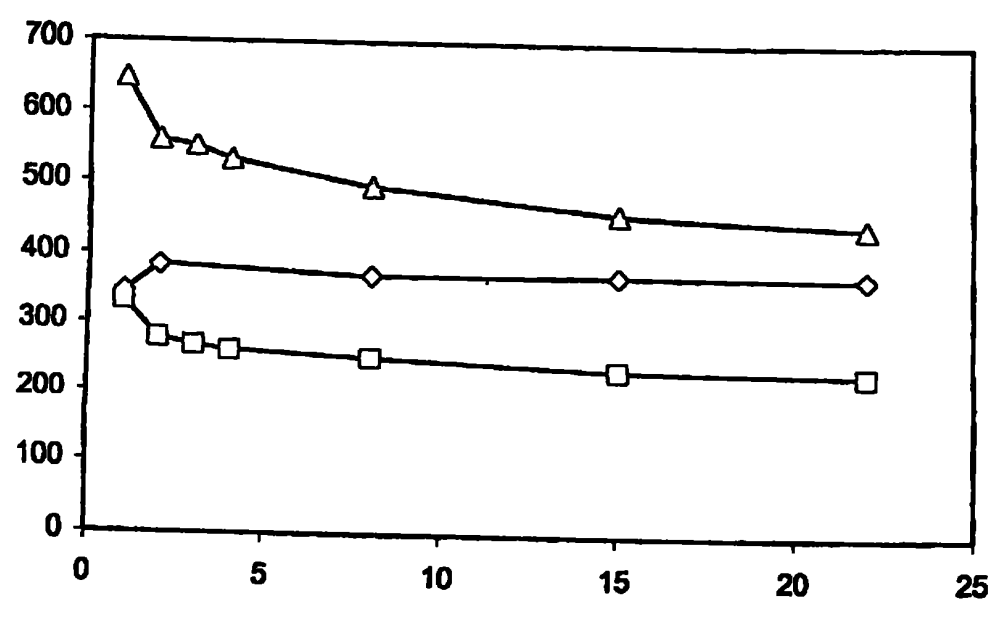


Fig. 2

3/3

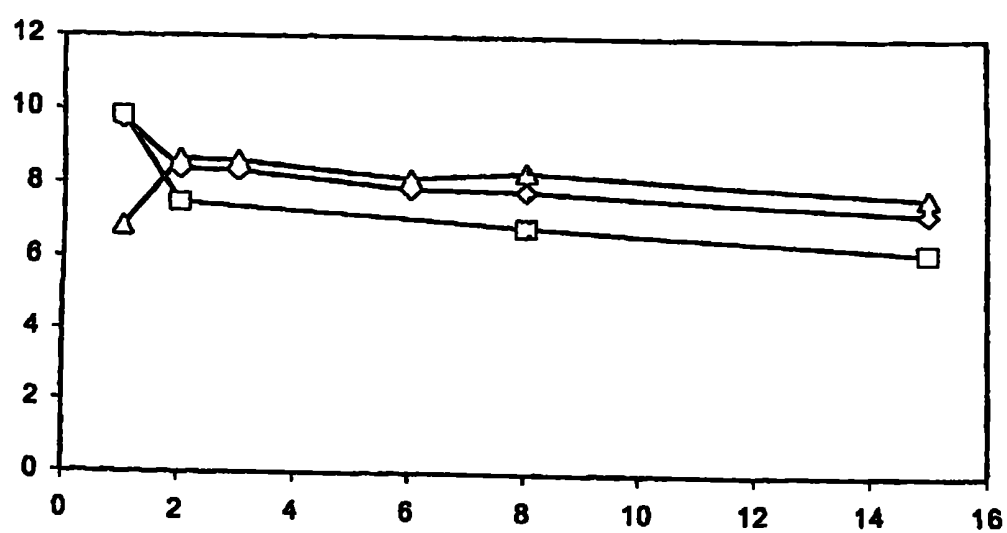


Fig. 3

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

PCT NUMBER: WO/2006/005794 A1

(43) International Publication Date
19 January 2006 (19.01.2006)(44) International Publication Number
WO 2006/005794 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61M 31/00 (2006.01)
A61P 6/06 (2006.01)

(31) International Application Number:

PCT/JP2005/000314

(22) International Filing Date: 5 July 2005 (05.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

04396149.1 13 July 2004 (13.07.2004) JP

(71) Applicant (for all designated States except US): SUCUMAKI
KOGYO CO., LTD., P.O. Box 415, 17-20000 Tokyo (JP).

