

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 83859764 00000007 Folios: 107
Fecha (AMD): 2005-05-16 16:45:46
Trámite: 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

54899

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E S D

Re Expediente No 03 059764
Solicitud de Patente fase nacional
Solicitud Internacional PCT/IB01/02605
Solicitante SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá, D C, portador de la tarjeta profesional No 2698, obrando como apoderado sustituto del solicitante, en la solicitud de patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No 12168, notificado por fijación en lista en Febrero 18 de 2005, en los siguientes términos

1 De acuerdo con el Oficio arriba citado, y teniendo en cuenta el Artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina presento un nuevo capítulo reivindicatorio, así como las argumentaciones contenidas en la copia y traducción al castellano de la Opinión Escrita emitida por La Autoridad de Examen Preliminar Internacional el 03 01 2003

2 Igualmente estoy anexando al presente memorial copia y traducción de la respuesta del solicitante (27/03/2003) a dicha Opinión Escrita. Esta respuesta contiene los argumentos del solicitante que justifican la novedad y el carácter inventivo de la invención y, además, un nuevo pliego reivindicatorio de 39 reivindicaciones. Este pliego reivindicatorio coincide con el pliego actual de la presente solicitud colombiana. Es decir, el pliego reivindicatorio de la presente solicitud colombiana fue adaptado al pliego presentado por Schering en su respuesta del 27/03/2003 a la Opinión Escrita mencionada más arriba antes de la presentación ante la Oficina Colombiana de Patentes. Como se podrá observar, dicho pliego reivindicatorio fue reconocido por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar como novedoso e inventivo (véase el Informe relativo al Examen Preliminar Internacional del 23/4/2004) frente a los documentos allí citados, los cuales coinciden con los documentos citados en el escrito de oposición presentado por la opositora, la firma GYNOPHARM LTDA.

3 Asimismo estoy anexando copia y traducción del informe relativo al Examen Preliminar Internacional emitido por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar el 23/04/2003. En este informe dicha autoridad reconoce la novedad y actividad inventiva del pliego presentado en respuesta a la primera Opinión Escrita, es decir, del pliego reivindicatorio de la presente solicitud colombiana.

4 Además estoy anexando copia y traducción de la Comunicación de Admisión emitida el 3 de diciembre de 2004 por la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, junto con el pliego reivindicatorio aceptado por dicha autoridad, y copia del título de la patente peruana No 3698 emitida el 29 de septiembre de 2004 para la presente invención. La existencia de esta patente peruana también sirve para avalar la novedad y actividad inventiva de la presente invención.

Conclusiones

De acuerdo con el Examen Preliminar Internacional las 39 reivindicaciones son novedosas y tienen altura inventiva y el objeto de la patente es aplicable industrialmente

En los argumentos presentados en este escrito y con los documentos adjuntos queda claro que la oposición presentada por Gynopharm carece de sustento fáctico y por lo tanto legal

Debe ese despacho tener en cuenta la respuesta que el solicitante de esta patente depositó en la oficina que practicó el examen preliminar demostrando que el objeto de esta solicitud de patente es novedoso, tiene altura inventiva y aplicación industrial, documentos que se acompañan a este alegato y que hacen parte de la respuesta a la oposición presentada

Ese despacho debe tener en cuenta que junto con la solicitud de esta patente se presentó el reporte de examen preliminar internacional con fecha 25 de Abril de 2003 y que en ese informe se citan como antecedentes del estado de la técnica los siguientes documentos D1 EP-A-0 349 091, D2 US-A-4 727 064, D3 EP-A-0 579 435, D4 WO 00 21570 A, D5 FRIDRIKSDOTTIR ET AL (1996) PHARMAZIE 51, 39-42, D6 LOFTSSON ET AL (1994) INT J PHARM 110, 169-177 y D7 US-A-5 798 338 Este reporte establece claramente El objeto reivindicado en el presente invento exhibe propiedades que, solas o en combinación con las reivindicaciones a las que se refieren, no parecen haber sido descritas en el arte previo Por consiguiente, se considera que el objeto de dichas reivindicaciones es novedoso (Art 33(2) PCT)

Respecto a la actividad inventiva el mencionado reporte dice D7 es considerado el arte previo más cercano El problema que pretende resolver la presente solicitud puede ser descrito como la necesidad de mejorar aun más la estabilidad del estrógeno en complejos de estrógeno/ciclodextrina La solución que brinda el solicitante de *"restringir o minimizar la cantidad de excipientes que tienen potenciales de oxidación superiores o similares al de la PVP"* (véase pág 13, l 3-15) no parece haber sido sugerida en el arte previo En resumen se reconoce la actividad inventiva del objeto de la presente solicitud de patente Respecto a la aplicación industrial el reporte considera El objeto de las reivindicaciones 1-35 cumple con el requisito de aplicación industrial

Este reporte era conocido por la opositora y contradice las afirmaciones de la opositora de que la solicitud de patente de la referencia no tiene ni novedad, ni altura inventiva ni aplicación industrial

Acompaño al presente memorial la sustitución del Poder a mi favor para este caso

De la señora Jefe,

Atentamente,


LUIS PATINO LEYVA
CC 2 930 616 de Bogotá
T P No 2698

2
359



CLIENT COPY
UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

RECEIVED
DEC - 6 2004
MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.
LAWYER, PATENT T

NOTICE OF ALLOWANCE AND FEE(S) DUE

MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.
2200 CLARENDON BLVD.
SUITE 1400
ARLINGTON, VA 22201

CASE # 21/183,216 AND 22/141,065
ACTION: SELF-FILED
DUE DATE: 3/2/05
DATE MAILED: 12/02/04
STOPS CONT'D/C/O 2/1/05

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
18782, 18783	12/02/2001	Thomas Bredemeyer	FLOREN-4	1446

TITLE OF INVENTION: CYCLODEXTRIN-BROMOPHENOL BLUE COMPLEXES

APPL. TYPE	SMALL ENTITY	ISSUE FEE	PUBLICATION FEE	TOTAL FEES DUE	DATE DUE
unpublished	NO	\$1,370	\$250	\$1,620	03/02/2005

THE APPLICATION IDENTIFIED ABOVE HAS BEEN EXAMINED AND IS ALLOWED FOR ISSUANCE AS A PATENT PROSECUTION ON THE MERITS IS CLOSED. THIS NOTICE OF ALLOWANCE IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. THIS APPLICATION IS SUBJECT TO WITHDRAWAL FROM ISSUE AT THE INITIATIVE OF THE OFFICE OR UPON PETITION BY THE APPLICANT SEE 37 CFR 1.313 AND MPEP 1306.

THE ISSUE FEE AND PUBLICATION FEE (IF REQUIRED) MUST BE PAID WITHIN THREE MONTHS FROM THE MAILING DATE OF THIS NOTICE OR THIS APPLICATION SHALL BE REGARDED AS ABANDONED. THE STATUTORY PERIOD CANNOT BE EXTENDED. SEE 35 U.S.C. 151. THE ISSUE FEE DUE INDICATED ABOVE REFLECTS A CREDIT FOR ANY PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE APPLIED IN THIS APPLICATION. THE PTOL-505 (OR AN EQUIVALENT) MUST BE RETURNED WITHIN THIS PERIOD EVEN IF NO FEE IS DUE OR THE APPLICATION WILL BE REGARDED AS ABANDONED.

HOW TO REPLY TO THIS NOTICE:

I. Review the SMALL ENTITY status shown above.

If the SMALL ENTITY is shown as YES, verify your current SMALL ENTITY status:

- A. If the status is the same, pay the TOTAL FEE(S) DUE shown at 1.
- B. If the status above is to be removed, check box 5b on Part 3 Fee(s) Transmittal and pay the PUBLICATION FEE (if required) and twice the amount of the ISSUE FEE shown above, or

CASE _____
ACTION _____
DUE DATE _____

If the SMALL ENTITY is shown as NO:

- A. Pay TOTAL FEE(S) DUE shown above, or
- B. If applicant claimed SMALL ENTITY status before, or is now claiming SMALL ENTITY status, check box 5a on Part 3 Fee(s) Transmittal and pay the PUBLICATION FEE (if required) and 1/2 the ISSUE FEE shown above.

II. PART 3 FEE(S) TRANSMITTAL should be completed and returned to the United States Patent and Trademark Office (USPTO) with your ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). Even if the fee(s) have already been paid, Part 3 Fee(s) Transmittal should be completed and returned. If you are charging the fee(s) to your deposit account, section "4a" of Part 3 Fee(s) Transmittal should be completed and an extra copy of the form should be submitted.

III. All communications regarding this application must give the application number. Please direct all communications prior to issuance to Mail Stop ISSUE FEE unless advised to the contrary.

IMPORTANT REMINDER: Utility patents having an application filed on or after Dec. 12, 1980 may require payment of maintenance fees. It is patentee's responsibility to ensure timely payment of maintenance fees when due.

DEB
12/14/04
MIL

PART B FIELD TRANSDUTTER

Complete and read this form, together with applicable fact(s), to fill in

Mail Stop ISSUE FEE
Commissioner for Patents
P.O. Box 1498
Alexandria, Virginia 22313-1498
(703) 744-6000

[illegible]

2200 7200 2200000000
MILLEN WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.
2200 CLARENDON BLVD.
SUITE 1400
ARLINGTON, VA 22201

None. A certificate of mailing can only be used for domestic mailings of the United States Postal Service. It cannot be used for any other mailing.

Certificate of Mailing or Transmittal

I hereby certify that this Postal Transmittal is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage for first class mail as an certified letter addressed to the Mail Stop 08910, FBI address shown on back envelope transmittal to the (SFO FIC) SAC office on the date indicated below.

_____ (Signature)
 _____ (Print Name)
 _____ (Print Name)

APPLICATION NO.	FILED DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
1008140	10/20/91	THOMAS R. BARNHAM	1-0001-1	1446

TITLE OF INVENTION: CYCLODEXTRIN-DRUG FORMS: INCLUSION COMPLEXES

APPL. TYPE	SMALL ENTITY	ISSUE FEE	PUBLICATION FEE	TOTAL FEEING DUE	DATE DUE
Small Entity	NO	\$1,750	\$500	\$1,250	04/28/2008

SENDER	AIR UNIT	CLASS/DECLASS
LEWIS, PATRICK T	100	SI4-00000

[illegible]

PLEASE NOTE: Indicate on envelope if identified below, or envelope does not appear on the patent. If an envelope is identified below, the document has been filed by the inventor or assignor.

(A) NAME OF ASSURED

ON DOMESTIC CITY AND STATE OR COUNTRY?

Please check the appropriate primary category or categories (all not required on the form): ☐ Individual ☐ Corporation or other private group entity ☐ Government

On the other hand, the *Journal of the American Medical Association* (JAMA) has been a vocal proponent of the "evidence-based medicine" (EBM) movement, which emphasizes the use of scientific research to guide clinical practice. JAMA has been instrumental in promoting the use of randomized controlled trials (RCTs) as the gold standard for evaluating medical interventions. The journal has also been a leading voice in the development of clinical practice guidelines, which are designed to standardize medical care and improve patient outcomes. JAMA's commitment to EBM has been a major factor in its success as a leading medical journal.

The Importance of Practice

Quesada

Publication Fee (the small entry amount payable)

☐ Address Order	# of Copies
1	1
2	1
3	1
4	1
5	1
6	1
7	1
8	1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	1
14	1
15	1
16	1
17	1
18	1
19	1
20	1
21	1
22	1
23	1
24	1
25	1
26	1
27	1
28	1
29	1
30	1
31	1
32	1
33	1
34	1
35	1
36	1
37	1
38	1
39	1
40	1
41	1
42	1
43	1
44	1
45	1
46	1
47	1
48	1
49	1
50	1
51	1
52	1
53	1
54	1
55	1
56	1
57	1
58	1
59	1
60	1
61	1
62	1
63	1
64	1
65	1
66	1
67	1
68	1
69	1
70	1
71	1
72	1
73	1
74	1
75	1
76	1
77	1
78	1
79	1
80	1
81	1
82	1
83	1
84	1
85	1
86	1
87	1
88	1
89	1
90	1
91	1
92	1
93	1
94	1
95	1
96	1
97	1
98	1
99	1
100	1

The Importance of Practice

Q A check to the content of the book is ordered.

☐ Payment by credit card. Form PTD-9035 is required.

Q The Director is hereby authorized by charge the required fees, or make any compromise, in

1. Change to Family Status Form name indicated above

☐ a. Applicant is/are **SMALL ENTITY** under the **35 USC 1.101**.

☒ b. Applicant is no longer obtaining SMALL ENTITY status. See 37 CFR 1.57(b)(2).

[illegible]

1

Transcript of the meeting

Registration No.

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED

Under the Privacy Act of 1974, no person can be required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

THE UNIVERSITY OF MICHIGAN
 1000 S. ZEEB RD.
 ANN ARBOR, MI 48106-1000
 TEL: 734 763-1000
 FAX: 734 763-1000

APPLICATION NO.	FILED DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
10021305	12/02/2001	Thomas R. Babin	PL0014-3	1448
12000	1000	10010004	EXAMINER	
MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.			LEWIS, PATRICK T	
2200 CLARENDON BLVD.				
SUITE 1400			ART UNIT	PAPER NUMBER
ARLINGTON, VA 22201			100	
DATE MAILED: 10/02/01				

**Determination of Patent Term Adjustment under 35 U.S.C. 154 (b)
(application filed on or after May 29, 2000)**

The Patent Term Adjustment to date is 0 day(s). If the issue fee is paid on the date that is three months after the mailing date of this notice and the patent issues on the Tuesday before the date that is 28 weeks (six and a half months) after the mailing date of this notice, the Patent Term Adjustment will be 0 day(s).

If a Continued Prosecution Application (CPA) was filed in the above-identified application, the filing date that determines Patent Term Adjustment is the filing date of the most recent CPA.

Applicant will be able to obtain more detailed information by accessing the Patent Application Information Retrieval (PAIR) WEB site (<http://pair.uspto.gov>).

Any questions regarding the Patent Term Extension or Adjustment determination should be directed to the Office of Patent Legal Administration at (703) 305-1383. Questions relating to issue and publication fee payments should be directed to the Customer Service Center of the Office of Patent Publication at (703) 305-8283.

Notice of Allowability	Application No. 10022,848 Examiner Patrick T. Lewis	Applicant(s) BACCHENFELD ET AL. Art Unit 1623
------------------------	--	--

- The **MAILING DATE** of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address-
I claims being allowable, **PROSECUTION ON THE MERITS IS (OR REMAINS) CLOSED** in this application. If not included
within (or previously mailed), a Notice of Allowance (PTOL-68) or other appropriate communication will be mailed in due course. THIS
NOTICE OF ALLOWABILITY IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. This application is subject to withdrawal from issue at the initiative
of the Office or upon petition by the applicant. See 37 CFR 1.313 and MPEP 1302.

☒ This communication is responsive to AOE dated September 12, 2004.

☒ The allowed claim(s) here 26, 28-31, 37, 41-45 and 48-55.

☐ The drawings filed on _____ are accepted by the Examiner

☒ Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).

a) ☒ All b) ☐ Some c) ☐ None of the:

1 ☒ Certified copies of the priority documents have been received.
2 ☐ Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____
3 ☐ Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this national stage application from the
International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).

Certified copies not received: _____

Applicant has **THREE MONTHS FROM THE "MAILING DATE"** of this communication to file a reply complying with the requirements
noted below. Failure to timely comply will result in **ABANDONMENT** of this application.
THIS THREE-MONTH PERIOD IS NOT EXTENDABLE.

☐ A **SUBSTITUTE OATH OR DECLARATION** must be submitted. Note the attached **EXAMINER'S AMENDMENT** or **NOTICE OF
INFORMAL PATENT APPLICATION (PTO-152)** which gives reason(s) why the oath or declaration is deficient.

☐ **CORRECTED DRAWINGS** (as "replacement sheets") must be submitted.

