



No. 04-001222-00008-0000

Fecha: 2007-11-30 12:44:55 Doc: 2020 NULORACIONE
Tra. 11 PATENTELIYI Evt: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTA RIQUE Folios: 8

109
109

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite 11 - Evento 379 - Actuación

Re: No. Solicitud: 04 - 001222
Fase Nacional: Solicitud de Patente Internacional No.
PCT/US02/21524
Titulo: Composiciones para el Tratamiento de
Deficiencias de Testosterona en Varones
Solicitante: Zonagen, Inc.
The Woodlands, Texas, E.U.A.

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Obrando en mi condicion de apoderado del solicitante en el proceso de la referencia, dentro del termino legal, respetuosamente procedo a dar respuesta al Oficio No. 8937 de Julio 29, 2007 de ese despacho, que indico que los requisitos de patentabilidad de invento de la referencia se encontraban afectados, en la forma y por las razones que expreso a continuación:

1. A la claridad de la solicitud

Este despacho considera que la solicitud carece de claridad toda vez que el título se refiere a métodos y el pliego reivindicatorio enseña composiciones realizadas con diferentes proporciones del producto.

Con el objeto de superar la objeción por claridad, presento un nuevo capítulo descriptivo y un nuevo título acorde a la materia reivindicada:

“COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE DEFICIENCIAS
DE TESTOSTERONA EN VARONES”

Las objeciones por excepción de patentabilidad se deben tener por superadas toda vez que se han eliminado las reivindicaciones de método de tratamiento y el nuevo pliego reivindicatorio se dirige únicamente a la composición de la invención: que contiene de 0 a 29% p/p de cis-clomifeno y 100 a 71 % p/p de trans-clomifeno.

En la nueva reivindicación 1 se han excluido los análogos de cis-clomifeno y trans-clomifeno de los posibles componentes de la composición. Por otro lado, las sales o solvatos aceptables para uso farmacéutico no necesitan ser especificadas en las reivindicaciones ya que una persona versada en la materia técnica está en la capacidad de deducir cuales emplear en la preparación de la composición sin necesidad de una experimentación profunda de los mismos.

En conclusión, con las modificaciones hechas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones presentadas, la solicitud cumple con el requisito de calidad estipulado por el Artículo 30 de la Decisión 486.

2. A los requisitos de patentabilidad

Ese Despacho considera que la solicitud carece de nivel inventivo a la luz de los documentos US 4.061.733 (D1) y EP 0888775 (D2).

En primer lugar, el oficio No. 8937 establece que “la única diferencia con D1 es que esta solicitud menciona unas proporciones de 0-29% y 100-71% de la mezcla de isómeros”. Sin embargo, solamente se limita a establecer la “única diferencia” pero no hace un análisis de si dicha diferencia aporta carácter inventivo a la composición.

III III
B

Considero que, a partir del documento D1, una persona versada en la materia técnica no llegaría a las composiciones aquí reivindicadas puesto que D1 enseña composiciones que contienen cis-clomifeno y trans-clomifeno en una relación 3:2, composiciones que están por fuera del rango reivindicado por el solicitante.

Adicionalmente, el documento D1 no establece que se pueda preparar la composición con un contenido de cis-clomifeno menor que 29% e incluso con un contenido de 0% y, es precisamente esta característica la que aporta el carácter inventivo a la composición. Con el objeto de demostrar dicho carácter inventivo, presento el análisis problema-solución para la presente solicitud:

El problema planteado por el solicitante es: proporcionar una mezcla predefinida de isómeros de clomifeno, con el objeto de mejorar las concentraciones de testosterona y reducir al mismo tiempo los efectos colaterales del medicamento.

Como solución al problema existente en el estado de la técnica, el solicitante desarrolló una composición con un contenido de cis-clomifeno menor al que se usaba anteriormente (30% a 50%). De hecho, como composición preferida de la invención se establece una composición que contiene aproximadamente 100% p/p de los ingredientes activos de trans-clomifeno.

Partiendo de la información proporcionada por el estado de la técnica, páginas 8 a 9 de la descripción: "también se ha indicado que el isómero trans es antiestrógeno (AE) mientras que el isómero cis es la forma más estrógena y más potente...". También en la página 9, se establece que el efecto del medicamento sobre la actividad ovulatoria es atribuido a ambas formas, "...estableciendo que la mezcla es más eficaz que el isómero trans-clomifeno solo. El isómero trans ayuda a la ovulación a nivel del hipotálamo. El isómero estrógeno cis-clomifeno contribuye a mejorar la ovulación en cualquier parte de la vía fisiológica que conduce a la ovulación" (negrita fuera de texto).