(72) Inventor; and

(73) Inventor/Applicant (for US only): RIKIMAKI, Teppo
(JP); Kanazawa 8 B 90, 17-20000 Tokyo (JP).(74) Agent: TUBUN PATENT FIRM INC. CO., P.O. Box
99, 17-20020 Tokyo (JP).(54) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AF, AG, AL, AM,AT, AU, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, FR, GB, GE, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TZ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(54) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,GM, KE, LS, MW, MY, NA, SI, 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, NG, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide
to the Classification of Inventions" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: A DELIVERY SYSTEM

(57) Abstract: The present invention relates to a delivery system comprising a core and a membrane enclosing said core, wherein
said core and membrane consist essentially of an elastomer composition and said core comprises at least one therapeutically active
agent. The delivery system is characterized in that the membrane comprises at least one regulating agent. The invention also relates
to a method for controlling the release of at least one therapeutically active agent from a delivery system.

WO 2006/005794 A1

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference AP102319	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/18
International application No. PCT/F12005/000314	International filing date (day/month/year) 05.07.2005	Priority date (day/month/year) 13.07.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A81K9/00			
Applicant SCHERING OY et al.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 18.11.2005		Date of completion of this report 23.11.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority.  European Patent Office D-50269 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Fax: +49 89 2369 - 4485		Authorized officer Rauber, Anton Telephone No. +49 89 2369-8845 	

50
50

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/FI2005/000314

Box No. 1 Basis of the report

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

Description, Pages

1-20 as published

Claims, Numbers

1-8 as published

Drawings, Sheets

13-33 as published

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify): -

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 9

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 9 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/FI2005/000314

52
52

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2,3
	No: Claims	1,4-9
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-9
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-8
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

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

see separate sheet

53
53

SECTION III.

Claim 9 relates to a method for controlling the release of at least one therapeutically active agent from a specified delivery system. According to the description, the controlling is intended to be done on eg the human body. For the assessment of such a subject-matter the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

SECTION V.

1. Reference is made to the following documents:

D1: US-A-6 039 968
D2: US-A-2003/0 059 456
D3: US-A-2004/0 265 355
D4: US-A-2002/0 161 352
D5: US-A-4 985 253
D6: WO-A-0 185 133
D7: WO-A-0 232 433
D8: WO-A-03 017 971

2. The present application does not satisfy the criterion set forth in Article 33(2) PCT because the subject-matters of independent claims 1 and 9 as well as dependent claims 4 - 8 are not new in respect of prior art as defined in the regulations (Rule 64(1)-(3) PCT).

Presently claimed product, ie the system comprises essentially
- a core of an elastomer comprising an active agent

54

and

- a membrane of an elastomer encasing the core and which membrane comprises at least one regulating agent.

The claimed method relates to the application of the system, *ie* for the release of the therapeutic active agent.

The drug delivery system disclosed in D1 can be subsumed under such a worded subject-matter. As can be taken from *eg* claims 14 and 15 (see also column 5, lines 58 - 61), the known delivery system comprises among the technical features as defined in the first part also a regulating agent in the membrane as defined in the characterizing part. The delivery system is used for controlled release of active agents over a prolonged period of time.

Dependent claims 2 - 8 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step. According to D2, three basic types of delivery devices are well known in the art, and in [0020] a core design is specified as presently desired. From *eg* claims 31 and 32 of D2 can be taken that *eg* cyclodextrins show the presently desired regulating property in the core. For solving *eg* the problem of regulating constant release of a delivery system, the person skilled in the art gets the hint from this knowledge at least to try regulating agent also in the membrane and thus arrives at present subject-matter without the exercise of inventive skill. That presently claimed delivery system lacks unambiguously an inventive step is the more supported by *eg* the further citations D4, where regulating agents including cyclodextrin are incorporated in a membrane layer (see *eg* the claims), and D6 and D7, where similarly, regulating groups are attached to the elastomer in the membrane specifically regulate the release rate of the active agent comprised in the core.