(a) ☐ Including charges required by the Notice of Draftsman's Patent Drawing Review (PTO-946) attached
1) ☐ hereto or 2) ☐ to Paper No./Mail Date _____

(b) ☐ Including charges required by the attached Examiner's Amendment / Comment or in the Office action of
Paper No./Mail Date _____

Identifying labels such as the application number (see 37 CFR 1.64(a)) should be written on the drawings in the front (not the back) of
each sheet. Replacement sheet(s) should be labeled as such in the header according to 37 CFR 1.121(a).

☐ **DEPOSIT OF and/or INFORMATION** about the deposit of **BIOLOGICAL MATERIAL** must be submitted. Note the
attached Examiner's comment regarding **REQUIREMENT FOR THE DEPOSIT OF BIOLOGICAL MATERIAL**.

Statement(s)

☐ Notice of References Cited (PTO-882)

☐ Notice of Draftsman's Patent Drawing Review (PTO-946)

☐ Information Disclosure Statements (PTO-1449 or PTO/SB/08),
Paper No./Mail Date _____

☐ Examiner's Comment Regarding Requirement for Deposit
of Biological Material

6. ☐ Notice of Informal Patent Application (PTO-152)

8. ☐ Interview Summary (PTO-413),
Paper No./Mail Date _____

7 ☐ Examiner's Amendment/Comment

8. ☐ Examiner's Statement of Reasons for Allowance

9. ☐ Other _____

JAMES G. WILSON
SUPERVISORY PATENT EXAMINER
TECHNICAL STAFF

Patent Office

This listing of claims will replace all prior versions, and listings, of claims in the application.

LISTING OF CLAIMS:

1 - 24. (Canceled)

25. (Currently Amended) A composition comprising.

i) a granulated preparation comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin; and

ii) optionally, one or more excipients,

the composition having a stability such that said estrogen is in an amount of at least ~~90%~~ 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH); and

~~the composition being essentially free of polyvinylpyrrolidone.~~

26. - 27 (Canceled)

28. (Original) The composition according to claim 25, wherein the estrogen is in an amount from about 0.002 % w/w to 2% w/w

29 (Original) The composition according to claim 25, wherein the estrogen is in an amount from about 0.004% w/w to 0.2% w/w

30. (Original) The composition according to claim 25, wherein the estrogen is ethinyl estradiol and the cyclodextrin is β -cyclodextrin, the ethinyl estradiol is in an amount relative to the ethinyl estradiol- β -cyclodextrin complex of from about 5 % w/w to 20 % w/w

31 (Original) The composition according to claim 25, wherein the estrogen is ethinyl estradiol and the cyclodextrin is β -cyclodextrin, the ethinyl estradiol is in an amount relative to the ethinyl estradiol- β -cyclodextrin complex of from about 8% w/w to 15% w/w

32. - 36 (Canceled)

37 (Currently Amended) A method for improving the stability of an estrogen in a pharmaceutical composition that comprises an estrogen and one or more excipients in a granulate preparation, which method comprises

- i) forming a complex between said estrogen and a cyclodextrin, and
- ii) granulating providing the complex in a granulator to provide the granulate preparation,
- iii) introducing a granulating liquid into the granulator, and
- iv) running the granulator contents under granulation conditions with the one or more excipients to provide a granulate, such that the relative humidity of the granulate does not exceed 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C,

provided that, the composition is prepared so that it is essentially free of polyvinylpyrrolidone when the one or more excipients comprises polyvinylpyrrolidone, it is present in an amount of at most 2% w/w.

38. - 41 (Canceled)

42 (Currently Amended) A process for manufacturing a granulate preparation comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin, which comprises

- i) loading the complex, optionally further one or more other therapeutically active agent(s), and one or more excipients into a granulator;
- ii) applying a granulating liquid onto the loaded complex and the one or more excipients, and
- iii) granulating and drying, under granulation conditions so as to obtain granules having a relative humidity not exceeding 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C

43. (Original) The process according to claim 42, wherein the complex and the optionally further one or more therapeutically active agent(s) are provided as individual agent(s) without being pre-mixed with excipients.

44 (Original) The process according to claim 42, wherein the relative humidity of the granulate preparation does not exceed 55%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C

45. (Original) The process according to claim 42, wherein the relative humidity of the granulate preparation does not exceed 45%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C

46. (Original) The process according to claim 42, wherein the relative humidity of the granulate preparation does not exceed 40%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C.

47 (Canceled)

48. (Previously presented) The composition according to claim 25, wherein the composition comprises one or more excipient(s) which is/are selected from the group consisting of starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and maltodextrin.

49 (Previously presented) The composition according to claim 25, wherein the estrogen is selected from the group consisting of ethinyl estradiol, estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, estrone sulfate and mixtures thereof.

50. (Previously presented) The composition according to claim 49, wherein the estrogen is ethinyl estradiol

51 (Previously presented) The composition according to claim 25, wherein the cyclodextrin is selected from the group consisting of α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin and alkylated or acylated derivatives thereof

52. (Previously presented) The composition according to claim 25, wherein the cyclodextrin is β -cyclodextrin or an alkylated or acylated derivative thereof.
53. (Previously presented) The composition according to claim 25, wherein the estrogen is in an amount relative to the cyclodextrin such that a molar ratio between the estrogen and the cyclodextrin is from about 2:1 to 1:10.
54. (Currently Amended) The composition according to claim 25, further comprising one or more other therapeutically active agent(s).
55. (Currently Amended) The composition according to claim 54, wherein the one or more other therapeutically active agent(s) is a progestogen.
56. (Currently Amended) The composition according to claim ~~55~~ 56, wherein the progestogen is selected from the group consisting of drospirenone, levonorgestrel, norgestrel, gestodene, dienogest, cyproterone acetate, norethisterone, norethisterone acetate, desogestrel, and 3-keto-desogestrel.
57. (Previously presented) The composition according to claim 56, wherein the progestogen is drospirenone.
58. (Previously presented) The composition according to claim 57, wherein drospirenone is in micronized form.
59. (Previously presented) The composition according to claim 58, wherein drospirenone is in an amount from about 0.4 % to 20% w/w.
60. (Previously presented) The composition according to claim 25, wherein the complex is micronized.
61. (Previously presented) The composition according to claim 25, further comprising an antioxidant.

62. (Previously presented) The composition of claim 25, wherein the granulated preparation has a mean particle size of at least about 100 μm
63. (Previously presented) The method according to claim 37, provided that the one or more excipient(s) is/are selected from the group consisting of starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and maltodextrin.
64. (Previously presented) The process according to claim 42, provided that, when the granulated preparation comprises polyvinylpyrrolidone, it is present in an amount of at most 2% w/w
65. (Previously presented) The method according to claim 42, provided that the one or more excipient(s) is/are selected from the group consisting of starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and maltodextrin.
66. (Previously presented) The process according to claim 42, wherein the estrogen is selected from the group consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, estrone sulfate and mixtures thereof.
67. (Previously presented) The process according to claim 66, wherein the estrogen is ethinyl estradiol
68. (New) The process of claim 42, wherein the granulating is by fluidized bed granulation.

Traducción de la Opinión Escrita emitida por la Autoridad
de Examen Preliminar Internacional

Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Remitente Autoridad de Examen Preliminar Internacional

Opinión escrita (Regla 66 PCT)

Fecha de envío (día/mes/año) 03 01 2003

Referencia del solicitante o agente 24429 PC 01

Plazo para contestar 2 meses y 15 días (contados a partir
de la fecha de envío indicada más arriba)

Numero de acta internacional PCT/IB01/02605

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 20/12/2001

Fecha de prioridad (día/mes/año) 20/12/2000

Clasificación internacional de Patentes (IPK) o
clasificación nacional e IPC A61K47/48

Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Y OTROS

1 Esta opinión escrita es la primera comunicación que
realiza la Autoridad de Examen Preliminar Internacional

2 Esta opinión contiene datos y las correspondientes hojas
con respecto a los siguientes puntos

I X Base de la opinión

II Prioridad

III No preparación de una evaluación con respecto a
novedad, altura inventiva y aplicación industrial

IV Ausencia de unidad inventiva

V X Determinación fundada de acuerdo con el artículo 35 (2) con respecto a la novedad, altura inventiva y aplicación industrial, documentación y aclaraciones para respaldar esta determinación

VI Determinados antecedentes mencionados

VII Determinadas carencias de la solicitud internacional

VIII Determinadas observaciones con respecto a la solicitud internacional

3 Por medio de la presente se invita al solicitante a contestar esta opinión

Cuándo? Véase la fecha límite indicada más arriba Antes de vencida esa fecha límite, el solicitante podrá solicitar a esta Autoridad una prolongación de dicha fecha, véase Regla 66 2 (d)

Cómo? Presentando una respuesta escrita acompañada, en caso apropiado, por enmiendas, de acuerdo con la Regla 66 3 Para más información respecto de la forma y el idioma de las enmiendas, véase Reglas 66 8 y 66 9

Además Véase Regla 66 4 para mayor información respecto de una oportunidad adicional de presentar enmiendas Véase Regla 66 4 bis para mayor información respecto de la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o los argumentos

Véase regla 66 6 para mayor información respecto de una comunicación informal con el examinador

De no presentar una respuesta, el Informe de Examen Internacional Preliminar será establecido en base a esta opinión

4 La fecha final para completar el Informe de Examen Preliminar Internacional conforme a la Regla 69 2 es 20/04/2003

Nombre y dirección postal de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional

Oficina Europea de Patentes - Munich - Alemania

I Base de la Opinión

- 1 Con respecto a las partes componentes de la solicitud internacional (hojas de reemplazo, que fueron presentadas ante la oficina de presentación debido a una petición de acuerdo con el artículo 14, valen en el marco de este informe como "presentadas originalmente")

Descripción, hojas

1-31 versión original

Reivindicaciones, No

1-30 versión original

- 2 Con respecto al idioma, todos los elementos indicados más arriba estaban disponibles o fueron provistos a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la

solicitud internacional, a menos que esté indicado bajo este ítem

Estos elementos estaban disponibles o fueron provistos a esta Autoridad en el siguiente idioma , se trata de El idioma de la traducción provista a los fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23 1(b))

El idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48 3(b))

El idioma de la traducción provista a los fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55 2 y/o 55 3)

3 Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo sobre la base de los listados de secuencias

Contenido en forma escrita en la solicitud internacional

Presentado junto con la solicitud internacional en una forma descifrible por computadora

Provista subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita

Provista subsecuentemente a esta Autoridad en una forma descifrible por computadora

La declaración de que el listado de secuencias provisto
subsecuentemente no va más allá de lo divulgado en la
solicitud internacional tal como fuera presentada

La declaración de que ha sido provista la información
grabada en forma descifrable por computadora es
idéntica al listado de secuencias escrito

4 Las correcciones han dado como resultado la cancelación
de

la descripción, páginas

las reivindicación, Nrs

los dibujos, hoja

5 Este informe fue emitido sin tomar en cuenta (algunas)
modificaciones, porque han sido consideradas como que van
más allá de la divulgación tal cual fue presentada (Regla
70 2(c)

(Sobre hojas de reemplazo que contenga este tipo de
modificaciones debe hacerse referencia al Punto 1, deben
ser adjuntadas a este informe)

ver hoja separada

6 Eventuales observaciones adicionales

V Declaración razonada bajo Regla 66 2(a)(11) con respecto
a novedad, altura inventiva y aplicación industrial, citas y
explicaciones que avalan dicha declaración

1 Declaración

Novedad (N) Reivindicaciones 1-7, 18-22,
24-26 y 28-30 NO

Altura inventiva (IS) Reivindicaciones 1-30 NO

Aplicación Industrial (IA) Reivindicaciones 1-30 Sí

2 Citas y aclaraciones

ver hoja aparte

Opinión escrita (Hoja aparte)

V Manifestación de argumentos

Objeto de la presente solicitud

Proveer un método para mejorar la estabilidad de estrógenos que comprende formar un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina La solicitud también reivindica un complejo que comprende un estrógeno y una ciclodextrina, una formulación que comprende dicho complejo, un método para producir dicha formulación y el uso de la composición para preparar medicamentos

Documentos citados del estado de la técnica (Norma 64(1) PCT)

D1 EP-A-0 349 091

D2 US-A-4 727 064

48
374

D3 EP-A-0 579 435

D4 WO 00 21570 A

D5 FRIDRIKSDOTTIR ET AL (1996) PHARMAZIE 51, 39-42

D6 LOFTSSON ET AL (1994) INT J PHARM 110, 169-177

D7 US-A-5 798 338

Novedad (Art 33(2)PCT)

D1 divulga una composición farmacéutica para administración nasal que comprende estradiol y/o progesterona y dimetil- β -ciclodextrina (ver reivindicaciones) También se pueden agregar conservantes a la composición (pág 4, l 31)

D2 mejora la solubilidad de las drogas al mezclarlas con ciclodextrinas (ver reivindicaciones) D2 apunta a modificar ciclodextrinas a fin de mejorar sus propiedades farmacéuticas (véase col 1, l 26-36) Las drogas a ser usadas en el invento de D2 son, por ejemplo, las hormonas sexuales tales como el estradiol, la progesterona y la testosterona (véase ejemplo 4, tablas 2 y 3) Las composiciones se preparan disolviendo dichas drogas en una solución 50%(p/p) de ciclodextrina Dichas soluciones pueden ser comprimidas en forma de tabletas después de la liofilización (ver ejemplos 5 y 6)

Dado que el efecto estabilizante de la ciclodextrina es considerado como inherente a la ciclodextrina, y la forma de

la composición no limita a la composición misma, se considera que el documento D2 afecta la novedad del objeto de las reivindicaciones 18 a 21

D3 se refiere a un método para aumentar la formación de complejo entre una droga y una ciclodextrina, método que comprende el agregado adicional de un polímero (ver reivindicaciones) Los polímeros, las ciclodextrinas y las drogas a ser usados/das en el invento de D3 se indican en las páginas 5 y 6 de la memoria descriptiva

D3 ilustra su invento con composiciones que comprenden diversas drogas, hidroxipropil- β -ciclodextrina y los polímeros CMC y PVP (véase tablas y ejemplos) Los ejemplos de control sin polímeros y aquellos ejemplos con el polímero CMC parecerían afectar la novedad del objeto de las reivindicaciones 18-21 D3 no divulga formulaciones sólidas que contienen estrógenos

D4 se refiere a composiciones que contienen al menos un gestágeno tal como el etinilestradiol (pág 8, l 22-27), y una ciclodextrina tal como la β -ciclodextrina (véase las reivindicaciones) La atención del solicitante está dirigida a la página 10 de la memoria descriptiva de D4 (véase Vortelle (ventajas)) En esta sección se afirma que ciertas sustancias suplementarias usualmente presentes en las

preparaciones farmacéuticas reducen la estabilidad de los gestágenos. Para resolver el problema de inestabilidad, los inventores de D4 decidieron mezclar el gestágeno con una ciclodextrina. El método para producir la formulación comprende la granulación y formación subsiguiente de tabletas, prefiriéndose omitir el paso de granulación y comprimir directamente en forma de tabletas.

La composición ejemplificada en D4 no contiene PVP, y se ensayó la estabilidad del gestágeno (21S)-21-hidroxi-21-metil-14,17-etano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-diona. La formación del complejo entre dicho gestágeno y la β -ciclodextrina incrementó notablemente la estabilidad de dicho gestágeno (véase el ejemplo).

Se considera que D4 perjudica la novedad del objeto de las reivindicaciones 18-21, 24 y 25.

D5 divulga complejos que comprenden estradiol, una ciclodextrina y PVP o CMC, y tienen una velocidad de disolución mejorada (véase el resumen). Las composiciones se preparan disolviendo estradiol en una solución acuosa al 50% de HP β CD que contiene 0,25% de CMC. Luego se liofiliza la composición y se comprime en forma de tabletas (véase 3.3 y 3.4). La concentración óptima de PVP es 0,05% y de CMC 0,1% (p/v ~ 0,1% y 0,2% p/p en seco, respectivamente). La concentración de estradiol es de 100 μ g/86 mg (~ 0,12% p/p).