112
112

La información proporcionada por el documento D1, sigue las enseñanzas del estado de la técnica en cuanto a los resultados favorables de la mezcla de isómeros y no considera una composición con una relación peso a peso de tras-clomifeno a cis-clomifeno mayor que 1. Allí se establece claramente una relación de cis-clomifeno a tras-clomifeno de 3:2.

Así entonces, partiendo de las enseñanzas de D1, para una persona versada en la materia técnica que busque obtener mejores resultados en las concentraciones de testosterona, no sería obvio y evidente desarrollar una composición con un contenido de cis-clomifeno entre 0 y 29%, toda vez que éste menor contenido del isómero cis no llevaría a un resultado favorable en el aumento de la concentración de testosterona.

Adicionalmente, el documento D1 no enseña ni sugiere que las composiciones tengan efectos colaterales, los cuales son minimizados por medio de la composición desarrollada por el solicitante de la presente invención. A partir del ejemplo 1 de la descripción, se puede deducir cómo la administración de Enclomid (trans-clomifeno) resulta más favorable no solo en el aumento de la concentración de testosterona sino en la reducción de efectos colaterales como por ejemplo que Enclomid es más benéfico que Zuclomid con respecto al colesterol sérico o que Enclomid no muestre efectos perjudiciales sobre la glucosa en sangre, entre otros.

En conclusión, la composición de la presente invención no podría derivarse de las enseñanzas de D1 toda vez que este no sugiere que se pueda utilizar un contenido de cis-clomifeno entre 0 y 29% para elevar la concentración de testosterona y minimizar efectos colaterales en el tratamiento.

Ahora, con respecto al documento D2 (EP 0888775), el mismo no podría ser considerado por una persona versada en la materia técnica que desee mejorar los niveles de testosterona en un mamífero macho, toda vez que dicho documento

113
B
113

se dirige al uso de una combinación de un modulador receptor de estrógeno selectivo (E.j. Clomifeno) con un compuesto activo de progestacional para el tratamiento condiciones de estrógenos sensibles, tales como, endometriosis y mioma en una mujer. En consecuencia, D2 no muestra o sugiere la aplicación de una mezcla de cis y trans clomifeno para elevar el suero de testosterona en un mamífero macho y, por lo tanto, la invención sí es inventiva sobre dicho documento.

SOLICITUD

Cumplido así con lo dispuesto, respetuosamente solicito a Ud., se conceda el privilegio de patente a la presente solicitud toda vez que la misma cumple con los requisitos de claridad, novedad y nivel inventivo.

ANEXOS

1. Copia del la solicitud de modificaciones presentando un nuevo capítulo reivindicatorio.

De usted atentamente,



CAMILO H. ALVAREZ BERNATE

T.P.A. No. 20,343 del CSJ

C.C. 19,219,009 de Bogotá

Código No. 5352

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

① SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material. ☒ Modificación a una Solicitud.		
② SOLICITANTE	Nombre: Zonagen, Inc. Dirección: 2408 Timberloch Place B-4, The Woodlands, Texas 77380, E.U.A. Nacionalidad o Domicilio: E.U.A. Lugar de Constitución: E.U.A. Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número _____
	③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Camilo Alvarez Dirección: Carrera 14 No. 81 - 19 (Of. 507), Bogotá, D.C., Colombia Teléfono: 636 7334 Fax: 636 7650 E-mail: calvarez@alvarezbernate.com IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____ TP. _____
④ Número de expediente: 04 - 001222		
⑤ Descripción de la corrección o modificación solicitada En respuesta a acción oficial se eliminan las reivindicaciones 1,2 y 4; se modifica la reivindicación 3; se agregan las reivindicaciones 5, 6, 7, 8 y 9; se modifica el título. _____ _____ _____ _____		
⑥ Comprobante de pago No. 07 - 96.556 Fecha Nov 27, 2007		
⑦ Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☐ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.		
⑧ NOMBRE Camilo Alvarez FIRMA  C.C. 19219009 B6T.P. 20343 C.S.J.		