3. The subject-matter of claims 1 - 8, is industrially applicable.

SECTION VII.

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

International application No.

PCT/FI2005/000314

1. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1 - D8 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

26
56

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

TURUN PATENTTITOIMISTO OY
P.O. Box 99
FIN-20521 Turku
FINLANDE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

23.11.2008

Applicant's or agent's file reference

AP102319 KS/SK

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/FI2005/000314

International filing date (day/month/year)

05.07.2005

Priority date (day/month/year)

13.07.2004

Applicant

SCHERING OY et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT4E/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80595 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: 523656 e-mail: e
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Christensen, Jette

Tel. +49 89 2399-8062



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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

II. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: A61F, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
FI, SE, NO, DK classes as aboveElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-internal, WPI, PAJ, MEDLINE, BIOSIS**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6039968 A (NABAHI SHOHRE) 21 March 2000 (21.03.2000)	1, 4-9
Y		2, 3
Y	US 2003059456 A1 (MALCOLM KARL et al.) 27 March 2003 (27.03.2003)	1-9
Y	US 2004265355 A1 (SHALABY SHALABY W) 30 December 2004 (30.12.2004)	1-9
Y	US 2002161352 A1 (LIN CHEN HAI et al.) 31 October 2002 (31.10.2002)	1-9
Y	US 4985253 A (FUJIOKA KEIJI et al.) 15 January 1991 (15.01.1991)	1, 4-9
Y	WO 0185133 A1 (LEIRAS OY et al.) 15 November 2001 (15.11.2001)	1-9
Y	WO 0232433 A1 (LEIRAS OY et al.) 25 April 2002 (25.04.2002)	1-9
Y	WO 03017971 A1 (LEIRAS OY et al.) 06 March 2003 (06.03.2003)	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Annex C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"I" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2005 (11.10.2005)

Date of mailing of the international search report

17 October 2005 (17.10.2005)

Name and mailing address of the ISA/FI

Patentti- ja rekisterihallitus

PL 1160, 00101 Helsinki

Facsimile No. +358 9 6939 5328

Authorized officer

Ritva Aalto

Telephone No. +358 9 6939 500

Internacional application Nr.
PCT/FI2005/000314

[illegible]

39
59

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members(s)	Publication date
WO 0232433 A1	25/04/2002	AU 1058002 A	29/04/2002
.....			
WO 03017971 A1	06/03/2003	NO 20041315 A	30/03/2004
		CN 1548703 A	24/11/2004
		JP 2005503389T T	03/02/2005
		US 2004247674 A1	09/12/2004
		HU 0401438 A2	29/11/2004
		EP 1427390 A1	16/06/2004
		CA 2457979 A1	06/03/2003
.....			

CLASSIFICATION OF THE SUBJECT MATTER

A61K 9/00 (2006.01)

A61F 6/06 (2006.01)n

A61M 31/00 (2006.01)n

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (II Capitulo de Tratad de Cooperación de Patentes) (PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente AP102319	Ver notificación de la transmisión del examen preliminar internacional (formato PCT/IPEA/416) PARA PROSEGUIR	
No. Solicitud internacional PCT/FI2005/000314	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 05/07/2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13/07/2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV.A61K9/00		
Solicitante SCHERING OY et al.		

1. Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36. 2. Este INFORME consiste de un total de 7 páginas, incluyendo esta hoja. 3. Este reporte también se acompaña con los siguientes anexos, que comprenden: a. ☐ enviados al solicitante y a la Oficina Internacional, un número total de ☐ hojas, de la siguiente forma : ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y que son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta autoridad (ver regla 70.16 y sección 807 de las Instrucciones administrativas). ☐ hojas que fueron presentadas con esta solicitud inicial, pero que dicha autoridad consideran que contienen modificaciones que van más allá de la revelación de la solicitud internacional como fue presentada, como se indica en el ítem 4, casilla 4 No. 1 y la casilla suplementaria. b. ☐ (enviado a la Autoridad Internacional únicamente) un total de (indicar tipo y número de carreras (a) electrónicas (a)), ☐ que contienen una lista de secuencias o tablas relacionadas con la misma, teibles únicamente en computador, como se indica en la casilla suplementaria relacionada con la lista de secuencias /ver sección 802 de las Instrucciones administrativas). 4. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos: I. ☒ Base del Informe II. ☐ Prioridad III. ☒ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial IV. ☐ Falta de unidad de invención V. ☒ Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI. ☐ Ciertos documentos citados VII. ☒ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII. ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional
--

Fecha de presentación de la demanda 18/11/2005	Fecha en que se completó este informe 23/11/2008
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - o Tlx 523858 epmu d Fax +49 89 2399 - 4486	Oficial autorizado Rauter, Anton Teléfono No. +49 89 2399-8845

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/FI2005/000314

I. BASE DEL INFORME

1. Con respecto al idioma, este reporte se basa en la solicitud internacional en el idioma en que este fue presentado, a menos que se indique otra cosa de acuerdo con este ítem.

☐ Este reporte se basa en las traducciones del idioma original en el siguiente idioma, que es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (de acuerdo con las Regla 12.3 y 23.1(b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (de acuerdo con la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (de acuerdo con las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Con respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este reporte se basa en: *(reemplazo de las hojas que han sido suministradas a la Oficina de recepción en respuesta a una invitación de acuerdo con el Artículo 14 se refieren a en este reporte como "presentadas originalmente" y no se anexan a este reporte):*

Descripción, Páginas:

1-20 como fue publicado

Reivindicaciones, Números:

1-9 como fue publicado

Dibujos, hojas:

1/3-3/3 Como fue publicado

- ☐ una lista de secuencias y/o cualquier tabla(s) relacionada – ver Casilla Complementaria
Relacionada con la Lista de Secuencias

3. Las correcciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ La descripción, páginas:
- ☐ Las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ Los dibujos, hojas/figuras
- ☐ La lista de secuencias *(Especifique)*
- ☐ Cualquier tabla(s) relacionada con la lista de secuencias *(especifique)*:

4. ☐ Este reporte ha sido emitido como si (algunas de) las correcciones no hubieran sido hechas, ya que ellas han sido consideradas que van más allá de la descripción como se presentó, como se indicó en la Casilla Complementaria (Regla 70.2(c)):

- ☐ La descripción, páginas:
- ☐ Las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ Los dibujos, hojas/figuras
- ☐ La lista de secuencias *(Especifique)*
- ☐ Cualquier tabla(s) relacionada con la lista de secuencias *(especifique)*

* si el ítem 4 aplica, algunas o todas de estas hojas pueden ser marcadas "reemplazado".

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/FI2005/000314

III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1. Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel intensivo (no ser obvia), o ser aplicable industrialmente no se han examinado con respecto a:

☐ La solicitud internacional completa,

☒ Las reivindicaciones Nos. 9

En razón a:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan a la siguiente materia, la cual no requiere ser objeto del examen preliminar internacional (especificar):
- ☐ la memoria descriptiva, las reivindicaciones, o los dibujos (indicar abajo los elementos específicos) o las reivindicaciones Nos. 1-7 y 9-12 son tan confusas que ninguna opinión sustancial pudo ser establecida (especificar):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. no están soportadas adecuadamente por la memoria descriptiva, lo cual no permite que una opinión significativa sea formada.
- ☐ las reivindicaciones Nos. no han sido objeto de búsqueda internacional.
- ☐ Una opinión significativa no puede ser hecha sin una lista de secuencias. El solicitante no, dentro del término prescrito:
- ☐ presentó la lista de secuencias en papel cumpliendo con el standard previsto por el anexo C de las instrucciones administrativas y dicha lista no estaba disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar.
- ☐ presentó la lista de secuencias en formato electrónico cumpliendo con el standard previsto por el anexo C de las instrucciones administrativas y dicha lista no estaba disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar en una forma y manera aceptable.
- ☐ pagar la tasa tardía de presentación para cumplir con la presentación de la lista de secuencias en respuesta la invitación bajo las reglas 13 ter 1 (a) o (b) y 13 ter 2.
- ☐ Una opinión significativa no puede ser hecha sin las tablas relacionadas con la lista de secuencias. El solicitante no, dentro del tiempo límite prescrito, cumplió con dichas tablas en formato electrónico cumpliendo con los requerimientos técnicos previstos por el anexo C-bis de las instrucciones administrativas y dichas tablas no estaban disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar en una forma y manera aceptable para ello.
- ☐ las tablas relacionadas con los nucleótidos y/o la lista de secuencias de los amino ácidos, disponibles solamente en formato electrónico, no cumplen con los requerimientos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las instrucciones administrativas.
- ☐ Ver el numeral de suplementos para detalles adicionales.