30
20
377

Los complejos 1 y 2 parecen afectar la novedad de las reivindicaciones 18-21 y 25

D6 apunta a mejorar la solubilidad de las drogas complejadas con ciclodextrinas mediante el agregado de un polímero tal como la PVP

D6 no contiene información relevante alguna respecto del objeto reivindicado en los presentes actuados

La presente solicitud es considerada un desarrollo posterior de D7 (véase toda la solicitud) Los solicitantes manifiestan haber descubierto que la estabilidad del estrógeno en un complejo con ciclodextrina decrece al incrementar las cantidades de PVP Esta característica no se encuentra descrita o sugerida en el arte previo Sin embargo, se considera que D7 afecta la novedad de las presentes reivindicaciones 1-7 Asimismo, y debido a que a partir de la reivindicación 18 no se desprende claramente por qué una composición que comprende un estrógeno y una ciclodextrina es más estable frente a lo divulgado en el ejemplo 3 de D7, se considera que D7 perjudica la novedad de las reivindicaciones 18-22 y 26 Además, el documento D7 afectaría el método general de granulación de las reivindicaciones 28-30

Resumiendo el objeto de las reivindicaciones 1-7, 18-22, 24-26 y 28-30 no es novedoso frente a los documentos citados del arte previo (Art 33(2) PCT)

Las reivindicaciones 8-16, 23 y 27 exhiben propiedades que, solas o en combinación con las reivindicaciones a las que se refieren, no parecen haber sido descritas en el arte previo. Por consiguiente, se considera que el objeto de dichas reivindicaciones es novedoso (Art 33(2) PCT)

En base a lo dicho anteriormente se concluye que en las reivindicaciones faltan características esenciales, es decir, aquellas características que producen una estabilidad incrementada del complejo tal como se define en la reivindicación 18

Cabe destacar que cuando surgen dudas sustanciales durante la evaluación de la novedad del objeto reivindicado, la Oficina Europea de Patentes mantiene la política de que el solicitante debe proporcionar la evidencia para justificar la novedad. Por consiguiente, el solicitante debe contar con la evidencia a favor de la novedad del objeto reivindicado.

Asimismo, cabe mencionar que las reivindicaciones independientes parecen diferir en la definición de las

22
12
379

composiciones reivindicadas Esto podría conducir en un futuro a una objeción por falta de unidad inventiva

Actividad inventiva (Art 33(3) PCT)

D7 es considerado el arte previo más cercano

El problema que pretende resolver la presente solicitud puede ser descrito como la necesidad de mejorar aún más la estabilidad del estrógeno en complejos de estrógeno/ciclodextrina

La solución que brinda el solicitante de "restringir o minimizar la cantidad de excipientes que tienen potenciales de oxidación superiores o similares al de la PVP" (véase pág 13, l 3-15) parece haber sido sugerida por el documento D4 (véase más arriba)

Por consiguiente, el objeto de las reivindicaciones 8 y 27 no es inventivo frente a D7 en vista de D4

Debido a que las demás características que se encuentran en las reivindicaciones dependientes aparentan ser modificaciones conocidas en el arte previo, estas no confieren mérito inventivo alguno al objeto de las reivindicaciones a las que se refieren

- - - - -

En resumen el objeto de la presente solicitud de patente
carece de mérito inventivo

Aplicación industrial (Art 33(4)PCT)

El objeto de las reivindicaciones 1-30 cumple con el
requisito de aplicación industrial

v

Respuesta de Schering (Plougmann & Vingtoft) a la Opinión
Escrita emitida por la Autoridad de Examen Preliminar
internacional

Copenhague, 27 de marzo de 2003

Solicitud internacional No PCT/IB01/02605

Schering Aktiengesellschaft

Nuevas composiciones de estrógeno-ciclodextrina

Referencia del solicitante 24429 PC 01

Estimados señores,

con referencia a la Opinión Escrita del 3 de enero de 2003,
se acompaña un nuevo pliego reivindicatorio junto con
nuestros argumentos que responden a las objeciones elevadas
por el examinador

Modificaciones de las reivindicaciones

Todas las reivindicaciones han sido eliminadas y
reemplazadas por un nuevo pliego con 8 reivindicaciones
independientes, a saber, reivindicaciones No 1, 22, 28, 29,
32, 34, 36 y 38

Nueva

reivindicación

Sustento para las reivindicaciones

Reivindicación 1	Deriva de la antigua reivindicación 18 Fue modificada con la incorporación de la característica de "preparación granulada" (la base para esta modificación se encuentra en la pág 6, líneas 15 a 16 del texto de la solicitud) y con la limitación del contenido de polivinilpirrolidona (véase página 7, líneas 1 y 2)
Reivindicación 2	equivale a la antigua reivindicación 3
Reivindicación 3	equivale a la antigua reivindicación 4
Reivindicación 4	equivale a la antigua reivindicación 5
Reivindicación 5	equivale a la antigua reivindicación 6
Reivindicación 6	equivale a la antigua reivindicación 7
Reivindicación 7	equivale a la antigua reivindicación 20
Reivindicación 8	equivale a la antigua reivindicación 21
Reivindicación 9	equivale a la antigua reivindicación 22
Reivindicación 10	equivale a la antigua reivindicación 17
Reivindicación 11	equivale a la antigua reivindicación 9
Reivindicación 12	equivale a la antigua reivindicación 10
Reivindicación 13	equivale a la antigua reivindicación 11
Reivindicación 14	equivale a la antigua reivindicación 12
Reivindicación 15	equivale a la antigua reivindicación 13

- Reivindicación 16 equivale a la antigua reivindicación 23
- Reivindicación 17 equivale a la antigua reivindicación 2
- Reivindicación 18 equivale a la antigua reivindicación 8
- Reivindicación 19 está sustentada en la página 11, líneas 27 a 32 del texto de la solicitud
- Reivindicación 20 equivale a la antigua reivindicación 15
- Reivindicación 21 equivale a la antigua reivindicación 16
- Reivindicación 22 deriva de la antigua reivindicación 28
Ha sido modificada con los elementos de la antigua reivindicación 27 La base para la incorporación de la limitación del contenido de PVP se encuentra en la página 14, línea 2, del texto de la solicitud
- Reivindicación 23 equivale a la antigua reivindicación 30
- Reivindicación 24 está sustentada en la pág 13, líneas 16 y 17, en combinación con la página 7, línea 34, hasta pág 8, línea 4 del texto de la solicitud
- Reivindicación 25 está sustentada en la pág 13, líneas 16 y 17, en combinación con la página 8, línea 4 del texto de la solicitud
- Reivindicación 26 está sustentada en la pág 13, líneas 16 y 17, en combinación con la página 7, líneas 1 a 4 del texto de la solicitud

Reivindicación 27	está sustentada en la pág 11, líneas 27 a 32 del texto de la solicitud
Reivindicación 28	está sustentada en la pág 14, líneas 38 y 39 del texto de la solicitud
Reivindicación 29	deriva de la antigua reivindicación 26 Ha sido modificada con la característica de limitar el contenido de PVP (antigua reivindicación 27)
Reivindicación 30	deriva de la antigua reivindicación 27
Reivindicación 31	está sustentada en la pág 11, líneas 27 a 32 del texto de la solicitud
Reivindicación 32	página 15, líneas 5-7
Reivindicación 33	página 15, líneas 5-7
Reivindicación 34	página 15, líneas 5-10
Reivindicación 35	página 15, líneas 5-10
Reivindicación 36	página 15, líneas 5-7 y líneas 23-30
Reivindicación 37	página 15, líneas 5-7 y líneas 23-30
Reivindicación 38	página 15, líneas 5-10 y líneas 23-30
Reivindicación 39	página 15, líneas 5-10 y líneas 23-30

Novedad

El examinador ha citado los documentos D1, D2, D3, D4, D5 y D7 y ha considerado que estos documentos afectan la novedad de las reivindicaciones 1-7, 18-22, 24-26 y 28-30 de la solicitud internacional WO 02/49675

El solicitante afirma respetuosamente que las nuevas reivindicaciones 1, 22, 28, 29, 32, 34, 36 y 38 son novedosas frente a los documentos citados

El examinador considera que el documento D2 afecta la novedad de las reivindicaciones 18-21 de la solicitud WO 02/49675 El documento D2 se refiere a composiciones con una estabilidad mejorada de un estrógeno debido a que el estrógeno está complejado con una ciclodextrina D2 no define una composición que comprende un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina en una forma granulada o procesada bajo condiciones de granulación Por tal motivo, el solicitante afirma que la nueva reivindicación 1 que deriva de la antigua reivindicación 18 es novedosa frente a D2, pues dicha nueva reivindicación 1 se refiere a una composición que comprende el complejo en cuestión en forma granulada La expresión "preparación granulada" está definida en la solicitud, pág 5, líneas 4 a 10 A partir de dicha definición se concluye que una preparación granulada se relaciona con una preparación obtenida por procesamiento de un polvo con un líquido, opcionalmente con un líquido que comprende un aglutinante tal como el almidón, a fin de obtener gránulos, pellets o polvo comprimido de un tamaño medio de partícula de al menos aproximadamente 100 μm

El examinador considera que el documento D3 perjudica la novedad de las reivindicaciones 18-21 de la solicitud WO 02/49675 D3 se refiere a los complejos entre un estrógeno y una ciclodextrina que, además, están asociados con un polímero tal como la PVP El documento D3 no define una composición que comprende un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina en una forma granulada o procesada bajo condiciones de granulación Por consiguiente, la nueva reivindicación 1 que deriva de la antigua reivindicación 18 es novedosa frente a D3, pues dicha nueva reivindicación 1 se refiere a una composición que comprende el complejo en cuestión en forma granulada

El examinador considera que el documento D4 afecta la novedad de las reivindicaciones 18-21, 24 y 25 de la solicitud WO 02/49675 Sin embargo, cabe destacar que D4 no divulga una composición que comprende un complejo entre un estrógeno tal como el etinilestradiol y una ciclodextrina, pero sí divulga una composición que comprende un complejo entre un gestágeno y una ciclodextrina Por tal motivo, el solicitante no comparte la opinión del examinador respecto de que el D4 divulga complejos entre etinilestradiol y una ciclodextrina Por consiguiente, se concluye que el documento D4 no afecta la novedad de la presente reivindicación 1, derivada de la antigua reivindicación 18

El examinador cita el documento D5, porque considera que dicho documento afecta la novedad de las reivindicaciones 18-21, 24 y 25 de la solicitud WO 02/49675 D5 describe tabletas sublinguales que comprenden un complejo entre una ciclodextrina y estradiol, el cual se forma durante el agregado de polímeros solubles en agua tales como la PVP al medio de reacción El documento D5 no define una composición que comprende un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina en una forma granulada o procesada bajo condiciones de granulación Por consiguiente, la presente reivindicación 1 es novedosa frente a D5

El examinador considera que el documento D7 afecta la novedad de las reivindicaciones 1-7, 18-22, 24-26 y 28-30 de la solicitud WO 02/49675 El documento D7 se refiere a los complejos entre etinilestradiol y β -ciclodextrinas que se proveen en una composición El D7 divulga una forma de realización de tal complejo en una preparación granulada (ejemplo 3) Esta forma de realización fue manufacturada empleando un líquido de granulación que incluye PVP 25000, por lo que se obtuvo una composición que comprende aproximadamente 4,9% p/p de PVP Tal como se observa a partir del ejemplo 1 de la presente solicitud de patente, una composición que comprende un complejo entre

etinilestradiol y β -ciclodextrina en una preparación granulada, la cual ha sido manufacturada conforme al ejemplo 3 de D7, tiene una estabilidad baja. Después de un almacenamiento a 40°C durante 12 meses, sólo el 76% del contenido inicial de etinilestradiol se encuentra presente en la composición (véanse los datos para la tableta A en la tabla 1 3). Por consiguiente, una composición que contiene estrógeno y que comprende una preparación granulada de un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina presenta una baja estabilidad del estrógeno cuando se incluye PVP en la preparación granulada en una concentración de aproximadamente 5% p/p.

El solicitante considera que el documento D7 no define una composición de una preparación granulada en la que el contenido de PVP se encuentre limitado de manera tal de no superar el 2% en peso. En atención a ello, el solicitante afirma que la nueva reivindicación 1 es nueva frente a D7.

Asimismo, el documento D7 no describe un procedimiento para manufacturar una composición que comprenda un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina en el que el complejo en cuestión sea procesado bajo condiciones de granulación de manera de obtener gránulos con una humedad relativa que no exceda el 60%, determinada a una temperatura entre 20°C y

40°C El documento D7 tampoco divulga un procedimiento en el cual el uso de polivinilpirrolidona esté limitado de manera tal que el contenido de polivinilpirrolidona en la composición final sea limitado Por consiguiente, el solicitante opina firmemente que la nueva reivindicación independiente No 22, la cual deriva de la antigua reivindicación 28, es novedosa frente a D7

El documento D7 tampoco describe un método para mejorar la estabilidad de un estrógeno en una composición en el que se limite el contenido de polivinilpirrolidona en una preparación granulada de dicho complejo Por consiguiente, la nueva reivindicación 29, la cual deriva de la antigua reivindicación 26, es novedosa frente a D7

Finalmente, las nuevas reivindicaciones 32, 34, 36 y 38 también son novedosas frente a D7, pues comprenden los mismos elementos novedosos que los citados en la reivindicación 1

Actividad inventiva

El examinador argumenta que la presente invención carece de actividad inventiva frente al documento D7 y en vista del documento D4, debido a que D4 también sugiere minimizar el contenido de PVP

El solicitante no comparte el punto de vista del examinador, ya que considera que ninguno de los documentos D7 y D4 trata el tema de minimizar el contenido de polivinilpirrolidona en el procedimiento de granulación de un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina

En primer lugar, el solicitante desea enfatizar que D4 no se refiere a la minimización del contenido de polivinilpirrolidona en composiciones que comprenden un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina. El documento D4 describe que las composiciones que comprenden un gestágeno en forma libre y, por lo tanto, no en forma de complejo con ciclodextrina, son inestables en presencia de PVP.