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAVA : 07 - 96,556
FECHA : NOVIEMBRE 27 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAMILO ALVAREZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	62975262	27/11/2007	121,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

8
H6
116

Re:	No. Solicitud:	04 - 001222
	Fase Nacional:	Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US02/21524
	Título:	Composiciones para el Tratamiento de Deficiencias de Testosterona en Varones
	Solicitante:	Zonagen, Inc. The Woodlands, Texas, E.U.A.

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene de 0% a aproximadamente 29% p/p de cis-clomifeno y aproximadamente de 100% a aproximadamente 71% de trans-clomifeno o de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y, como opción, uno o mas diluyentes, adyuvantes, portadores o excipientes para la fabricación de un medicamento para tratamiento de un mamífero macho para aumentar los niveles séricos de testosterona en el mamífero.
2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, donde la composición esencialmente consiste de una cantidad efectiva de trans-clomifeno o de sales o solvatos farmacéuticamente efectivos y, como opción, uno o mas diluyentes, adyuvantes, portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.
3. La composición de conformidad con la reivindicación 2, donde el medicamento es para administración a una dosis de entre 1 a 200 mg. de trans-clomifeno.
4. La composición de conformidad con la reivindicación 2, donde la composición es administrada a una dosis de 1.5 mg/kg de trans-clomifeno por día.
5. La composición de conformidad con las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, donde el medicamento es en forma de una capsula para uso oral.
6. La composición de conformidad con cualquiera de las anteriores reivindicaciones, donde el medicamento es para el tratamiento de hipogonadismo secundario, disfunción eréctil, oligospermia, azoospermia, disminución progresiva en la masa muscular, fatiga, o estado de animo deprimido.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 888 775 A2**

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:

07.01.1999 Bulletin 1999/01

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/565**

// (A61K31/565, 31:38),

(A61K31/565, 31:135)

(21) Application number: 98112107.2

(22) Date of filing: 01.07.1998

(84) Designated Contracting States:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

Designated Extension States:

AL LT LV MK RO SI

(72) Inventor: Hodgen, Gary D.

Virginia Beach, VA 23455 (US)

(74) Representative:

Schrell, Andreas, Dr. et al

Gleiss & Grosse,

Patentanwaltskanzlei,

Maybachstrasse 6 A

70469 Stuttgart (DE)

(30) Priority: 03.07.1997 US 888183

13.04.1998 US 59476

(71) Applicant:

MEDICAL COLLEGE OF HAMPTON ROADS

Norfolk, VA 23507 (US)

(54) **Control of selective estrogen receptor modulators**

(57) The treatment of an estrogen sensitive condition by the administration of a selective estrogen receptor modulator is improved by additionally administering a progestationally active compound to the recipient. The additional agent can express both progestational and androgenic activity or an androgenically active material can be employed, if desired. Additionally, clomiphene in an array of isomeric ratios (EN:ZU) can be used alone for prevention of osteoporosis, maintenance of a healthful blood lipid profile, and prevention of breast tumors, or to sustain amenorrhea.

EP 0 888 775 A2

Description

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 The use of estrogens in the course of treatment of a variety of conditions is well known. For example, the most prevalent form of oral contraception is the so-called combined oral contraceptive preparation, a pill that combines both estrogen and a progestin. Apparently, the progestin acts foremostly to block gonadotropin release while the estrogen component primarily provides endometrial control to diminish breakthrough bleeding. Another well-known use is long term estrogen replacement therapy which is common for post-menopausal and other estrogen deficient women. Other
10 estrogen dependent conditions include endometriosis, uterine fibroid tumors (leiomyomata), pre-menstrual syndrome, dysfunctional uterine bleeding, breast tumors (benign and malignant) and the like.

Despite their value, estrogen treatments are also associated with undesirable side effects. For example, estrogen therapy has been associated with an increased incidence of endometrial cancer, especially due to the continual "unopposed" estrogen-induced proliferation of the endometrium. Other side effects include uterine bleeding and cyclotherapeutic withdrawal menstrual bleeding during a time in their lives when many women welcome cessation of menstrual
15 bleeding as a normal occurrence in menopause. Estrogen therapy has also been implicated in the development of a variety of disorders including gallbladder disease, hypertension, abnormal glucose tolerance, hypercoagulable states and breast cancer, although some of these observations are antidotal in nature and have not been confirmed.