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/FI2005/000314

V. Declaración motivada, bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

Declaración

Novedad	SI:	Reivindicaciones 2,3
	NO:	Reivindicaciones 1, 4-9
Nivel inventivo	SI:	Reivindicaciones
	NO:	Reivindicaciones 1, 9
Aplicación Industrial	SI:	Reivindicaciones 1-8
	NO:	Reivindicaciones

- 2. Citaciones y Explicaciones (Regla 70.):**
Ver hoja separada

VII Clertos documentos citados

los defectos siguientes en la forma o el contenido del uso internacional se han observado:

Ver hoja separada

REP RTE PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No.

PCT/FI2005/000314

SECCIÓN III.

La reivindicación 9 se relaciona con un método para controlar la liberación de al menos un agente terapéuticamente activo de un sistema de entrega especificado. De acuerdo a la descripción, el control se piensa para ser hecho por ejemplo en el cuerpo humano. Para el gravamen de si tal materia-objeto es de aplicación industrial, existe un criterio no unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede también ser dependiente sobre la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia-objeto de las reivindicaciones de uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para compuestos conocidos para un primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de medicamentos para un nuevo tratamiento médico.

SECCIÓN V.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-A-6 039 968
D2: US-A-2003/0 059 456
D3: US-A-2004/0 265 355
D4: US-A-2002/0 161 352
D5: US-A-4 985 253
D6: WO-A-0 185 133
D7: WO-A-0 232 433
D8: WO-A-03 017 971

2. La presente solicitud no satisface el cuarto criterio del artículo 33(2) PCT debido a que tanto la materia-objeto de las reivindicaciones independiente 1 y 9, como de las reivindicaciones dependientes 4 - 8 no son nuevas con respecto al arte anterior, como se define en las normas (Regla 64(1)-(3)PCT).

El producto actualmente reivindicado, es decir, el sistema que comprende esencialmente

- Un núcleo de un elastómero que comprende un agente activo y
- una membrana de un elastómero encasillando el núcleo y cuya membrana comprende al menos un agente de regulación.

El método reclamado se relaciona con la aplicación del sistema, es decir, para la liberación de un agente terapéuticamente activo.

El sistema de entrega del fármaco divulgado en D1 puede ser incluido bajo la redacción de la materia-objeto. Como puede ser tomado por ejemplo las reivindicaciones 14 y 15 (ver también columna 5, líneas 58 -

61), el sistema de la entrega del saber abarca también entre las características técnicas según lo definido en la primera parte, un agente de regulación en la membrana, según lo definido en la parte caracterizante. El sistema de entrega es usado para controlar la liberación de agentes activos en un periodo de tiempo prolongado.