Tal como se desprende de la página 10, líneas 12-30 del documento D4, las composiciones son inestables con respecto al contenido de gestágeno cuando incluyen PVP y un gestágeno en forma libre (el gestágeno no forma un complejo con ciclodextrina). El documento D4 también divulga que al complejar el gestágeno con una ciclodextrina, la estabilidad del gestágeno aumenta aun en presencia de PVP. Por consiguiente, el documento D4 no se refiere al hecho de minimizar el contenido de PVP en composiciones que

- - - - -

comprenden un gestágeno en forma de complejo De hecho, el documento D4 señala que la PVP puede ser incluida en composiciones que contienen un gestágeno sin afectar la estabilidad de las mismas, siempre y cuando dichas composiciones comprendan el gestágeno en forma de complejo con ciclodextrina

Asimismo, el solicitante considera que el documento D4 se aleja de la posibilidad de proveer un complejo de ciclodextrina en forma granulada Según se describe en el texto del documento D4, pág 15, líneas 6 a 11, el procesamiento de los complejos de ciclodextrina bajo condiciones de granulación implica el riesgo de intercambiar la molécula de esteroide del complejo de ciclodextrina por otra molécula huésped tal como las moléculas de excipiente empleadas en el proceso de granulación Por consiguiente, las enseñanzas del documento D4 no motivan al técnico versado en la materia a manufacturar una preparación granulada de un complejo de ciclodextrina

El documento D7 divulga preparaciones granuladas de complejos con ciclodextrina que son manufacturadas bajo condiciones de granulación que implican el uso de PVP (véase el ejemplo 3 de D7) Por consiguiente, el documento D7

divulga el uso de PVP en las preparaciones granuladas de ciclodextrinas

En atención a lo expuesto, el solicitante considera que las enseñanzas combinadas de los documentos D4 y D7 no dirigen al técnico en la materia hacia la obtención de composiciones muy estables que comprenden un complejo entre una ciclodextrina y un estrógeno en forma granulada por medio de la minimización del contenido de PVP

Asimismo, cabe destacar que al considerar la granulación de un complejo entre un estrógeno tal como el etinilestradiol y una ciclodextrina, es muy probable que el técnico en la materia elija la PVP como agente aglutinante. Un complejo entre un estrógeno tal como el etinilestradiol y una ciclodextrina es muy sensible al agua. La exposición al agua produce la separación del estrógeno libre a partir del complejo de ciclodextrina (véase ejemplo 6 de la presente solicitud). Sin embargo, al elegir la PVP como agente aglutinante en un proceso de granulación, el técnico en la materia espera que la sensibilidad al agua se vea menos afectada, pues la PVP tiene propiedades higroscópicas menores que otros aglutinantes tales como el almidón. Es evidente que los aglutinantes tienen la capacidad de ligar agua, por lo cual el granulado final incluirá agua o tenderá

a absorber agua de los alrededores, produciendo así una baja estabilidad del estrógeno

Sin embargo, y contrariamente a las expectativas creadas, la PVP crea problemas de estabilidad en el estrógeno. Los presentes inventores han solucionado, al menos en parte, el problema de estabilidad en las preparaciones granuladas de complejos de ciclodextrina mediante la selección apropiada de las condiciones de granulación, es decir, seleccionando la humedad apropiada durante el proceso de granulación y/o los aglutinantes alternativos para la preparación del complejo granulado.

El solicitante considera que a partir de las enseñanzas de los documentos citados, el técnico en la materia no es capaz de producir o proponer preparaciones granuladas de un complejo de estrógeno-ciclodextrina que comprendan PVP en una concentración de a lo sumo 2%, o de elegir las condiciones apropiadas de granulación. Sorprendentemente se descubrió que los aglutinantes, tales como el almidón, que son más higroscópicos y se hinchan más en el agua que la PVP producen composiciones más estables. En atención a ello, se solicita que el examinador reconozca la actividad inventiva de las nuevas reivindicaciones No 1, 22, 28, 29, 34, 36 y 38 frente a los documentos citados.

39
29
394

En caso de que el examinador considere que las nuevas reivindicaciones no se encuentran apropiadamente basadas en los documentos originalmente presentados, y que la invención definida en las nuevas reivindicaciones no es novedosa ni inventiva, se solicitará una entrevista telefónica con el examinador conforme a la regla 66 6 PCT, antes de la emisión del Informe Preliminar Internacional

El solicitante garantiza que las enmiendas no exceden el alcance de la solicitud originalmente presentada

Se hace notar que más adelante, durante el proceso en fase nacional, el solicitante se reserva el derecho de reintroducir materia que no se encuentra protegida en el pliego reivindicatorio enmendado

Atentamente,

Plougmann & Vingtoft a/s

Jesper Thorsen

A este escrito se adjunta un nuevo pliego reivindicatorio

28
28
395

Pliego reivindicatorio adjuntado al escrito del 27 de marzo de 2003, en el que Schering responde a la Opinión Escrita emitida por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar

Solicitud de patente internacional No PCT/IB01/02605

Schering AG

1 Una composición que comprende

1) un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina en una preparación granulada, en donde si dicha preparación granulada contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p, y opcionalmente

11) uno o más excipientes,

composición que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

2 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezcla de los mismos

3 La composición de acuerdo con la reivindicación

1 ó 2, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezcla de los mismos

4 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno es etinil estradiol

5 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y derivados de las mismas

6 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la ciclodextrina es β -ciclodextrina o derivados de la misma

7 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno se encuentra en una cantidad que corresponde a una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico de etinilestradiol de entre aproximadamente 0,002% p/p y 2% p/p

8 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde el estrógeno está en una cantidad de entre aproximadamente 0,002% p/p y 2% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 0,004% p/p y 0 2% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 0,008% p/p y 0 1% p/p, más

preferiblemente entre aproximadamente 0,02% p/p y 0,05% p/p

9 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno es etinilestradiol y la ciclodextrina es β -ciclodextrina, el etinilestradiol está en una cantidad respecto del complejo de etinil-estradiol- β -ciclodextrina de entre aproximadamente 5% p/p y 20% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 8% p/p y 15% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 9% p/p y 13% p/p

10 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno se encuentra en una cantidad respecto de la ciclodextrina tal que la relación molar entre el estrógeno y la ciclodextrina es de entre aproximadamente 2:1 y 1:10, preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:5, más preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:3, tal como 1:1 y 1:2

11 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que, además, comprende uno o más agentes activos desde el punto de vista terapéutico

12 La composición de acuerdo con la reivindicación 11, donde el o los agentes activos desde el punto de vista terapéutico son progestágenos

13 La composición de acuerdo con la reivindicación 12, donde el progestágeno se selecciona del grupo que consiste en drospirenona, levonorgestrel, norgestrel,

gestodene, dienogest, acetato de ciproterona, noretisterona, acetato de noretisterona, desorgestrel, 3-ceto-desorgestrel, preferiblemente drospirenona

14 La composición de acuerdo con la reivindicación 13, donde el progestágeno es la drospirenona

15 La composición de acuerdo con la reivindicación 14, donde la drospirenona está micronizada

16 La composición de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, donde la drospirenona se encuentra en una cantidad de entre aproximadamente 0,4% y 20% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 0,8% p/p y 10% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 1,5% p/p y 5% p/p

17 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la preparación granulada tiene una humedad relativa de a lo sumo 55%, preferiblemente, de a lo sumo 45%, más preferiblemente, de a lo sumo 40%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

18 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un máximo de 1% p/p, preferiblemente un máximo de 0,5% p/p, más preferiblemente un máximo de 0,2% p/p de polivinilpirrolidona

19 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el o los excipientes se

eligen del grupo formado por el almidón, la celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la maltodextrina

20 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el complejo está micronizado

21 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, un antioxidante

22 Un proceso para fabricar una composición que contiene un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, que comprende los pasos de

i) obtener un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina,

ii) cargar el complejo y uno o más excipientes en un granulador,

iii) aplicar un líquido en el complejo cargado y uno o más excipientes bajo condiciones de granulación, de modo de obtener gránulos que tienen una humedad relativa que no excede el 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C,

y si el o los excipientes son la polivinilpirrolidona, ésta se encuentra presente en la composición en una concentración de a lo sumo 2% p/p

23 El proceso de acuerdo con la reivindicación 22,

43
25
400

donde la humedad relativa de la preparación granulada no excede el 55%, preferiblemente no excede el 45%, más preferiblemente no excede el 40%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

24 El proceso de acuerdo con la reivindicación 22 ó 23, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezcla de los mismos

25 El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, donde el estrógeno es etinil estradiol

26 El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, que comprende un máximo de 1% p/p, preferiblemente un máximo de 0.5% p/p, más preferiblemente un máximo de 0.2% p/p de polivinilpirrolidona

27 El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, donde el o los excipientes se eligen del grupo formado por el almidón, la celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la maltodextrina

28 - Una composición obtenible a partir del proceso definido en cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27

29 Un método para mejorar la estabilidad de un estrógeno en una composición, método que comprende los pasos

de

- i) formar un complejo entre dicho estrógeno y una ciclodextrina, y
 - ii) mezclar bajo condiciones de granulación dicho complejo con uno o más excipientes, de modo tal que la humedad relativa del granulado final no exceda el 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C
- y si el o los excipientes son la polivinilpirrolidona, ésta se encuentra presente en la composición en una concentración de a lo sumo 2% p/p

30 El método de acuerdo con la reivindicación 28 a 32, donde el o los excipientes son la polivinilpirrolidona en una cantidad de a lo sumo 1% p/p, preferiblemente de a lo sumo 0,5% p/p, más preferiblemente de a lo sumo 0,2% p/p

31 El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 33, donde el o los excipientes se eligen del grupo formado por el almidón, la celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la maltodextrina

32 El uso de un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina para la anticoncepción femenina, encontrándose dicho complejo en la forma de una composición que comprende una preparación granulada de dicho complejo, en donde si dicha composición contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p,

composición que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

33 - El uso de acuerdo con la reivindicación 32, donde dicha composición también se define como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21 o como en la reivindicación 28

34 El uso de un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina para la preparación de un medicamento para la terapia de reemplazo de hormonas en mujeres, comprendiendo dicho medicamento una composición que contiene dicho complejo en una preparación granulada, en donde si dicha preparación granulada contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p, medicamento que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

35 - El uso de acuerdo con la reivindicación 34, donde dicha composición también se define como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21 o como en la reivindicación 28

36 - Un método para inhibir la ovulación en una mujer, método que comprende la administración de una combinación de i) un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina y ii) drospirenona, encontrándose dicho complejo en la forma de una composición que comprende una preparación granulada de dicho complejo, en donde si dicha composición contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p, composición que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

37 - El método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicha composición también se define como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21 o como en la reivindicación 28

38 - Un método para la terapia de reemplazo de hormonas en una mujer, método que comprende administrar a una mujer una combinación de i) un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina y ii) drospirenona, encontrándose dicho complejo en la forma de una composición que comprende una preparación granulada de dicho complejo, en donde si dicha composición contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p,

47
21 404

composición que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

39 - El método de acuerdo con la reivindicación 38, donde dicha composición también se define como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21 o como en la reivindicación 28

48
28
405

Traducción del Examen Preliminar Internacional emitido por
la Autoridad de Examen Preliminar Internacional

Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Remitente Autoridad de Examen Preliminar Internacional

Comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional

Fecha de envío (día/mes/año) 23 04 2003

Referencia del solicitante o agente 24429 PC 01

Comunicación importante

Numero de acta internacional PCT/IB01/02605

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 20/12/2001

Fecha de prioridad (día/mes/año) 20/12/2000

Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Y OTROS

1 Se comunica al solicitante que la repartición a quien fue encomendado el examen preliminar internacional le hace llegar con la presente el informe de examen preliminar internacional realizado para la solicitud internacional, junto con, dado el caso, los adjuntos correspondientes

2 Se envía una copia del informe, dado el caso con sus correspondientes adjuntos, a la oficina internacional para su derivación a todas las oficinales designadas

3 A pedido de una oficina designada, la oficina internacional preparará y enviará una traducción al inglés del informe (no de los adjuntos)

4 Recordatorio

Para entrar en la fase nacional el solicitante debe llevar a cabo ciertas actuaciones (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (Art 39 (1)) (Véase también la información transmitida por la oficina internacional con el formulario PCT/IB/301) ante cada oficina designada dentro de 30 meses contados desde la fecha de prioridad (o en algunas oficinas, más tarde)

En caso de que a una oficina designada deba entregársele una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los adjuntos al informe de examen preliminar internacional. Es tarea del solicitante preparar tales traducciones y derivarlas directamente a las oficinas designadas que corresponda.

Otros detalles con respecto a los plazos y requisitos de las oficinas designadas pueden ser encontradas en el Tomo II de la Guía PCT para solicitantes.

Cada oficina designada puede establecer criterios con respecto a la decisión de si la invención reivindicada es patentable o no, que pueden ser complementarios o divergentes de aquellos en los que está basado el informe de examen preliminar internacional (véase Art 27 (5), 33 (5)).

Los criterios adicionales pueden comprender p.ej., exenciones de la patentabilidad, requisitos para la

107

44

[illegible]

57
41
408

Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Informe de Examen Preliminar Internacional

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

Referencia del solicitante o agente 24429 PC 01

Actuación subsiguiente véase la Comunicación con respecto al envío del informe de examen preliminar internacional (formulario PCT/IPEA/416)

Número de acta internacional PCT/IB01/2605

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 20/12/2001

Fecha de Prioridd (día/mes/año) 20/12/2000

Clasificación internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPC A61K47/48

Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1 El informe de examen preliminar internacional fue preparado por la repartición a quien fue encomendado el examen preliminar internacional y le es enviada al solicitante de acuerdo con el artículo 36

2 Este informe comprende en total 8 hojas incluida ésta (x) Además se agregan adjuntos al informe, se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y sirven como base a este informe, y/u hojas con rectificaciones llevadas a cabo ante esta repartición (véase Regla 70 16 y Párrafo 607 de las Disposiciones Administrativas del PCT)

Estos adjuntos comprenden en total 5 hojas

52
42
409

3 Este informe contiene datos y las correspondientes hojas con respecto a los siguientes puntos

- I X Base del informe
- II Prioridad
- III X No preparación de una evaluación con respecto a novedad, altura inventiva y aplicación industrial
- IV escasa unidad inventiva
- V X Determinación fundada de acuerdo con el artículo 35(2)
con respecto a la novedad, altura inventiva y aplicación industrial, documentación y aclaraciones para respaldar esta determinación
- VI Determinados antecedentes mencionados
- VII Determinadas carencias de la solicitud internacional
- VIII Determinadas observaciones con respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 31/05/2002

Fecha de terminación de este informe 23 04 2003

Nombre y dirección postal de la repartición a quien fue encomendado el examen preliminar internacional

Oficina Europea de Patentes - Munich - Alemania

43
43
410

Informe de Examen Preliminar Internacional

Número de Acta internacional PCT/IB01/02605

I Base del informe

- 3 Con respecto a las partes componentes de la solicitud internacional (hojas de reemplazo, que fueron presentadas ante la oficina de presentación debido a una petición de acuerdo con el artículo 14, valen en el marco de este informe como "presentadas originalmente" y no están adjuntas debido a que no contienen modificaciones (Reglas 70 16 y 70 17))

Descripción, hojas

1-31 versión original

Reivindicaciones, No

1-39 tal como fueron recibidas el 29/03/2003 con carta del 27/03/2003

- 4 Con respecto al idioma, todos los elementos indicados más arriba estaban disponibles o fueron provistos a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que esté indicado bajo este ítem

Estos elementos estaban disponibles o fueron provistos a esta Autoridad en el siguiente idioma , se trata de El idioma de la traducción provista a los fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23 1(b))

57
44
411

El idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48 3(b))

El idioma de la traducción provista a los fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55 2 y/o 55 3)

- 5 Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo sobre la base de los listados de secuencias

Contenido en forma escrita en la solicitud internacional

Presentado junto con la solicitud internacional en una forma descifrable por computadora

Provista subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita

Provista subsecuentemente a esta Autoridad en una forma descifrable por computadora

La declaración de que el listado de secuencias provisto subsecuentemente no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional tal como fuera presentada

La declaración de que ha sido provista la información grabada en forma descifrable por computadora es idéntica al listado de secuencias escrito

- 6 Las correcciones han dado como resultado la cancelación de

55
45-
472

la descripción, páginas
las reivindicación, Nrs
los dibujos, hoja

- 7 Este informe fue emitido sin tomar en cuenta (algunas) modificaciones, porque han sido consideradas como que van más allá de la divulgación tal cual fue presentada (Regla 70 2(c)

(Sobre hojas de reemplazo que contenga este tipo de modificaciones debe hacerse referencia al Punto 1, deben ser adjuntadas a este informe)
ver hoja separada

- 8 Eventuales observaciones adicionales

III No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, la altura inventiva y la aplicabilidad industrial

- 1 Las preguntas con respecto a si la invención reivindicada aparenta ser nueva, tener altura inventiva (ser no-obvia) o de ser aplicable industrialmente no han sido examinadas en relación con la solicitud internacional en su totalidad

X las reivindicaciones No 36-39 (IA)

porque

X la mencionada solicitud internacional o las mencionadas reivindicaciones No 36-39 (IA) se relacionan