There have been numerous efforts to counteract the ill effects of estrogen therapy. For instance, attempts have been made to couple estrogen therapy with short periods of anti-estrogen supplementation. Another approach is to use
20 anti-estrogens in place of the estrogen. Certain compounds are known as "anti-estrogens" because they can bind to the estrogen receptors and competitively block the binding of the more potent estrogens such as estradiol. Among the best known of these anti-estrogens are clomiphene and tamoxifen. However, all such anti-estrogens can be, in fact, active estrogens depending on the tissue, dose/regimen and hormonal milieu of the drug exposure. These are mixed function agonistic/antagonistic activities. The degree to which the anti-estrogen acts as an estrogen also depends on
25 the particular material and the tissue site.

While anti-estrogen therapy has been successful, it is not without its own problems. As is known, there is a hypothalamic-pituitary-gonadal axis involved in endogenous hormone production. As estrogen binds to its receptors, there is a feedback mechanism which regulates the endogenous production of pituitary gonadotropins and, in turn, estrogen so
30 that the hormonal milieu remains within the physiological range. When an anti-estrogen binds to the estrogen receptors, altered estrogen feedback mechanisms are implicated in a pharmacological manner compared to when estrogen binds normally. The anti-estrogens themselves can induce multiple follicular growth which, in turn, causes the production of endogenous ovarian estrogens. A favorable example is the use of clomiphene for ovulation induction. For the first anti-estrogen dose administration and continuing for some period of time, the endogenous estrogen produced as a consequence of the multiple follicular growth may not appear to pose a problem. However, at some point, which is totally
35 unpredictable and which varies from individual to individual, endogenous estrogen can be produced such that the quantity of estrogen present can elevate blood levels well above 300 pg/ml. Indeed, estradiol concentration in plasma may exceed a few thousand in some instances. Therefore, while the use of an anti-estrogen seeks to reduce or modify or eliminate the side effects of estrogen, its use over time may have the reverse effect by inducing an excess concentration of estrogen. Not only may the use of the anti-estrogen exaggerate the estrogen side effects which it seeks to avoid, but
40 the anti-estrogen may also even eliminate the primary benefit of the administration in the first instance. For example, a "run away" endogenous estrogen can induce ovulation in those situations where the administration of the anti-estrogen was designed to provide contraception. This feature of anti-estrogen therapy makes the establishment and maintenance of appropriate dosages of anti-estrogen difficult and in some cases impossible, especially when the therapeutic goal is simultaneous to limit excessive estrogenic impact in one tissue, while itself providing adequate estrogenic stimulation in another tissue.

It is therefore the object of the present invention to keep the hypothalamus and pituitary from becoming deranged and thereby prevent multiple follicular growth and the endogenous estrogen sustained, supraphysiological elevations which result from ovarian hyperstimulation. This and other objects of the invention will become apparent to those of ordinary skill in the art from the following detailed description.
50

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to a method of using a SERM such as clomiphene, for instance, pre- and postmenopausally, e.g., in hormone replacement therapy to prevent osteoporosis, cardiovascular disease and breast cancer, as well as
55 preventing the hypothalamus and pituitary from operating in a deranged manner during any SERM therapy. More particularly, the invention involves superposing upon the use of a selective estrogen receptor modulator, the co-administration of a compound progestationally active to women, either of reproductive age women who are pre-menopausal or

who are post-menopausal. The progestationally active compound may also exhibit androgenic activity or an androgenically active compound can be coadministered.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

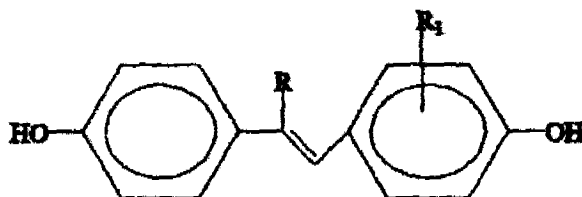
5

In accordance with the present invention, an additional hormonal therapy is superposed upon the use of a selective estrogen receptor modulator (also known as an SERM, selective estrogen or anti-estrogen) in the known use of the SERM, for instance, as in treating or controlling an estrogen sensitive condition. Estrogen sensitive conditions include, but are not limited to, contraception, hormone replacement therapy, endometriosis, leiomyoma, dysfunctional uterine bleeding, premenstrual syndrome, hormonal dependent cancers, such as those of the breast, endometrial and ovarian, and the like. Some SERMs have been indicated for the prevention of post-menopausal osteoporosis, modulation of serum lipid profiles and breast cancer prevention.