Las reivindicaciones dependientes 2 - 8 no contienen ninguna característica que, conjuntamente con las características de cualquier reivindicación a las cuales ellas se refieran, cumplen los requisitos del PCT en lo que se refiere a novedad y/o nivel inventivo. De acuerdo con D2, tres tipos básicos de dispositivos de entrega son bien conocidos en el arte, y en [0020] un diseño de núcleo se especifica según lo actualmente deseado. Por ejemplo, las reivindicaciones 31 y 32 de D2 pueden tomarse por ejemplo que las ciclodextrinas muestran la característica de regulación actualmente deseada en el núcleo. Para solucionar por ejemplo el problema de la regulación constante de liberación de un sistema de entrega, la persona experta en la materia adquiere el indicio de este conocimiento al menos para intentar la regulación del agente también en la membrana y así llegar a la presente materia objeto fuera del ejercicio de la habilidad inventiva. El presente sistema de entrega reclamado carece inequívocamente de nivel inventivo apoyados más por ejemplo en el documento posteriormente citado D4, donde se incluyen agentes de regulación incorporando ciclodextrinas en una membrana (ver por ejemplo las reivindicaciones), y D6 y D7, donde semejantemente, grupos de regulación son unidos al elastómero en la membrana, específicamente regula la la velocidad de liberación del agente activo comprendido en el núcleo.

3. La materia-objeto de las reivindicaciones 1 - 8, es de aplicación Industrial.

1. Contrario a las normas de la regla 5.1(a)(II) PCT, el estado del arte más relevante divulgado en los documentos D1-D8 no se mencionan en la descripción, ni son identificados allí.

67
EX

 INDUSTRIA Y COMERCIO SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ X MODELO DE UTILIDAD	
DISEÑO INDUSTRIAL			
(21) N° de solicitud: _____		(22) Fecha de solicitud: _____	
(51) Clasificación internacional: A61K 9/00			
(71) Solicitante (os): SCHERING OY			
(72) Inventor(es): RITHIMAKI, Teppo			
(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE			
(30) Prioridad Oficina de Patentes Europea	(31) No. Prioridad 04396049.1	(32) Fecha 13/07/04	(33) País EP
(85) Fecha inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solici. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05/07/05 No. de solicitud PCT/FI2005/000314		(87) Publicación Internacional: Fecha: 19/01/06 No. Publicación: WO 2006/005794 A1	
(54) Título: SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN.			
(57) Resumen: La presente invención es concerniente con un sistema de administración que comprende un núcleo y una membrana que envuelve el núcleo, en donde el núcleo y membrana consisten esencialmente de una composición de elastómero y el núcleo comprende por lo menos un agente terapéuticamente activo. El sistema de administración está caracterizado porque la membrana comprende por lo menos un agente regulador. La invención también es concerniente con un método para controlar la liberación del por lo menos un agente terapéuticamente activo de un sistema de administración.			

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
SUPERINTENDENCIA	PATENTE DE INVENCION	PCT	X
		MODELO DE UTILIDAD	
		DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(31) Clasificación Internacional: A61K 9/00			
(71) Solicitante (es) SCHERING OY			
(72) Inventor (es) RIIHIMÄKI, Tappo			
(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE			
(30) Prioridad Oficina de Patentes Europea	(31) No. Prioridad 04398049.1	(32) Fecha 13/07/04	(33) País EP
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud: Fecha (dd/mm/aa)		N° publicación: WO 2006/005794 A1 de 19/01/06	
No. de solicitud PCT/F/2005/000314 de 05/07/05			
(54) Título:		SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN.	

Fecha 59



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

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 ☐

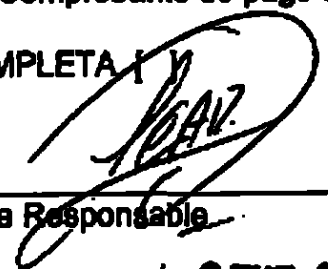
INCOMPLETA ☐

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 

3 ENE 2007

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

70
70

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCORAR URIBE JIMENA

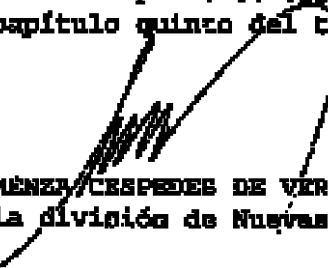
REFERENCIA	Radicación No.	07 503
	Solicitud internacional	PCT/FI2005/000314
	Fecha inicio fase nacional	13/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1530

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 a la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. 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 sucesor. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. 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 al presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGON,
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007
adpal0