,

con el siguiente objeto que no requiere un examen preliminar internacional (especificar) ver hoja separada la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar elementos particulares abajo) o dichos reivindicaciones No son tan poco claras que no se pudo formar una opinión que tuviera sentido (especificar)

las reivindicaciones o dichas reivindicaciones No están tan inadecuadamente avaladas por la descripción que no se pudo formar una opinión que tuviera sentido

no se ha realizado la búsqueda internacional para dichas reivindicaciones No

2 No se puede realizar un examen preliminar internacional que tenga sentido debido a que la lista de secuencias de nucleótidos o amino ácidos no está de acuerdo con el standart previsto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas
el formulario escrito no ha sido presentado no no está de acuerdo con el estándar
el formulario leíble por computadora no ha sido presentado o no está de acuerdo con el estándar

V Declaración razonada bajo Artículo 35(2) con respecto a novedad, altura inventiva y aplicación industrial, citas y explicaciones que avalen dicha declaración

1 Declaración

Novedad (N)

Si Reivindicaciones 1-39

47
414

	No	Reivindicaciones
Altura inventiva (IS)	Si	Reivindicaciones 1-39
	No	Reivindicaciones
Aplicación Industrial (IA)	Si	Reivindicaciones 1-35
	No	Reivindicaciones 36-39
1 Citas y aclaraciones		
ver hoja separada		

Informe relativo al Examen Preliminar Internacional (hoja adjunta)

Solicitud internacional PCT/EI01/02605

I Modificaciones

Las modificaciones presentadas junto con el escrito del 27 03 2003 no aportan elementos u objetos que impliquen una extensión de la solicitud original

III Sin opinión formada respecto de la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial

Esta autoridad considera que el objeto de las reivindicaciones 36 a 39 está amparado por las disposiciones de la norma 67 1 (iv) PCT Por consiguiente, no emitirá opinión alguna respecto de la aplicación industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (i) PCT)

V Manifestación de argumentos conforme al Artículo 35(2) respecto de la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial

Objeto de la presente solicitud

Proveer un método para mejorar la estallidad de estrógenos que comprende formar un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina La solicitud también reivindica un complejo que comprende un estrógeno y una ciclodextrina, una

59
48
416

formulación que comprende dicho complejo, un método para producir dicha formulación y el uso de la composición para preparar medicamentos

Documentos citados del estado de la técnica (Norma 64(1) PCT)

- D1 EP-A-0 349 091
- D2 US-A-4 727 064
- D3 EP-A-0 579 435
- D4 WO 00 21570 A
- D5 FRIDRIKSDOTTIR ET AL (1996) PHARMAZIE 51, 39-42
- D6 LOFTSSON ET AL (1994) INT J PHARM 110, 169-177
- D7 US-A-5 798 338

Novedad (Art 33(2)PCT)

D1 divulga una composición farmacéutica para administración nasal que comprende estradiol y/o progesterona y dimetil- β -ciclodextrina (ver reivindicaciones) También se pueden agregar conservantes a la composición (pág 4, l 31)

D2 mejora la solubilidad de las drogas al mezclarlas con ciclodextrinas (ver reivindicaciones) D2 apunta a modificar ciclodextrinas a fin de mejorar sus propiedades farmacéuticas (véase col 1, l 26-36) Las drogas a ser usadas en el invento de D2 son, por ejemplo, las hormonas

60
58
417

sexuales tales como el estradiol, la progesterona y la testosterona (véase ejemplo 4, tablas 2 y 3) Las composiciones se preparan disolviendo dichas drogas en una solución 50%(p/p) de ciclodextrina Las tabletas se comprimen directamente a partir del producto liofilizado de dichas soluciones (ver ejemplos 5 y 6)

En su escrito de evacuación el solicitante sostiene que la novedad de la presente reivindicación 1 debe ser reconocida en base a la característica de "en una preparación granulada", y se refiere a la descripción de dicha característica en la memoria descriptiva (p 5, l 4-10)

Según esta definición, una preparación granular es cualquier preparación en polvo, en donde el tamaño de partícula de dicho polvo se incrementa con el procesamiento

Se considera que las tabletas descritas en los ejemplos 5 y 6 no constituyen un polvo

Se acepta la novedad del objeto del invento

D3 se refiere a un método para aumentar la formación de complejo entre una droga y una ciclodextrina, método que comprende el agregado adicional de un polímero (ver reivindicaciones) Los polímeros, las ciclodextrinas y las drogas a ser usados/das en el invento de D3 se indican en las páginas 5 y 6 de la memoria descriptiva

D3 ilustra su invento con composiciones que comprenden diversas drogas, hidroxipropil- β -ciclodextrina y los polímeros CMC y PVP (véase tablas y ejemplos) D3 no divulga formulaciones sólidas que contienen estrógenos

D4 se refiere a composiciones que contienen al menos un gestágeno tal como el etinilestradiol (pág 8, l 22-27), y una ciclodextrina tal como la β -ciclodextrina (véase las reivindicaciones) La atención del solicitante está dirigida a la página 10 de la memoria descriptiva de D4 (véase Vorteile (ventajas)) En esta sección se afirma que ciertas sustancias suplementarias usualmente presentes en las preparaciones farmacéuticas reducen la estabilidad de los gestágenos Para resolver el problema de inestabilidad, los inventores de D4 decidieron mezclar el gestágeno con una ciclodextrina El método para producir la formulación comprende la granulación y formación subsiguiente de tabletas, prefiriéndose omitir el paso de granulación y comprimir directamente en forma de tabletas

La composición ejemplificada en D4 no contiene PVP, y se ensayó la estabilidad del gestágeno (21S)-21-hidroxi-21-metil-14,17-etano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-diona La formación del complejo entre dicho gestágeno y la β -ciclodextrina incrementó notablemente la estabilidad de dicho gestágeno (véase el ejemplo)

D5 divulga complejos que comprenden estradiol, una ciclodextrina y PVP o CMC, y tienen una velocidad de disolución mejorada (véase el resumen) Las composiciones se preparan disolviendo estradiol en una solución acuosa al 50% de HPβCD que contiene 0,25% de CMC Luego se liofiliza la composición y se comprime en forma de tabletas (véase 3 3 y 3 4) La concentración óptima de PVP es 0,05% y de CMC 0,1% (p/v ~ 0,1% y 0,2% p/p en seco, respectivamente) La concentración de estradiol es de 100 µg/86 mg (~ 0,12% p/p) Los complejos 1 y 2 no están disponibles como granulados

D6 apunta a mejorar la solubilidad de las drogas complejadas con ciclodextrinas mediante el agregado de un polímero tal como la PVP

D6 no contiene información relevante alguna respecto del objeto reivindicado en los presentes actuados

La presente solicitud es considerada un desarrollo posterior de D7 (véase toda la solicitud) Los solicitantes manifiestan haber descubierto que la estabilidad del estrógeno en un complejo con ciclodextrina decrece al incrementar las cantidades de PVP

El objeto reivindicado en el presente invento exhibe propiedades que, solas o en combinación con las reivindicaciones a las que se refieren, no parecen haber sido descritas en el arte previo. Por consiguiente, se considera que el objeto de dichas reivindicaciones es novedoso (Art 33(2) PCT)

Actividad inventiva (Art 33(3) PCT)

D7 es considerado el arte previo más cercano

El problema que pretende resolver la presente solicitud puede ser descrito como la necesidad de mejorar aún más la estabilidad del estrógeno en complejos de estrógeno/ciclodextrina

La solución que brinda el solicitante de "restringir o minimizar la cantidad de excipientes que tienen potenciales de oxidación superiores o similares al de la PVP" (véase pág 13, l 3-15) no parece haber sido sugerida en el arte previo

En resumen se reconoce la actividad inventiva del objeto de la presente solicitud de patente

Aplicación industrial (Art 33(4) PCT)

64
54
421

El objeto de las reivindicaciones 1-35 cumple con el requisito de aplicación industrial

Para la evaluación de la aplicación industrial en las reivindicaciones 36 a 39 no existe un criterio único entre los estados contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, la Oficina Europea de Patentes no reconoce aplicación industrial para el objeto de reivindicaciones dirigidas al uso de un compuesto en tratamientos médicos, pero permite, sin embargo, la concesión de reivindicaciones dirigidas al primer uso de un compuesto conocido en un tratamiento médico, y de reivindicaciones dirigidas al uso de tal compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

65
58
422

Traducción de las partes relevantes de la primera hoja
correspondiente a la Comunicación de Admisión emitida por la
Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

Fecha 12/03/2004 (3 de diciembre de 2004)

Solicitud No 10/022,845

Fecha de presentación 12/20/2001

Primer inventor de la lista Thomas Backenfeld

Agente No Plovin-5

Confirmación No 1446

La solicitud identificada más arriba ha sido examinada y es
aceptada para ser emitida como patente Se da por concluido
el procesamiento de los méritos Esta comunicación de
admisión no es la concesión de los derechos de patente Esta
solicitud puede ser retirada de la emisión por iniciativa de
la oficina o por pedido del solicitante (véase 37 CFR
1.313 y MPEP 1308)

66
58423

Pliego reivindicatorio final de la solicitud US 10/022,845
que reemplaza todas las versiones anteriores y que cuenta
con la aceptación de la USPTO. Dicha aceptación ha sido
comunicada al cliente por medio de la Comunicación de
Admisión del 3 de diciembre de 2004

Listado de reivindicaciones

1 - 24 (Canceladas)

25 - (Modificada) Una composición que comprende

1) una preparación granulada que comprende un complejo
entre un estrógeno y una ciclodextrina, y

11) opcionalmente, uno o más excipientes,

composición que tiene una estabilidad tal que dicho
estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 90% p/p
con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después
de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad
relativa (RH), y

la composición se encuentra esencialmente libre de polivi-
nilpirrolidona

26 - 27 (Canceladas)

28 (Original) La composición de acuerdo con la reivindica-

67
57
424

ción 25, en donde el estrógeno está en una cantidad de desde aproximadamente 0.002% p/p hasta 2% p/p

29 (Original) La composición de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el estrógeno está en una cantidad de desde aproximadamente 0.004% p/p hasta 0.2% p/p

30 (Original) La composición de acuerdo con la reivindicación 25, donde el estrógeno es etinilestradiol y la ciclodextrina es β -ciclodextrina, el etinilestradiol está en una cantidad respecto del complejo de etinil-estradiol- β -ciclodextrina de entre aproximadamente 5% p/p y 20% p/p

31 (Original) La composición de acuerdo con la reivindicación 25, donde el estrógeno es etinilestradiol y la ciclodextrina es β -ciclodextrina, el etinilestradiol está en una cantidad respecto del complejo de etinil-estradiol- β -ciclodextrina de entre aproximadamente 8% p/p y 15% p/p

32 - 36 (Canceladas)

37 (Modificada) Un método para mejorar la estabilidad de un estrógeno en una composición farmacéutica que comprende un estrógeno y uno o más excipientes en una preparación granulada, método que comprende los pasos de

- i) formar un complejo entre dicho estrógeno y una ciclodextrina, y
 - iii) granular el complejo para obtener una preparación granulada,
- con la condición de que la composición se prepare de manera tal de que se encuentre esencialmente libre de polivinilpirrolidona

38 - 41 (Canceladas)

42 (Modificada) Un proceso para manufacturar una preparación granulada que contiene un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, que comprende los pasos de

- i) cargar el complejo, opcionalmente uno o más agentes terapéuticamente activos diferentes, y uno o más excipientes en un granulador,
- ii) aplicar un líquido de granulación en el complejo cargado y uno o más excipientes, y
- iii) granular y secar de modo de obtener gránulos que tienen una humedad relativa que no excede el 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

43 (Original) El proceso de acuerdo con la reivindicación 42, en donde el complejo y el o los agentes activos opcionales se proveen como agentes individuales sin mezclarse

previamente con los excipientes

44 (Original) El proceso de acuerdo con la reivindicación 42, en donde la humedad relativa de la preparación granulada no excede el 55%, determinada a una temperatura comprendida entre 20°C y 40°C

45 (Original) El proceso de acuerdo con la reivindicación 42, en donde la humedad relativa de la preparación granulada no excede el 45%, determinada a una temperatura comprendida entre 20°C y 40°C

46 (Original) El proceso de acuerdo con la reivindicación 42, en donde la humedad relativa de la preparación granulada no excede el 40%, determinada a una temperatura comprendida entre 20°C y 40°C

47 (Cancelada)

48 (Previamente presentada) La composición de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la composición comprende uno o más excipientes que se eligen del grupo formado por el almidón, la celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la maltodextrina

20
85427

49 (Previamente presentada) La composición de acuerdo con la reivindicación 25, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol, estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezcla de los mismos

50 (Previamente presentada) La composición de acuerdo con la reivindicación 49, donde el estrógeno es etinil estradiol

51 (Previamente presentada) La composición de acuerdo con la reivindicación 25, donde la ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y derivados alquilados o acilados de las mismas

52 (Previamente presentada) La composición de acuerdo con la reivindicación 25, donde la ciclodextrina es β -ciclodextrina o un derivado alquilado o acilado de la misma

53 (Previamente presentada) La composición de acuerdo con la reivindicación 25, donde el estrógeno se encuentra en una cantidad respecto de la ciclodextrina tal que la relación molar entre el estrógeno y la ciclodextrina es de entre aproximadamente 2:1 y 1:10

54 (Modificada) La composición de acuerdo con la reivindicación 25 que, además, comprende uno o más agentes activos desde el punto de vista terapéutico

55 (Modificada) La composición de acuerdo con la reivindicación 54, donde el o los agentes activos desde el punto de vista terapéutico son progestágenos

56 (Modificada) La composición de acuerdo con la reivindicación 55, donde el progestágeno se selecciona del grupo que consiste en drospirenona, levonorgestrel, norgestrel, gestodeno, dienogest, acetato de ciproterona, noretisterona, acetato de noretisterona, desorgestrel y 3-ceto-desorgestrel

57 (Previamente presentada) La composición de acuerdo con la reivindicación 56, donde el progestágeno es la drospirenona

58 (Previamente presentada) La composición de acuerdo con la reivindicación 57, donde la drospirenona está en forma micronizada

59 (Previamente presentada) La composición de acuerdo con

la reivindicación 58, donde la drospirenona se encuentra en una cantidad de entre aproximadamente 0,4% y 20% p/p

60 (Previamente presentada) La composición de acuerdo con la reivindicación 25, donde el complejo está micronizado

61 (Previamente presentada) La composición de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende, además, un antioxidante

62 (Previamente presentada) La composición de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la preparación granulada tiene un tamaño medio de partícula de al menos aproximadamente 100 μm

63 (Previamente presentada) El método de acuerdo con la reivindicación 37, con la condición de que el o los excipientes se seleccionan del grupo formado por el almidón, la celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la maltodextrina

64 (Previamente presentada) El proceso de acuerdo con la reivindicación 42, con la condición de que si la preparación granulada comprende polivinilpirrolidona, ésta se encuentra presente en una cantidad de a lo sumo 2% p/p

65 (Previamente presentada) El método de acuerdo con la reivindicación 42, con la condición de que el o los excipientes se seleccionan del grupo formado por el almidón, la celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la maltodextrina

66 (Previamente presentada) El proceso de acuerdo con la reivindicación 42, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezcla de los mismos

67 (Previamement presentada) El proceso de acuerdo con la reivindicación 66, donde el estrógeno es etinilestradiol

68 (Nueva) El proceso de acuerdo con la reivindicación 42, donde la granulación es en lecho fluidizado

74
431

International Preliminary Examining Authority
European Patent Office
D-80298 München
Germany



BY TELEFAX AND CONFIRMATION BY MAIL

Vogues

Plougmann & Vingtoft

Intellectual property consulting

2.7 MRS 2003
Copenhagen, 27 March 2003

International Patent Application No. PCT/IB01/02605 ✓
Schering Aktiengesellschaft
Novel estrogen-cyclodextrin compositions
Our ref: 24429 PC 01

Dear Sirs,

✓

Referring to the Written Opinion dated 3 January 2003, we hereby submit a complete new set of claims and our argumentation in response to the Examiner's objections.