Any known SERM can be used in the practice of this invention for its known utility in the treatment or modification of a medical condition in mammals. Examples of known SERMs include, but are not limited to, clomiphene; cyclofenil; tamoxifen; naltrexone; nitrofurantoin citrate (N-55,945-27); 13-ethyl-17 α -ethyl-17 β -hydroxygon-4-9-11-trien-3-one (P2323); diphenol hydrochrysen; erythro-MEA; allenolic acid; cyclofenil; chlorotrianisene; ethamoxypiphetol; triparanol; CI-626; CI-680; MER-25; U-11,555A; U-11,100A; ICI-46,669; ICI-46,474; CN-55,945; compounds of the formula:

20

25

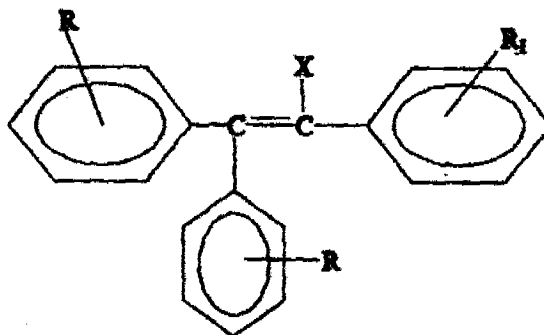


where R_1 is hydrogen, an aromatic group or alkyl of preferably no more than nine carbon atoms, R is an aromatic or alkyl group of preferably no more than nine carbon atoms and various of their derivatives; the triphenyl compounds described in U.S. Patent 2,914,563 which are of the formula:

35

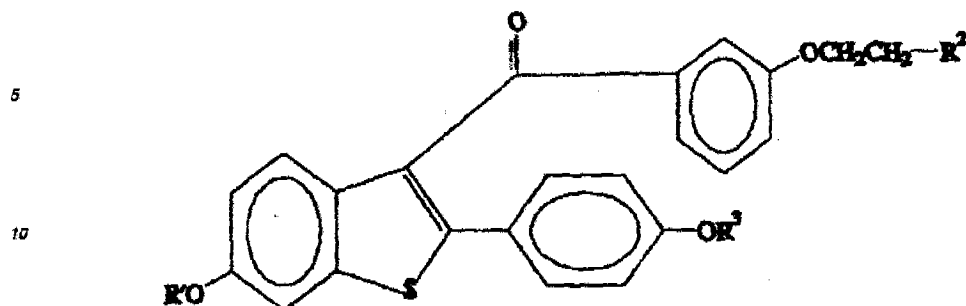
40

45



wherein one of the R groups is a basic ether of the formula $OC_nH_{2n}A$ in which n is 2, 3 or 4 and A is a C_{1-4} dialkylamino group, N -piperidyl or β -morpholiny and the other R and R_1 are hydrogen, halogen or methoxy while X is halogen; as well as benzothiophenes such as those described in U.S. Patent 5,624,940 of the formula:

55

H9
100
120

in which R¹ and R³ are independently hydrogen, C₁₋₄ alkyl, -CO(C₁₋₆alkyl) or -COAr in which Ar is optionally substituted phenyl, R² is pyrrolidino, hexamethylenamino or piperidino, or a salt thereof. Example of the benzothiophenes include raloxifene (6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)-benzoyl]benzo[b]thiophene) and LY353381.HCl benzothiophenes. The SERMs can also be employed in the form of their pharmaceutical acceptable non-toxic salt or complexes. Examples include the acid addition salt such as, for instance, citrate, hydrochloride, hydrobromide, sulfate, phosphate, nitrate, oxalate, fumarate, gluconate, tartrate, maleate, acetate, benzoate, succinate, alginate, malate, ascorbate, tartrate and the like. The complexes can be with metals or various organic moieties.

The SERM aspect of the present invention is similar to the previous use of such materials for the treatment of estrogen dependent or other medical conditions. Thus, not only may any known SERM be employed, but also the dosage amount and mode of administration heretofore employed can also be employed in the practice of the present invention. Those SERMs which have an asymmetric atom can be used as the racemate or in any of the chiral or enantiomeric forms or mixture of such forms. For example, clomiphene can be used with an array of isomeric ratios (E:Z), as well as employing only one of the isomers. Thus, the route of administration can be in any conventional route where the SERM is active, for instance orally, intravenously, subcutaneously, intramuscularly, sublingually, percutaneously, rectally, intranasally or intravaginally. Similarly, the administration form can be a tablet, dragee, capsule, pill, nasal mist, aerosol, pellet, implant (or other depot) and the like.