Claim amendments

All claims have been deleted and replaced by a new set of claims with 8 independent claims 1, 22, 28, 29, 32, 34, 36 and 38

Copenhagen
Plougmann & Vingtoft
Sandtorsgade 9
Post Office Box 131
DK-2100 Copenhagen Ø
CVR. No. 18 49 97 03
Telephone +45 33 63 99 00
Telex +45 33 63 99 00
e-mail p@pva.dk
www.pva.dk

Aarhus
Plougmann & Vingtoft
Aarslevvej 23
Post Office Box 40
DK-8100 Aarhus C
Telephone +45 82 82 10 00
Telex +45 26 63 99 00
e-mail p@pva.dk
www.pva.dk

New claim	Basis for claims
Claim 1	Derives from former claim 18. Further amended with the feature "granule preparation" (Basis is found in the application text page 6, lines 15 to 16) and with the limitation of the content of polyvinylpyrrolidone (see page 7, lines 1 and 2)
Claim 2	Equivalent to former claim 3.
Claim 3	Equivalent to former claim 4
Claim 4	Equivalent to former claim 5
Claim 5	Equivalent to former claim 6.
Claim 6	Equivalent to former claim 7
Claim 7	Equivalent to former claim 20
Claim 8	Equivalent to former claim 21
Claim 9	Equivalent to former claim 22.
Claim 10	Equivalent to former claim 17
Claim 11	Equivalent to former claim 9.
Claim 12	Equivalent to former claim 10.

A listing of features, represented in Copenhagen, Aarhus, Aalborg, Odense, Sønderborg, Billund, Esbjerg, Lørd, Ålborg, Sønder, Roskilde, Hørsholm, Lyngby, Århus

New claim	Basis for claims
Claim 13	Equivalent to former claim 11
Claim 14	Equivalent to former claim 12
Claim 15	Equivalent to former claim 13.
Claim 16	Equivalent to former claim 23
Claim 17	Equivalent to former claim 2.
Claim 18	Equivalent to former claim 8.
Claim 19	Basis is found in the application text, page 11, lines 27 to 32
Claim 20	Equivalent to former claim 15
Claim 21	Equivalent to former claim 16.
Claim 22	Derives from former claim 28 Further amended with the elements of former claim 27 Basis for incorporating the limitation of the content of PVP is found in the application text, page 14, line 2
Claim 23	Equivalent to former claim 30.
Claim 24	Basis is found in the application text, page 13, lines 16 and 17 in combination with page 7, line 34 to page 8, line 4.
Claim 25	Basis is found in the application text, page 13, lines 16 and 17 in combination with page 8, line 4
Claim 26	Basis is found in the application text, page 13, lines 16 and 17 in combination with page 7, lines 1 to 4
Claim 27	Basis is found in the application text, page 11, lines 27 to 32
Claim 28	Basis is found in the application text page 14, lines 38 and 39
Claim 29	Derives from previous claim 26, further amended with the feature of limiting the content of PVP (former claim 27)
Claim 30	Derives from former claim 27
Claim 31	Basis is found in the application text, page 11, lines 27 to 32.
Claim 32	Page 15, lines 5-7
Claim 33	Page 15, lines 5-7
Claim 34	Page 15, lines 5-10.
Claim 35	Page 15, lines 5-10
Claim 36	Page 15, lines 5-7 and lines 23-30.
Claim 37	Page 15, lines 5-7 and lines 23-30
Claim 38	Page 15, lines 5-10 and lines 23 30
Claim 39	Page 15, lines 5-10 and lines 23-30

Paragraph 8 Vinyash

Novelty

The Examiner has cited D1, D2, D3, D4, D5 and D7 as being prejudicial to the novelty of claims 1-7, 18-22, 24-26 and 28-30 of WO 02/49675

76
433

We respectfully submit that new claims 1, 22, 28, 29, 32, 34, 36 and 38 are novel over the cited documents.

The Examiner considers D2 as prejudicial to the novelty of claims 18-21 of WO 02/49675. D2 relates to compositions with improved stability of an estrogen in that the estrogen is complexed with a cyclodextrin. D2 does not define a composition comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin in a granulated form or processed under granulation conditions. Therefore, we submit that new claim 1 that derives from previous claim 18 is novel over D2, since new claim 1 relates to a composition comprising the complex in question in granulated form. The term "granulate preparation" is defined in the application text, page 5, lines 4 to 10. As can be derived therefrom, a granulate preparation relates to a preparation obtained by processing a powder with a liquid, optionally a liquid comprising a binder such as starch, so as to achieve granules, pellets or compressed powder of a mean particle size of at least about 100 µm.

Plagmann & Vingstedt

2 3

The Examiner is of the opinion that D3 is prejudicial to the novelty of claims 18-21 of WO 02/49675. D3 relates to complexes between an estrogen and a cyclodextrin that is further associated with a polymer, such as PVP. D3 does not define a composition comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin in a granulated form or processed under granulation conditions. Thus, new claim 1 that derives from previous claim 18 is novel over D3, since new claim 1 relates to a composition comprising the complex in question in granulated form.

The Examiner cites document, D4, as being prejudicial to the novelty of claims 18-21, 24 and 25 of WO 02/49675. However, we respectfully submit that D4 does not disclose a composition comprising a complex between an estrogen such as ethinyl estradiol and a cyclodextrin, but does disclose a composition comprising a complex between a gestagen and a cyclodextrin. Thus, we disagree in the Examiner's contention that D4 discloses cyclodextrin complexes between ethinyl estradiol and a cyclodextrin. Therefore, we submit that D4 is not prejudicial to the novelty of present claim 1, derived from former claim 18.

The Examiner cites document, D5, as being prejudicial to the novelty of claims 18-21, 24 and 25 of WO 02/49675. D5 relates to sublingual tablets comprising a complex between a cyclodextrin and estradiol, wherein the complex is formed during addition of water-soluble polymers such as PVP to the reaction medium. D5 does not define a composition comprising a complex between an estrogen and a

cyclodextrin in a granulated form or processed under granulation conditions.
Therefore, present claim 1 is novel over D5

The Examiner considers that D7 is prejudicial to the novelty of claims 1-7, 18-22, 24-26 and 28-30 of WO 02/49675. D7 relates to complexes between ethinyl estradiol and β -cyclodextrins provided in a composition. D7 discloses one embodiment of such a complex in a granulated preparation (Example 3). This embodiment was manufactured using a granulation liquid including PVP 25000, thus resulting in a composition comprising about 4.9 % w/w of PVP. As can be derived from Example 1 of the present patent application, a composition comprising a complex between ethinyl estradiol and β -cyclodextrin in a granulated preparation manufactured according to Example 3 of D7 has a poor stability. Only 76% of the initial content of ethinyl estradiol are present in the composition after storage at 40°C for 12 months (See data for tablet A in table 1.3). Thus, an estrogen-containing composition comprising a granulate preparation of a complex between an estrogen and a cyclodextrin leads to poor stability of the estrogen, when PVP is included in the granulate preparation in a concentration of about 5% w/w.

The present Applicant is of the opinion that D7 fails to define a composition of a granulated preparation, wherein the content of PVP is limited so as to comply with at most 2% by weight. Therefore, the present Applicant wishes to put forth that new claim 1 is novel over D7.

Furthermore, D7 fails to disclose a process for manufacturing of a composition comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin, wherein the complex in question is processed under granulation conditions so as to obtain granules having a relative humidity not exceeding 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C. D7 also fails to disclose a process wherein the use of polyvinylpyrrolidone is limited so as the content of polyvinylpyrrolidone in the final composition is limited. Therefore, the present Applicant firmly believes that new independent claim 22, which derives from previous claim 28 is novel over D7.

D7 also fails to disclose a method for improving the stability of an estrogen in a composition comprising limiting the content of polyvinylpyrrolidone in a granulate preparation of said complex. Thus, new claim 29, which derives from previous claim 26 is novel over D7.

Finally, new claims 32, 34, 36 and 38 are novel over D7 in that these claims comprise the same novel elements as cited in claim 1

Inventive Step

It is the contention of the Examiner that the present invention lacks an inventive step over D7 in view of D4 in that D4 also suggests minimising the content of PVP

We respectfully disagree in the Examiner's contention in that neither D7 nor D4 teaches towards minimising the content of polyvinylpyrrolidone in the granulation process of a complex between an estrogen and a cyclodextrin

First of all, the present Applicant wishes to remark that D4 does not teach minimising the content of polyvinylpyrrolidone in compositions comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin. D4 teaches that compositions comprising a gestagen in free form, and thus not in a form of a cyclodextrin complex, is unstable in the presence of PVP.

We wish to direct the Examiner towards page 10, lines 12-30 of D4. As can be derived therefrom, compositions are unstable with respect to the content of gestagen when the composition includes PVP and a gestagen in free form (the gestagen is not in a complex with cyclodextrin). D4 further teaches that upon complexing the gestagen with a cyclodextrin, the stability of the gestagen improves, even in the presence of PVP. Thus, we contend that D4 does not teach minimising the content of PVP in compositions comprising a gestagen in complexed form. Actually, D4 teaches that PVP can be included in gestagen-containing compositions without affecting the stability as long as the compositions comprise the gestagen in the form of a cyclodextrin complex.

Moreover, we are of the opinion that D4 teaches away from providing a cyclodextrin complex in granulated form. As can be derived from the text of D4, page 15, lines 6 to 11, the processing of cyclodextrin complexes under granulation conditions implies the risk of exchanging the steroid molecule of the cyclodextrin complex by another guest molecule, such as excipient molecules used in the granulation process. Thus, we contend that the teachings of D4 do not motivate the skilled person to make a granulated preparation of a cyclodextrin complex.

D7 teaches granulate preparations of cyclodextrin complexes, which are made under granulation conditions implying the use of PVP (see Example 3 of D7). Thus, D7 teaches the use of PVP in granulated preparations of cyclodextrins.

Therefore, we contend that the combined teachings of D4 and D7 do not direct the skilled person to provide highly stable compositions comprising a complex between cyclodextrin and an estrogen in granulated form by minimizing the content of PVP

Moreover, the present Applicant wishes to put forth that when the skilled person is considering granulation of a complex between an estrogen, such as ethinyl estradiol, and a cyclodextrin, the skilled person most likely selects PVP as the binding agent. A complex between an estrogen, such as ethinyl estradiol, and a cyclodextrin is highly sensitive to water resulting in separation of free estrogen from the cyclodextrin complex upon exposing it to water (see Example 6 of the present application). However, upon selecting PVP as the binding agent in a granulation process, the skilled person will expect that the sensitivity to water is less affected, since PVP has lower hygroscopic properties than other binders, such as starch. It is evident, that binders have the ability to bind water for which reason the final granulate comprises water or tends to absorb water from the surroundings, thus leading to poor stability of the estrogen.

However, contrary to the expectations, PVP imposes stability problems of the estrogen. The present Applicant has solved the stability problem with granulated preparations of cyclodextrin complexes, at least in part, by selecting appropriate granulation conditions, such as selecting the appropriate humidity during the granulation process and/or alternative binders for the preparation of a granulated complex.

We are of the opinion that the teachings of the cited documents do not render the skilled person capable of producing or suggesting granulated estrogen-cyclodextrin-complex preparations comprising PVP in a concentration of the most 2 %, or to select the appropriate granulation conditions. Surprisingly, it has been found that binders, such as starch, with higher hygroscopic and water-swelling properties than PVP results in more stable compositions. Thus, we request that the Examiner acknowledges new claims 1, 22, 28, 29, 32, 34, 36 and 38 as being inventive over the cited documents.

In case the Examiner does not agree that the new claims are properly based on the documents originally filed, and that the invention defined in the new claims is novel and involves an inventive step, a telephone interview with the Examiner pursuant to Rule 66.5 PCT is requested prior to the issuance of a preliminary examination report.

80
437

We warrant that the amendments do not go beyond the scope of the application as originally filed

It should be noted that the Applicant reserves the right to re-introduce subject matter not covered by the amended set of claims later in the national phase of the prosecution

Yours sincerely,

Plougmann & Vingtoft a/s


Jesper Thorsen

End
New claim set

International Patent Application No. PCT/IB01/02805
Schering AG

- 1 A composition comprising
- 5 I) a complex between an estrogen and a cyclodextrin in a granulate preparation, wherein when said granulate preparation comprises polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w; and optionally
- II) one or more excipient(s),
- 10 the composition has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)
- 2 The composition according to claim 1, wherein the estrogen is selected from the group
- 15 consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, and estrone sulfate or mixtures thereof
3. The composition according to claim 1 or 2, wherein the estrogen is selected from the group consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol
- 20 benzoate, estrone, and estrone sulfate or mixtures thereof
4. The composition according to any one of the preceding claims, wherein the estrogen is ethinyl estradiol.
- 25 5. The composition according to any one of the preceding claims, wherein the cyclodextrin is selected from the group consisting of α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin and derivatives thereof
6. The composition according to any one of the preceding claims, wherein the cyclodextrin
- 30 is β -cyclodextrin or derivatives thereof
- 7 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the estrogen is in an amount correspondent to a therapeutically equivalent amount of ethinyl estradiol of from about 0.002 % w/w to 2 % w/w
- 35 8. The composition according to claim 1 or 2, wherein the estrogen is in an amount from about 0.002 % w/w to 2% w/w, preferably from about 0.004% w/w to 0.2% w/w more preferably from about 0.008 % w/w to 0.1% w/w, most preferably from about 0.02% w/w to 0.05% w/w

AMENDED SHEET

- 9 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the estrogen is ethinyl estradiol and the cyclodextrin is β -cyclodextrin, the ethinyl estradiol is in an amount relative to the ethinyl-estradiol- β -cyclodextrin complex of from about 5 % w/w to 20 %
5 w/w, preferably from about 8% w/w to 15% w/w, most preferably from about 9 % w/w to 13% w/w
- 10 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the estrogen is in an amount relative to the cyclodextrin such that a molar ratio between the estrogen and
10 the cyclodextrin is from about 2 : 1 to 1 : 10, preferably from about 1 : 1 to 1 : 5, most preferably from about 1 : 1 to 1 : 3, such as 1 : 1 and 1 : 2
- 11 The composition according to any one of the preceding claims further comprising one or more therapeutically active agent(s).
- 15 12 The composition according to claim 11, wherein the one or more therapeutically active agent(s) is a progestogen.
- 13 The composition according to claim 12, wherein the progestogen is selected from the
20 group consisting of drospirenone, levonorgestrel, norgestrel, gestodene, dienogest, cyproterone acetate, norethisterone, norethisterone acetate, desogestrel, 3-keto-desogestrel, preferably drospirenone
- 14 The composition according to claim 13, wherein the progestogen is drospirenone
25
- 15 The composition according to claim 14, wherein the drospirenone is micronised
16. The composition according to claim 14 or 15, wherein drospirenone is in an amount from about 0.4 % to 20% w/w, preferably from about 0.8% w/w to 10% w/w, more
30 preferably from about 1.5 % w/w to 5% w/w
- 17 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the granulate preparation has a relative humidity of at most 55%, preferably of at most 45%, most preferably of at most 40%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C.
35
- 18 The composition according to any one of the preceding claims comprising at most 1% w/w, preferably at most 0.5% w/w, more preferably at most 0.2% w/w of polyvinylpyrrolidone

AMENDED SHEET

- 19 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the one or more excipient(s) is selected from the group consisting of starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and maltodextrin,
- 5 20. The composition according to any one of the preceding claims, wherein the complex is micronized.
- 21 The composition according to any one of the preceding claims further comprising an antioxidant
- 10 22. A process for manufacturing of a composition comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin comprising the steps of:
- i) obtaining a complex between an estrogen and a cyclodextrin,
- ii) loading the complex and one or more excipients into a granulator,
- 15 iii) applying a liquid onto the loaded complex and the one or more excipients under granulation conditions so as to obtain granules having a relative humidity not exceeding 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C, wherein when the one or more excipients is polyvinylpyrrolidone it is present in the composition in a concentration of at most 2% w/w
- 20 23 The process according to claim 22, wherein the relative humidity of the granulate preparation does not exceed 55%, preferably does not exceed 45%, most preferably does not exceed 40%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C
- 24 The process according to claim 22 or 23, wherein the estrogen is selected from the group consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, and estrone sulfate or mixtures thereof
- 25 The process according to any one of claims 22 to 24, wherein the estrogen is ethinyl estradiol.
- 30 26 The process according to any one of the claims 22 to 25 comprising at most 1% w/w, preferably at most 0.5% w/w, more preferably at most 0.2% w/w of polyvinylpyrrolidone.
- 27 The process according to any one of claims 22 to 26, wherein the one or more excipients is selected from the group consisting of starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and maltodextrin
- 28 A composition obtainable from the process as defined in any one of claims 22 to 27

AMENDED SHEET

29. A method for improving the stability of an estrogen in a composition comprising the steps of:
- 1) forming a complex between said estrogen and a cyclodextrin, and
 - 5 11) mixing under granulation conditions said complex with one or more excipients such that the relative humidity of the final granulate does not exceed 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C,
- wherein when the one or more excipients is polyvinylpyrrolidone it is present in the composition in a concentration of at most 2% w/w
- 10 30 The method according to any one of claims 28 to 32, wherein the one or more excipients is polyvinylpyrrolidone in an amount of at most 1% w/w, preferably of at most 0.5% w/w, more preferably of at most 0.2% w/w
- 15 31 The method according to any one of claims 28 to 33, wherein one excipient is selected from the group consisting of starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and maltodextrin.
- 20 32 Use of a complex between an estrogen and a cyclodextrin for female contraception, said complex is in the form of a composition comprising a granulated preparation of said complex, wherein when said composition comprises polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w,
- the composition has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)
- 25 33 The use according to claim 32, wherein said composition is further defined as in any one of claims 2 to 21 or as defined as in claim 28
- 30 34. Use of a complex between an estrogen and a cyclodextrin for the preparation of a medicament for female hormone replacement therapy, said medicament comprises a composition comprising said complex in a granulate preparation, wherein when said granulate preparation comprises polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w,
- 35 the medicament has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH).

AMENDED SHEET

35 The use according to claim 34, wherein said composition is further defined as in any one of claims 2 to 21 or as defined as in claim 28

36. A method for inhibiting ovulation in a female comprising administering a combination
5 of i) a complex between an estrogen and a cyclodextrin and ii) drospirenone, said complex is in the form of a composition comprising a granulated preparation of said complex, wherein when said composition comprises polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w,
the composition has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in
10 relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)

37 The method according to claim 36, wherein said composition is further defined as in any one of claims 2 to 21 or as defined as in claim 28.

15

38 A method for hormone replacement therapy in a female comprising administering a combination of i) a complex between an estrogen and a cyclodextrin and ii) drospirenone to a female, said complex is in the form of a composition comprising a granulated preparation of said complex, wherein when said composition comprises
20 polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w, the composition has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)

25 39 The method according to claim 38, wherein said composition is further defined as in any one of claims 2 to 21 or as defined as in claim 28.

86
443

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

Plougmann & Vingtoft

25 APR 2003

PCT
JJB/LCH

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

To:

PLUGMANN & VINGTOFT A/S
Bundstrogade 8
P.O. Box 661
DK-2100 Copenhagen O
DANEMARK

Date of mailing
(day/month/year) 23.04.2003

Applicant's or agent's file reference
24429 PG 01

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB01/02808

International filing date (day/month/year)
20/12/2001

Priority date (day/month/year)
20/12/2000

Applicant
SCHIERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report 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 32(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/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 examination report. 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.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(2), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA

 European Patent Office
D-69226 Munich
Tel. +49 89 2330 0 Telex 823300 optu d
Fax: +49 89 2330 4455

Authorized officer

Davis, B

Tel. +49 89 2330-2101



87
444

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Prepared at Vienna

25 APR 2003

Applicant's or agent's file reference 24428 PC 01		FOR FURTHER ACTION		See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/ISA410)
International application No. PCT/BO1/02805		International filing date (day/month/year) 20/12/2001		Priority date (day/month/year) 20/12/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K47748				
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, et al.				
1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets explaining modifications made before this Authority (see Rule 70.10 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 5 sheets.				
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Scope of the report - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 31/05/2002		Date of completion of this report 22.04.2003		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-69226 Munich Tel. +49 89 2369 0 Fax +49 89 2369 4465		Authorized officer Vogl, T  Telephone No. +49 89 2369 3477		

Form PCT/ISA410 (cover sheet) (January 1999)

28
445

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB01/02805**

I. Basis of the report

- 1** With regard to the elements of the international application (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 since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)):

Description, pages:

1-31 as originally filed

Claims, No.:

1-39 as received on 29/03/2003 with letter of 27/03/2003

- 2** With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.2(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 58.2 and/or 58.3).

- 3** With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

- 4** The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.
☐ the drawings, sheets:

- 5** ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(a))

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB01/02606

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

8. Additional observations, if necessary

II. 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. 36-39 (IA).

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 36-39 (IA) 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.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V Reasoned statement under Article 36(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims 1-39
	No:	Claims
Inventive step (IS)	Yes:	Claims 1-39
	No:	Claims
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims 1-39

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB01/02605

No. Claims 38-39

2. Claims and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB01/02805

I Amendments.

The amendments submitted with the letter of 27.03.2003 do not appear to add subject matter that extend beyond the application as originally filed.

III No opinion.

Claims 38-39 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT)

V Reasoned Statement.

Subject matter of the present application.

The provision of a method to improve the stability of estrogens comprising forming a complex between an estrogen and a cyclodextrin. The application further claims a complex comprising an estrogen and a cyclodextrin, a formulation comprising said complex, a method to produce said formulation and the use of the composition to prepare medicaments.

Cited prior art documents (Rule 64(1) PCT).

- D1 EP-A-0 349 091
- D2 US-A-4 727 084.
- D3 EP-A-0 579 435.
- D4 WO 00 21570 A.
- D5 FRIDRIKSDOTTIR ET AL (1996) PHARMAZIE 51, 39-42.
- D6 LOFTSSON ET AL (1994) INT J. PHARM 110, 169-177
- D7 US-A-5 798 338.

Novelty (Art. 33(2) PCT).

D1 discloses a pharmaceutical composition for nasal administration comprising estradiol and/or progesterone and dimethyl- β -cyclodextrin (cf. claims). Preservatives may also be added to the composition (p. 4, l 31).

D2 improved the solubility of drugs by mixing them with cyclodextrins (cf. claims) D2

focuses on modifying cyclodextrins to improve the pharmaceutical properties thereof (cf. col. 1, l. 28-38). Drugs for use in the invention of D2 are for instance sex-hormones, such as estradiol, progesterone and testosterone (cf. example 4, tables 2 and 3). The compositions were prepared by dissolving said drugs in a 50% (w/w) solution of cyclodextrin. Tablets were pressed directly from the lyophilisate of said solutions (cf. examples 5 and 6).

In the letter of reply the applicant asserts that the novelty of present claim 1 should be acknowledged on the basis of the feature "*in a granular preparation*" and refers to the description of said feature in the description (p. 5, l. 4-10).

According to this definition a granular preparation is any powder preparation wherein the particle size of said powder is increased upon processing.

The tablets described in example 5 and 6 are not considered to be a powder.

The novelty of the subject matter is acknowledged.

D3 relates to the a method for the enhancement of the complexation of a drug with a cyclodextrin, comprising the further addition of a polymer (cf. claims). The polymers, cyclodextrins and drugs for use in the invention of D3 are listed on p. 5 and 6 of the description.

D3 exemplifies its invention with compositions comprising various drugs, hydroxypropyl- β -cyclodextrin and the polymers CMC and PVP (cf. Tables and examples). Solid formulations comprising estrogens do not appear to be disclosed by D3.

D4 relates to compositions comprising at least one gestage, such as ethinylestradiol (p. 8, l. 22-27), and a cyclodextrin, such as β -cyclodextrin (cf. claims). The applicants' attention is directed towards p. 10 of the description of D4 (cf. Vortelle). It is stated in this section that certain supplements, normally present in pharmaceutical preparations, reduce the stability of the gestage. To solve the problem of instability the inventors of D4 decided to mix the gestage with a cyclodextrin. The method to produce the formulation comprises granulation and subsequently tableting, more preferably the granulation step is omitted and the tablets are directly pressed.

The composition exemplified in D4 does not contain any PVP, the stability of the gestage (21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione was tested in the stability. Complexation of said gestage with β -cyclodextrin markedly increased the stability of said gestage (cf. example).

43
450

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB01/02806

D5 discloses complexes comprising estradiol, a cyclodextrin and either PVP or CMC having an improved dissolution rate (cf abstract). Compositions were prepared by dissolving estradiol in a 50% aqueous solution of HPβCD containing 0.25% CMC. The composition was then lyophilized and pressed into tablets (cf 3.3 and 3.4). The optimal concentrations of PVP was 0.05% and of CMC 0.1% (w/v ~ 0.1% and 0.2% w/w in dry form, respectively). The concentration of estradiol was 100 µg/86 mg (~ 0.12% w/w). Complexes 1 and 2 are not available as granulates.

D6 relates to improving the solubility of drugs in complex with cyclodextrins by adding a polymer such as PVP.

D6 does not appear to contain any information relevant to the presently claimed subject matter.

The present application is seen as a further development of D7 (cf whole application). The applicants appear to have discovered that the stability of the estrogen in a complex with cyclodextrin decreases with increasing amounts of PVP.

The present claimed subject matter contains features which alone or in combination with the claims to which they refer do not appear to have been disclosed in the cited prior art. The subject matter of said claims therefore appears to be novel (Art. 33(2) PCT).

Inventive step (Art. 33(3) PCT).

D7 is considered to be the closest prior art.

The problem to be solved with the present application can be seen as further improving the stability of the estrogen in estrogen/cyclodextrin complexes.

The solution of the applicant "to restrict or minimize the amount of excipients, which have oxidizing potentials greater than or similar to PVP" (cf p. 13, l. 3-15) does not appear to have been suggested by the cited prior art.

To summarize, the inventive step of the subject matter of the present application is acknowledged.

94
451

INTERNATIONAL PRELIMINARY International application No. PCT/IB01/02805
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

Industrial applicability (Art. 33(4) PCT). ,

The subject matter of claims 1-35 meets the requirement of industrial applicability

For the assessment of the present claims 36-39 on the question whether they are 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.

95
452

PATENT COOPERATION TREATY

7 JAN 2003

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

To:
Jesper Thorsen
FLOUGMANN & VINGTOFT A/S
Sankt Ann Plads 11
P.O. Box 8007
DK-1021 Copenhagen K
DANEMARK

Date of mailing (day/month/year) 03.01.2003

Applicant's or agent's file reference
24429 PG 01

REPLY DUE within 2 month(s) and 15 days
from the above date of mailing

International application No.
PCT/BO1/02805

International filing date (day/month/year)
20/12/2001

Priority date (day/month/year)
20/12/2000

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

A61K47/48

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, et al.

1 This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

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

- I ☒ Scope of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain document cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.2. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.3 and 66.4.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal consultation with the examiner, see Rule 66.5.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is 20/04/2003.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:

European Patent Office
D-50539 Munich
Tel. +49 89 2590 0 Fax: 00359 0900 4455

Authorized officer / Examiner

Vogl, T

Formalities officer (incl. extension of time limits)

Davil, B
Telephone No. +49 89 2590 0101



Form PCT/PEP/401 (cover sheet) (January 1999)

46
453

7 JAN 2008

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/IB01/02605

I. Basis of the opinion

- 1 With regard to the elements of the international application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"):

Description, pages:

1-31 as originally filed

Claims, No.:

1-30 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.2(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3)

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listings:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

97
454

7 JAN 30 3

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/IB01/02805**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

- V Reasoned statement under Rule 68.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 Statement
- | | | |
|-------------------------------|--------|--------------------------------|
| Novelty (N) | Claims | 1-7, 16-22, 24-26 and 28-30 NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1-30 NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-30 YES |

2. Citations and explanations
see separate sheet

V Reasoned Statement.

Subject matter of the present application.

The provision of a method to improve the stability of estrogens comprising forming a complex between an estrogen and a cyclodextrin. The application further claims a complex comprising an estrogen and a cyclodextrin, a formulation comprising said complex, a method to produce said formulation and the use of the composition to prepare medicaments.

Cited prior art documents (Rule 64(1) PCT).

- D1 EP-A-0 349 091
- D2 US-A-4 727 084.
- D3 EP-A-0 579 435.
- D4 WO 00 21570 A.
- D5 FRIDRIKSDOTTIR ET AL (1996) PHARMAZIE 51, 39-42.
- D6 LOFTSSON ET AL (1994) INT J PHARM 110, 169-177
- D7 US-A-5 798 338.

Novelty (Art. 39(2) PCT).

D1 discloses a pharmaceutical composition for nasal administration comprising estradiol and/or progesterone and dimethyl- β -cyclodextrin (cf. claims). Preservatives may also be added to the composition (p. 4, l. 31).

D2 improved the solubility of drugs by mixing them with cyclodextrins (cf. claims). D2 focuses on modifying cyclodextrins to improve the pharmaceutical properties thereof (cf. col. 1, l. 28-36). Drugs for use in the invention of D2 are for instance sex-hormones, such as estradiol, progesterone and testosterone (cf. example 4, tables 2 and 3). The compositions were prepared by dissolving said drugs in a 50% (w/w) solution of cyclodextrin. After lyophilization said solutions could be pressed in tablets (cf. examples 5 and 6).

Since the stabilizing effect of cyclodextrin is considered to be inherent to cyclodextrin and the form of the composition is not restrictive on the composition itself, D2 is considered to prejudice the novelty of the subject matter of claims 18-21.

D3 relates to the a method for the enhancement of the complexation of a drug with a cyclodextrin, comprising the further addition of a polymer (cf. claims). The polymers,

cyclodextrins and drugs for use in the invention of D3 are listed on p. 5 and 6 of the description

D3 exemplifies its invention with compositions comprising various drugs, hydroxypropyl- β -cyclodextrin and the polymers CMC and PVP (cf. Tables and examples). It appears that at least the control examples without polymers and those with the polymer CMC are prejudicial to the novelty of the subject matter of claims 18-21. Solid formulations comprising estrogens do not appear to be disclosed by D3.

D4 relates to compositions comprising at least one gestage, such as ethinylestradiol (p. 8, I 22-27), and a cyclodextrin, such as β -cyclodextrin (cf. claims). The applicants' attention is directed towards p. 10 of the description of D4 (cf. Vortelle). It is stated in this section that certain supplements, normally present in pharmaceutical preparations, reduce the stability of the gestage. To solve the problem of instability the inventors of D4 decided to mix the gestage with a cyclodextrin. The method to produce the formulation comprises granulation and subsequently tableting, more preferably the granulation step is omitted and the tablets are directly pressed.

The composition exemplified in D4 does not contain any PVP, the stability of the gestage (21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione was tested in the stability. Complexation of said gestage with β -cyclodextrin markedly increased the stability of said gestage (cf. example).

D4 is considered to prejudice the novelty of the subject matter of claims 18-21, 24 and 25.

D5 discloses complexes comprising estradiol, a cyclodextrin and either PVP or CMC having an improved dissolution rate (cf. abstract). Compositions were prepared by dissolving estradiol in a 50% aqueous solution of HP β CD containing 0.25% CMC. The composition was then lyophilized and pressed into tablets (cf. 3.3 and 3.4). The optimal concentrations of PVP was 0.05% and of CMC 0.1% (w/v - 0.1% and 0.2% w/v in dry form, respectively). The concentration of estradiol was 100 μ g/88 mg (~ 0.12% w/v). Complexes 1 and 2 appear to be prejudicial to the novelty of 18-21 and 25.