Superposed on the SERM administration is the use of a progestationally active compound, optionally with androgenic activity or in combination with an androgenically active compound. The additional agent can be progesterone, a synthetic progestin analog or even an anti-progestin having agonistic activity (i.e., progestin-like activity without relying on its "non-competitive anti-estrogenic" properties). Examples of progestins which can be utilized include progesterone, medroxyprogesterone acetate, norgestrel, levonorgestrel, norethindrone and its esters, norethynodrel, ethynodiol diacetate, chlormadione acetate, cyproterone and its esters, norethindrone, gestodene, desogestrel, norgestimate, and the like. Examples of androgenic compounds include low doses of testosterone, androsteridione and DHT. Some compounds such as danazol and levonorgestrel exhibit both androgenic and progestogenic activity simultaneously.

The anti-progestin can be a progesterone receptor antagonist or any pharmaceutically suitable agent that counteracts the normal biological activity of progesterone. A preferred anti-progestin is a progesterone receptor antagonist. For example, RU 486 is particularly suitable in the practice of this invention.

Examples of anti-progestins which can be employed in this invention are RU 486 ("mifepristone", Roussel Uclaf, Paris; U.S. patent 4,386,085); and the steroids described in the following patents and patent applications: U.S. Patent 4,609,651, especially the compound lilepristone (11β-(4-dimethylaminophenyl)-17β-hydroxy-17α-(3-hydroxy-prop-1-(Z)-enyl)-4,9(10) estradien-3-one); U.S. application Serial No. 06/827,050, especially the compounds 11β-(4-acetylphenyl)-17β-hydroxy-17α-(1-propenyl)-4,9-estradien-3-one and 11β-(4-acetylphenyl)-17β-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1(2)-propenyl)-4,9-estradien-3-one; U.S. application Serial No. 07/283,632; U.S. Patent 5,095,129; and other anti-gestations, e.g., U.S. Patent 4,891,368.

Other examples of progestinally active compounds are well known in the art.

The amount of progestationally and optional androgenically active compound which is administered is that which is effective to regulate endogenous estrogen secretions to a desired level. Thereby, ovulation can be blocked and endometrial growth and menstruation can be controlled. As a general proposition, the blood estrogen (endogenous) concentration achieved can be in the range of about 25 to 125 pg/ml and more preferable about 60 to 90 pg/ml, although other values can be selected if desired.

The progestinally and optional androgenically active compound can be administered by way of any art recognized means as practiced in the pharmaceutical arts. For example, it can be formulated in combination with the SERM or separately so that it is administered orally, subcutaneously, intramuscularly, buccally, by a skin patch for transdermal

absorption, contained within an inert matrix which is implanted within the body and in the depot state or intravaginally in a matrix that releases the material.

Formulations containing the SERM or the progestationally active and optional androgenically active compound, together with a suitable carrier, can be a solid dosage form which includes tablets, capsules, cachets, pellets, pills, powders and granules; topical dosage forms which include solutions, powders, fluid emulsions, fluid suspensions, semi-solids, ointments, pastes, creams, gels or jellies and foams; and parenteral dosages forms which include solutions, suspensions, emulsions or dry powder. The composition can in addition contain a pharmaceutical acceptable diluents, fillers, disintegrates, binders, lubricants, surfactants, hydrophobic vehicles, water soluble vehicles, emulsifiers, buffers, humectants, moisturizers, solubilizers, preservatives and other means of augmenting the medicinal entity. The means and methods of administration are known in the art and the artisan can refer to various pharmacologic references for guidance. One such reference is "Modern Pharmaceuticals", Barker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. 1979 and another is Goodman & Gilman's, "The Pharmaceutical basis of therapeutics", 6th Ed., MacMillan Publishing Co., New York, 1980.

If desired, the two (or three) components, namely the SERM and the progestationally active and optional androgenically active compound, can be coadministered utilizing the same or different dosage forms or means, for example for the same tablet. Application of the components, compositions and the methods of this invention for the medical and/or pharmaceutical use which are described in this text can thus be accomplished by any clinical, medical or pharmaceutical methods or techniques as are presently or prospectively known to those skilled in the art.

The administration of the components can be either periodic such as a weekly basis or continuous, that is on a daily administration. Daily administration is preferred because individuals are more likely to follow the treatment regimen and not to forget or overlook a periodic administration schedule. Amounts can be lowered or raised based on the administration regimen and based on the characteristics of the individual receiving the treatment. Variations of dosage based on the route of administration may vary and such changes can be determined practicing known techniques.

The pharmaceutical formulations can be provided in kit form containing a plurality of dosage units intended for ingestion on successive days. Preferably, the plurality is in multiples of seven.

In order to further illustrate the present invention, specific examples are set forth below. It would be appreciated, however, that these examples are illustrative only and are not intended to limit the scope of the invention.

Examples

1. Clomiphene is used alone at 100 mg/day for the treatment of endometriosis. After 15 days, the serum estrogen reached 500 pg/ml. Levonorgestrel at 75 mcg/day is then also administered. The serum estrogen retreated to physiological value.
2. Raloxifene at 500 mg/day and medroxyprogesterone acetate at 12 mg/day were administered to treat leiomyoma. Serum estrogen remained at physiological levels.
3. Example 1 is repeated using clomiphene EN:ZU isomers in a ratio of 8:1.
4. Clomiphene ZU isomer at 50 mg/day and norgestimate at 100 mcg/day are coadministered while the serum estrogen remained at physiological levels.
5. Clomiphene is used alone at 100 mg/day for the treatment of endometriosis. After 15 days, the serum estrogen reached 500 pg/ml. Danazol at 100 to 800 mg/day is then also administered. The serum estrogen retreated to physiological value.
6. Example 5 is repeated using testosterone at a dosage of 2 to 10 mg/day in place of the danazol.

Claims

1. Use of an effective amount of a selective estrogen receptor modulator and an effective amount of an agent which exhibits progestogenic activity for the preparation of a kit for controlling and regulating estrogenic impact on specific tissues and organs in a host.
2. The use of claim 1 wherein the selective estrogen receptor modulator is clomiphene or a benzothiophene.
3. The use of claim 1 or 2 wherein the additional agent is an antiprogesterin.
4. The use of claim 3 wherein the antiprogesterin is a progesterone receptor antagonist.
5. The use of claim 3 wherein the amount of antiprogesterin is that sufficient to maintain the blood estrogen concentration in the range of about 25 to 125 pg/ml.
6. The use of claim 5 wherein the amount of antiprogesterin is that sufficient to maintain the blood estrogen concentra-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Camilo Álvarez
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04-1222
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	126 8716

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/US02/21524
Fecha de Presentación Internal. 2002/07/09

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 29 a 56

Reivindicaciones: Folios 57 a 58 como se radicó inicialmente
Folios 65 a 69 como se modificó posteriormente
Folio 116 modificadas como respuesta al primer examen de fondo

Prioridad: fecha: 9/07/2001, US, 60/304.313

Respuesta del solicitante: Folios: 109 a 113

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Composiciones para el tratamiento de deficiencias de testosterona en varones. Número de folio: 110.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para aumentar las concentraciones de testosterona en mamíferos machos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona métodos no escrotales para administración de testosterona en composiciones tales como una mezcla de los isómeros de clomifeno de 0-29% p/p (cis-clomifeno) y de 100-71% p/p (trans-clomifeno) en vez de una mezcla en donde el "cis" se encuentre entre el 30-50% con el fin de aumentar las concentraciones de testosterona en mamíferos machos proporcionando igualmente sus correspondientes métodos.

- Clasificación: A61K 31/225

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Una vez revisado el capítulo reivindicatorio esta dependencia encuentra:

- Reivindicaciones 3 - 4, 6: Se está caracterizando una composición por su dosis o patologías a tratar, lo cual es inaceptable ya que esto constituyen usos posteriores, no las características esenciales que corresponderían a sus componentes.

El objeto de la solicitud no es claro e incumple así mismo con el requisito de concisión.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 9/07/2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	US 4,061,733	Veterinary compositions for inducing estrus in animals and method	6/12/1977
D ₂	EP 0 888 775	Control of selective estrogen receptor modulators	1/07/1999

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

Reivindicaciones 1 – 2, 5: composición en cápsula para administración oral que contiene:

- a) 0-29% cis-clomifeno

- b) 100-71% trans clomifeno
- c) Opcionalmente diluyentes, adyuvantes, portadores o excipientes

D₂ enseña (ver folios 99-100, 117 -121, documento completo) enseña que el clomifeno vía oral en forma de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, etc., con sus isómeros en relación 8:1 (89-11%) puede ser usado solo para prevenir la osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, para mantener perfiles lipídicos sanguíneos saludables, prevenir tumores mamarios o para la amenorrea.

♦ Comparando elemento por elemento se observa que las características esenciales de la composición de las reivindicaciones 1 – 2 y 5, habían sido divulgadas previamente en el Estado de la Técnica, según la tabla siguiente:

TABLA 1	
CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS 1 – 2, 5	D ₂
composición en cápsula	SI Pág 4, pág 121
0-29% cis-clomifeno	SI Abstract, pág 121
100-71% trans clomifeno	SI Abstract, pág 121
Opcionalmente diluyentes, adyuvantes, portadores o excipientes	SI pág 121

De manera que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en las reivindicaciones 1 – 2, 5, no es nuevo.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica:

Reivindicaciones 1 – 2, 5: composición en cápsula para administración oral que contiene:

- a) 0-29% cis-clomifeno
- b) 100-71% trans clomifeno
- c) Opcionalmente diluyentes, adyuvantes, portadores o excipientes

Dicho compuesto se ve afectado por el siguiente documento del Estado de la Técnica:

D₁ que enseña mezclas de uso veterinario compuestas por cis-clomifeno y trans-clomifeno en proporciones aproximadamente de 3:2 (60-40%). Estas composiciones pueden formularse como tabletas, tabletas cubiertas, gránulos, emulsiones, jarabes, soluciones o suspensiones con vehículos acuosos, no acuosos, almidón, azúcar, miel, etc. pueden administrarse oralmente o parenteralmente. (ver folios 97 y 98 columna 2 líneas 5 a 22 y 35 a 38).

TABLA 2	
CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS 1 – 2, 5	D ₁
composición en cápsula	SI Cl 2
0-29% cis-clomifeno	SI Abstract, cl1
100-71% trans clomifeno	SI

	Abstract, cl 1
Opcionalmente diluyentes, adyuvantes, portadores o excipientes	SI Abstract, cl 1

La única **diferencia con D₁** es que esta solicitud menciona unas proporciones de 0-29% y 100-71% de la mezcla de isómeros pero esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado.

De esta forma el efecto técnico logrado por esta diferencia es una composición de cis-trans clomifeno en proporción 0-29%:100-71%.

De esta forma **el Problema Técnico Objetivo** se puede definir en como lograr **composiciones alternativas con una mezcla cis-trans clomifeno a las previamente conocidas**.

Por consiguiente resultaría obvio el diseño de este tipo de composiciones para un experto en la materia que conozca el estado de la técnica ya que D₂ sugería previamente mezclas en donde se usa solamente uno de los isómeros o una mezcla 8:1, para mejorar el efecto sobre los perfiles lipídicos, enfermedades cardiovasculares, tumorales, etc por lo tanto haría una combinación de éstos documentos llegando de tal manera a la propuesta de la presente solicitud.

En conclusión, no se considera que la presente solicitud merezca reconocimiento de nivel inventivo.

6. **Conclusión:**

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	US 4,061,733	1 – 2, 5	NIVEL INVENTIVO
D ₂	EP 0 888 775	1 – 2, 5	NOVEDAD NIVEL INVENTIVO

7. **Respuesta a los argumentos del solicitante:**

- Con respecto a la claridad de la solicitud el solicitante afirma que presenta un nuevo capítulo descriptivo y un nuevo título.
- Se recalca que no es correcto cuando el solicitante afirma que presenta un nuevo capítulo descriptivo pues no se adjunta nada al respecto además tampoco sería válido adicionar materia, sin embargo se acepta el nuevo título sugerido.
- El solicitante afirma que se menciona la diferencia con D1 pero que no se hace un análisis de si dicha diferencia aporta carácter inventivo a la composición.
- Se aclara al solicitante que se analizó que dicha diferencia no aportaba nivel inventivo a la solicitud puesto que ya se conocían las combinaciones de los isómeros del clomifeno para aumentar los niveles de testosterona, adicionalmente el documento EP 0888775 mostraba también como utilizar

126

126

solamente un isómero o realizar variaciones en las proporciones utilizadas podría ser beneficioso en la reducción de efectos colaterales o en la prevención de osteoporosis, lípidos en sangre, enfermedades cardiovasculares, etc.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

31 JUL 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 1357	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
-------------------------------------	--