D6 relates to improving the solubility of drugs in complex with cyclodextrins by adding a polymer such as PVP.

D6 does not appear to contain any information relevant to the presently claimed subject matter.

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB01/02605

The present application is seen as a further development of D7 (cf. whole application). The applicants appear to have discovered that the stability of the estrogen in a complex with cyclodextrin decreases with increasing amounts of PVP. This does not appear to have been disclosed or suggested in the art. Nevertheless, D7 is considered to be prejudicial to the novelty of present claims 1-7. In addition, because it is unclear from claim 18 what makes that a composition comprising an estrogen and cyclodextrin is more stable over that disclosed in example 3 of D7, D7 is also considered to be prejudicial to the novelty of claims 18-22 and 26. Moreover D7 appears to be prejudicial to the general granulating method of present claims 28-30.

To summarize: the subject matter of claims 1-7, 18-22, 24-26 and 28-30 lack novelty over the cited prior art documents (Art. 33(2) PCT).

Claims 8-16, 23 and 27 contain features which alone or in combination with the claims to which they refer do not appear to have been disclosed in the cited prior art. The subject matter of said claims therefore appears to be novel (Art. 33(2) PCT).

It appears from the above that essential features are missing from the claims, namely those features that result in the increased stability of the complex as defined in claim 18.

It is noted that it is the policy of the EPO that when substantial doubt arises in the examination phase about the novelty of the claimed subject matter, the onus is on the applicant to provide evidence for the novelty. It follows that should the applicant be in the possession of evidence in favour of the novelty thereof.

In addition it is noted that the definition of the claimed compositions appears to differ in the independent claims. This could result in an objection for a lack of unity of invention in the future.

Inventive step (Art. 33(3) PCT).

D7 is considered to be the closest prior art.

The problem to be solved with the present application can be seen as further improving the stability of the estrogen in estrogen/cyclodextrin complexes.

101
458

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No PCT/IB01/02605

The solution of the applicant "to restrict or minimise the amount of exsplants, which have oxidising potentials greater than or similar to PVP" (cf p. 13, l. 3-15) appears to have been suggested by D4 see above.

It follows that the subject matter of claims 8 and 27 lacks an inventive step over D7 in view of D4

Since all further features found in the dependent claims appear to be modifications known in the art, they do not appear to confer an inventive step to the subject matter of the claims to which they refer

To summarize the subject matter of the entire application appears to lack an inventive step.

Industrial applicability (Art. 39(4) PCT).

The subject matter of claims 1-30 meets the requirement of industrial applicability

102
459



Registro de la Propiedad Industrial

Oficina de Invenciones y Nuevas Tecnologías

TITULO N° 3898

La Oficina de Invenciones y Nuevas Tecnologías del Indecopi certifica que por mandato de la Resolución N° 001135-2004/OIN INDECOPÍ de fecha 29 de septiembre de 2004, ha quedado inscrita en el Registro de Patentes de Invención la siguiente invención

Denominación	COMPOSICIONES DE COMPLEJOS DE ESTROGENO-CICLODEXTRINA
Clasificación	A61K 47/48 A61K 31/595
Solicitud	001280-2001
Fecha de Presentación	20 de diciembre de 2001
Fecha de Prioridad	20 de diciembre de 2000
Titular	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
País	Alemania
Inventores	THOMAS BACKENSFELD; WOLFGANL HEIL, RALPH LIPP
Vigencia	20 de diciembre de 2021


NÉSTOR ESCOBEDO FERNÁNDEZ
Jefe de la Oficina de Invenciones
y Nuevas Tecnologías
INDECOPÍ

403
460



REPUBLICA DEL PERU



EXPEDIENTE N° 001280-2001/OIN

RESOLUCION N° 001135-2004/OIN-INDECOP

Lima, 28 de setiembre de 2004

Mediante expediente N° 001280-2001/OIN, iniciado el 20 de diciembre de 2001 con prioridad de fecha 20 de diciembre de 2000 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT de Alemania, solicita patente de invención para "COMPOSICIONES DE COMPLEJOS DE ESTROGENO-CICLODEXTRINA", C.I.P 7 A81K 47/48; A81K 31/605, cuyos inventores son THOMAS BACKENFELD-WOLFGANG HEIL y RALPH LIPP

1 EXAMEN DE PATENTABILIDAD

La invención solicitada reúne los requisitos establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que aprueba el Régimen Común sobre Propiedad Industrial, conforme aparece del informe que corre de fojas 216 a 217 del expediente.

La presente resolución se emite en aplicación de la norma legal antes mencionada y en uso de las facultades conferidas por los artículos 31 y 34 de la Ley de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual (INDECOP) sancionada por Decreto Ley N° 25868.

2. RESOLUCION DE LA OFICINA DE INVENCIONES Y NUEVAS TECNOLOGIAS

OTORGAR, patente de invención para "COMPOSICIONES DE COMPLEJOS DE ESTROGENO-CICLODEXTRINA C.I.P 7 A81K 47/48; A81K 31/605, a favor de SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT de Alemania, por un plazo de veinte (20) años, contados desde el 20 de diciembre de 2001 fecha de presentación de la solicitud, aprobándose las 25 reivindicaciones que corren de fojas 182 a 186 del expediente.

Regístrese y Comuníquese



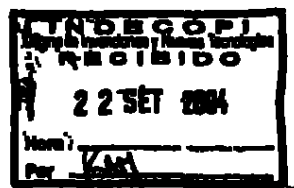
NÉSTOR ESCOBEDO FERNÁNDEZ
Jefe de la Oficina de Invenciones
y Nuevas Tecnologías
INDECOP



Registrado en el Registro de Patentes N° 2004-1771A
Ley N° 25868 Quality Assurance

Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual
Calle de la Prusa 150, San Borja, Lima 41 Perú Telf 224 7800 / Fax 224 8148
E-mail: postmaster@indecop.gob.pe | Web: www.indecop.gob.pe

404
461



Informe Técnico GM 48-2003/b

A. Néstor Escobedo Ferradas
Jefe de la Oficina de Inventiones y Nuevas Tecnologías

De: Q.F. Glorina del Carmen Márquez Mendoza – Examinador Interno

Asunto: Examen adicional de la solicitud de patente de invención titulada:
"COMPOSICIONES DE COMPLEJOS DE ESTROGENO-CICLODEXTRINA"
Expediente 001280-2001/OIN de fecha 20.12.2001
Prioridad EP 00810135.6 de fecha 20.12.2000

1 ANTECEDENTES

- Informe técnico GM 48-2003, donde se concluye que:
- Las reivindicaciones 1 a 24 y 27 a 31 NO CUMPLEN con el requisito de claridad del Art. 30 de la Decisión 486.

Las reivindicaciones 25 a 26 referidas al uso, no son patentables en concordancia con la interpretación del artículo 14 de la Decisión 486 por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en el Proceso 89-AI-2000 publicado en la Gaceta Oficial N 722 del 12 de octubre de 2001

- Escrito de fecha 27.11.2003, donde el solicitante presenta un pliego de 25 reivindicaciones, en el cual indica que se ha respetado la sugerencia de la examinadora de incorporar a las reivindicaciones independientes la referencia a la cantidad limitante de polivulcanizaciones.
- Informe técnico GM 48-2003/A, donde se concluye que:
Las reivindicaciones 1 a 25 CUMPLEN con el requisito de Novedad (Art. 18), pero NO CUMPLEN con el requisito de Nivel Inventivo (Art. 19), definidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- Escrito de fecha 17.09.2004 donde el solicitante respecto al nivel inventivo indica que la formulación granulada (E) tiene la ventaja frente a la formulación por compresión directa (D) en que permite la obtención de una composición homogénea sin con dosis bajas de los ingredientes activos. Esto no se puede esperar de una formulación manufacturada por compresión directa.

2 TEXTOS A ANALIZAR

- (x) Memoria Descriptiva y 31 reivindicaciones originalmente presentadas.
- (x) Pliego de 25 Reivindicaciones presentadas con el escrito de fecha 27.11.2003
- (x) Escrito de fecha 17.09.2004 donde el solicitante presenta argumentos respecto al nivel inventivo.

MODIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

Las reivindicaciones 1 a 25 del pliego de fecha 27.11.2003 no implican una ampliación de la invención originalmente presentada según el artículo 34 de la Decisión 486, tal como se indicó en el informe técnico GM 48-2003/A.

3 SUFICIENCIA Y CLARIDAD

Las reivindicaciones 1 a 25 del pliego de fecha 27.11.2003 CUMPLEN con el requisito de claridad del Artículo 30 de la Decisión 486 tal como se indicó en el informe técnico GM 48-2003/A.

4 NO INVENCIONES Y EXCLUSIONES A LA PATENTABILIDAD

Las reivindicaciones 1 a 18 al definir un producto y las reivindicaciones 19 a 25 al definir un procedimiento, serían patentables de acuerdo al artículo 14 de la Decisión 486, más aún si no están afectadas por los artículos 18 y 20 de la Decisión 486, se consideran susceptibles de patentarse.

5. UNIDAD DE INVENCION

Del análisis efectuado a las reivindicaciones se ha observado que el elemento a patentar común a las reivindicaciones 1 a 25 son las composiciones que comprenden una formulación granulada de estrógeno y una ciclodextrina, y su proceso de producción, por lo tanto, se establece que las reivindicaciones guardan unidad de invención y CUMPLEN lo establecido en el Artículo 25 de la Decisión 488.

6. NOVEDAD

Tal como se indicó en el Informe técnico GM 46-2003/A las reivindicaciones 1 a 25 del pliego de fecha 27.11.2003 CUMPLEN con el requisito de novedad del artículo 18 de la Decisión 488 de la Comisión de la Comunidad Andina.

7. NIVEL INVENTIVO

El problema que se pretende resolver es la necesidad de creación de composiciones que contengan etinil estradiol, que no presenten problemas en el almacenamiento del producto y que tengan uniformidad en contenido aún en dosis bajas.

La solución propuesta por la presente solicitud es crear composiciones que contengan una formulación granulada con estabilidad mejorada del estrógeno, mediante la formación de un complejo entre el estrógeno y ciclodextrina, el cual pueda contener un máximo de 2% p/p de polivinilpirrolidona.

La solución no resulta obvia respecto al documento D7 (antecedente más cercano) ya que D7 describe una tableta que contiene etinil estradiol/beta ciclo dextrina y polivinilpirrolidona pero no limita la cantidad del mencionado excipiente (PVP), el que era responsable del elevado potencial de oxidación; por lo que la restricción de polivinilpirrolidona, no estaba sugerida en el arte previo.

El solicitante presenta una serie de tablas respecto a las composiciones de la invención en las páginas 32 y 34 de la memoria descriptiva:

Tabla 1 1

Tableta	Proceso de fabricación	Agente activo	Excipiente
A (descrita en el documento D7)	Granulación de lecho fluido	Complejo EE-β-CD	+ PVP
B (composición de la presente solicitud)	Granulación de lecho fluido	EE	+PVP
C (composición de la presente solicitud)	Granulación de lecho fluido	EE	
D	Compresión directa	Complejo EE-β-CD	
E (composición de la presente solicitud)	Granulación de lecho fluido	Complejo EE-β-CD	

La tableta A se preparó como se describe en el documento D7 (ejemplo 3), por granulación de lecho fluido, sobre la base de la mezcla previa del ingrediente activo con lactosa y sin ajustar la humedad relativa de los gránulos.

Las tabletas B, C y E se prepararon de acuerdo con el proceso de fabricación de la presente solicitud de patente.

La tableta D es etinil estradiol cuando se lo provee en la forma de ciclodextrina (Indicado en la página 30 de la memoria descriptiva).

Tabla 1.3

Contenido de etinil estradiol (% recuperado)					
Formulación	Inicio	3 meses		12 meses	
		40°C 75% RH	60°C 75%RH	25°C 80% RH	40°C 75%RH
A (descrita en el documento D7)	93.1	88.3	77.8	93.8	75.9
B (composición de la presente solicitud)	98.9	94.9	70.7	95.6	85.7
C (composición de la presente solicitud)	100.1 99.1	95.8 99.2	86.1 86.1	100.1 98.1	82.1 92.1
D	100.5 102.7	98.8 100.7	98.4 98.6	101.4 101.8	98.9 100.0
E (composición de la presente solicitud)	103.2 103.3	101.3 102.0	98.4 98.6	100.8 101.8	98.9 98.3

En la página 29 el solicitante indica que en la tabla 1.3 se ilustra la estabilidad de las composiciones de la invención en comparación con formulaciones conocidas después de un periodo de tiempo bajo condiciones ambientales controladas, además señalan que los datos muestran que la compresión directa de la mezcla en polvo resulta en una buena estabilidad del etinil estradiol cuando se lo provee en la forma de ciclodextrina (producto D); y que el producto E se preparó de modo que estuviera libre de polidona de acuerdo con la presente invención; indican que este producto mostró también una buena estabilidad del etinil estradiol a pesar de estar fabricado por granulación, sin embargo, en el caso en el que el producto incluía polivinilpirrolidona y estaba fabricado de acuerdo con el ejemplo 3 de D7 (tableta A), el producto fue gobernamente estable.

La ventaja de la composición de la invención respecto a la composición D (estradiol cuando se lo provee en la forma de ciclodextrina por ~~cominversión directa~~) es que no solo ~~no presentan problemas en el almacenamiento del producto~~ sino que tienen uniformidad en contenido aún en dosis bajas, es así como cuando las formulaciones son preparadas por medios de técnicas de granulación la variación de la dosificación entre lotes y dentro de los lotes es baja, por consiguiente, el requisito de uniformidad de contenido que exigen diversas farmacopeas puede ser alcanzado con la formulación E pero no con la D, tal como es mencionado por el solicitante en su escrito de fecha 17 09.2004

Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 25 del pliego de fecha 27 11.2003 CUMPLEN con el requisito de Nivel Inventivo (Art. 18) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

B. APLICACIÓN INDUSTRIAL

El objeto de la presente invención puede ser utilizado en la industria farmacéutica; por lo tanto las reivindicaciones 1 a 25 del pliego de fecha 27 11.2003 cumplen con el Artículo 19 de la Decisión 486

B. CONCLUSIONES

Las reivindicaciones 1 a 25 del pliego de fecha 27 11.2003 CUMPLEN con los requisitos de Novedad (Art. 16), Nivel Inventivo (Art. 18) y Aplicación Industrial (Art. 19) definidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Realizado por


Glorina Márquez Mendoza
C.Q.F. 6819-Examinador Interno

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E S D

REF Expediente No. 03 059764
Solicitud de Patente fase nacional
Solicitud International PCT/IB01/02605
Solicitante. SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Yo, **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D C , portador de la tarjeta profesional No 5903, atentamente digo a usted, que sustituyo el poder con que obro al doctor **LUIS PATIÑO LEYVA**, domiciliado en Bogotá D C , portador de la tarjeta profesional No 2698, con las mismas facultades con que me fue conferido para este caso

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C C No 2 878 023 de Bogotá
T P No 5903

Acepte la sustitución,


LUIS PATIÑO LEYVA
C C N 2 930 616 de Bogotá
T P No 2698

**AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL**

(L. 84 C.R.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 39)

En la ciudad de Bogotá, D.C., el día 15 de ABRIL del año 2005, el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo

de esta ciudad compareció personalmente

Gustavo A. Hernández Restrepo
autenticado con C.C. 1.728.720.205

expedida en Bogotá D.C. y tarjeta profesio-

nal de abogado(a) No 54.232 del Consejo

de la Judicatura, con documento di-

rectorio No 54.232 y

y acciero que Así en presencia de este escrito es
suya

Firma del declarante

En Bogotá D.C. a

15 de ABRIL del año 2005

AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO

