

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-9613

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "REDUCCION DEL CRECIMIENTO DEL VELLO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 7/06

71. SOLICITANTE THE GILLETTE COMPANY

DOMICILIO BOSTON, ESTADO DE MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. 6 FEB. 2004

h
2

PETITORIO


Industria y Comercio⁰⁰
 SUPERINTENDENCIA

04 008613

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04009613 00000000

Folios: 137

Fecha (AMB): 2004-02-06 16:49:57

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: THE GILLETTE COMPANY

Dirección: Prudential Tower Building,
Boston, MA 02199, U.S.A.Nacionalidad o Domicilio: Boston, Estado
de Massachusetts, U.S.A.

Lugar de Constitución: Delaware, U.S.A.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681

TP 10.784

④

**INVENTOR(ES)
(72)**Nombre: STYCZYNSKI, Peter; AHLUWALIA, Gurpreet, S. y SHANDER,
Douglas.Dirección: 55 Oak Ridge Drive, Wrentham, MA 02093; 10804 Barnwood Lane,
Potomac, MD 20854 y 2A Farmstead Way, Acton, MA 01720.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

PCT (86)

⑤

Solicitud Internacional No. PCT/US02/24964

Fecha: 07-08-02

Publicación Internacional No. WO 03/013449 A3

Fecha: 20-02-03

⑥

Título (54) "REDUCCIÓN DEL CRECIMIENTO DEL VELLO"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 7/06

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

10-08-01

60/311,851

SI



NO



⑨

Comprobante de Pago No. 04-7.958

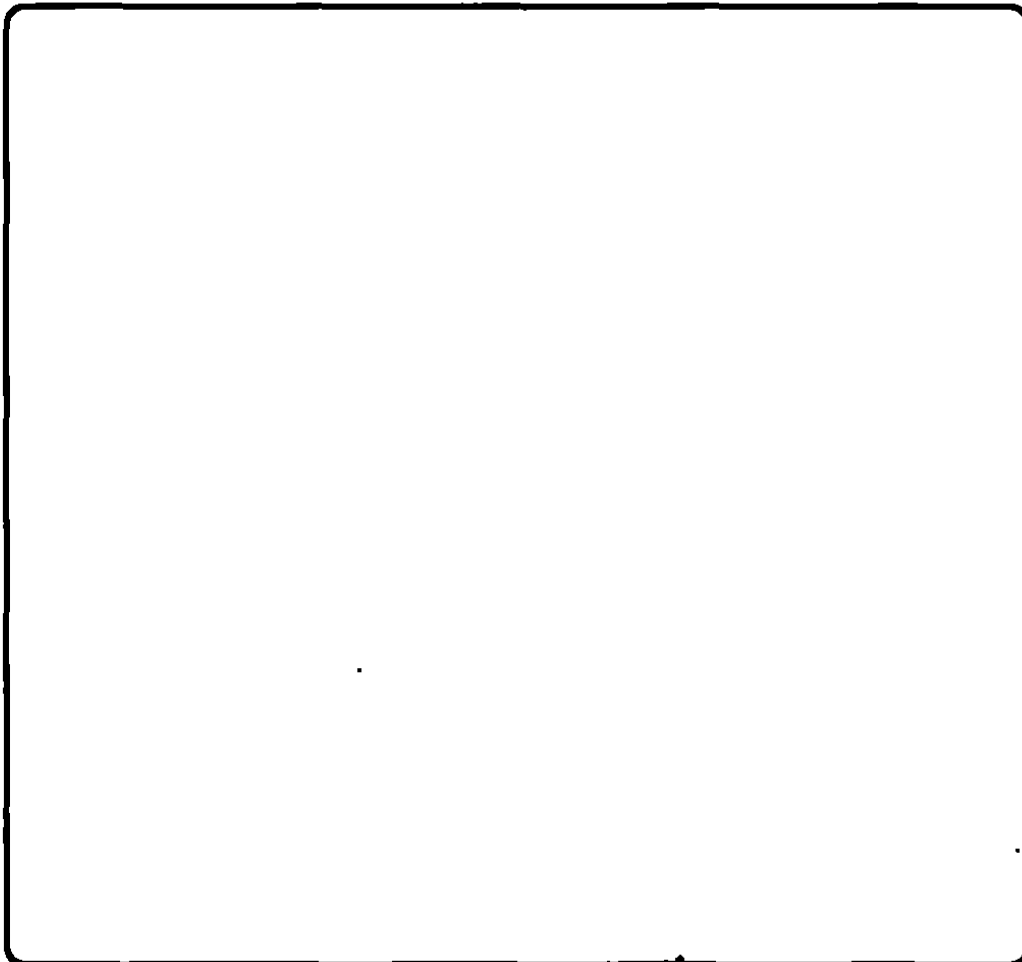
Fecha: 02-02-04

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. Protocolizado bajo el número 19.126
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Opinión Escrita con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.683/1974 T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04009613 00000000 Folios: 137
Fecha (HH): 2004-02-06 16:49:57
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 7,950
FECHA : FEBRERO 2 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20626676	01/02/2004	7,140,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 19.129 . En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

4

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente H-244-A	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 02/24964	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 07/08/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 10/08/2001
Solicitante THE GILLETTE COMPANY		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsecuentemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

REDUCCION DE CRECIMIENTO DEL VELLO APLICANDO ALFA-DIFLUOROMETILORNITINA

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/24964

IPC7: A61K7/06 A61K7/48 A61K31/195 A61P17/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

TPC 7 A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional WPI Data PAJ. CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 98 25603 A (ILEX ONCOLOGY INC ; SHAKED ZE EV (US); WEIS ALEXANDER (US) 18 de Junio de 1998 (1998-06-18)	33-35, 37-39
Y	página 7, paragrafo 4	1-32-36
	página 8, paragrafo 4	
X	página 11, paragrafo 5 reivindicaciones 1-3; ejemplos 6,8,13,14	

Y	WO 86 02269 A (HANDELMAN JOSEPH H) 24 de Abril de 1986 (1986-04-24)	1-32-36
Y	reivindicaciones 1,2	

	US 5 648 394 A (BOXALL BRIAN ALFRED ET AL) 15 de Julio de 1997 (1997-07-15) documento completo	1-39

	-/--	

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

D documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

7º documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustentan la invención

"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

Y documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional**Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional**

24 de Febrero de 2003

06/03/2003

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado
Sierra Gonzalez, M

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

**Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/24964**

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 4 309 442 A (JUNG MICHEL ET AL) 5 de Enero de 1982 (1982-01-05) documento completo ---	1-39

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/24964

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO	9825603	A	18-06-1998	AU	5526898 A	03-07-1998
				WO	9825603 A1	18-06-1998
WO	8602269	A	24-04-1986	US	4720489 A	19-01-1988
				AT	72978 T	15-03-1992
				AU	590730 B2	16-11-1989
				AU	4867385 A	02-05-1986
				CA	1262335 A1	17-10-1989
				CN	85108498 A, B	10-06-1986
				DE	3585526 D1	09-04-1992
				DK	278486 A	13-06-1986
				EG	17746 A	30-10-1990
				EP	0198893 A1	29-10-1986
				GR	852488 A1	03-02-1986
				JP	6053680 B	20-07-1994
				JP	62500932 T	16-04-1987
				MX	172116 B	03-12-1993
				NO	862339 A, B,	11-06-1986
				NZ	213805 A	28-04-1993
				PH	26283 A	10-04-1992
				WO	8602269 A1	24-04-1986
				ZA	8507846 A	28-05-1986
US	5648394	A	15-07-1997	AU	684251 B2	11-12-1997
				AU	4524393 A	11-10-1994
				CA	2158041 A1	29-09-1994
				CN	1097982 A, B	01-02-1995
				DE	69321974 D1	10-12-1998
				DE	69321974 T2	27-05-1999
				DK	689416 T3	19-07-1999
				EP	0689416 A1	03-01-1996
				IL	109536 A	10-03-1998
				JP	8507785 T	20-08-1996
				NO	953580 A	11-09-1995
				NZ	253858 A	28-07-1998
				PL	310679 A1	27-12-1995
				RO	117413 B1	29-03-2002
				RU	2139705 C1	20-10-1999
				ZA	9403561 A	26-01-1995
US	4309442	A	05-01-1982	AU	522660 B2	17-06-1982
				AU	3732778 A	03-01-1980
				BE	868882 A1	03-11-1978
				BE	881208 A1	16-05-1980
				BE	881209 A1	16-05-1980
				CA	1091661 A1	16-12-1980
				CH	642055 A5	30-03-1984
				DE	2828739 A1	01-02-1979
				FR	2430418 A1	01-02-1980
				GB	2001960 A, B	14-02-1979
				JP	1022259 B	25-04-1989
				JP	1538170 C	16-01-1990
				JP	54019913 A	15-02-1979
				NL	7807453 A, B	15-01-1979
				PH	24817 A	30-10-1990
				SE	7807691 A	12-01-1979
				US	4330559 A	18-05-1982
				US	4438270 A	20-03-1984

**Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/24964**

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 4309442 A		US 5614557 A	25-03-1997
		US 4413141 A	01-11-1983
		US 4560795 A	24-12-1985
		US 4496588 A	29-01-1985
		DK 309478 A3	12-01-1979
		ES 471596 A1	01-10-1979
		ES 478610 A1	16-07-1979
		ES 478611 A1	16-07-1979
		ES 478612 A1	16-09-1979
		HK 76986 A	17-10-1986
		IE 47081 B1	14-12-1983
		IL 54912 A	30-11-1984
		IT 1105099 B	28-10-1985
		JP 1660468 C	21-04-1992
		JP 3025424 B	05-04-1991
		JP 63246365 A	13-10-1988
		NZ 187536 A	23-03-1982
		SE 444934 B	20-05-1986
		US 4866206 A	12-09-1989
		US 4743691 A	10-05-1988
		ZA 7803349 A	27-06-1979

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference H-244-A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 02/ 24964	International filing date (day/month/year) 07/08/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 10/08/2001
Applicant THE GILLETTE COMPANY		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

METHOD OF REDUCING HAIR GROWTH BY APPLYING ALPHA-DIFLUOROMETHYLORNITHINE

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/US 02/24964

10

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/06 A61K7/48 A61K31/195 A61P17/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 25603 A (ILEX ONCOLOGY INC ;SHAKED ZE EV (US); WEIS ALEXANDER (US)) 18 June 1998 (1998-06-18)	33-35, 37-39
Y	page 7, paragraph 4 page 8, paragraph 4 page 11, paragraph 5 claims 1-3; examples 6,8,13,14	1-32,36
Y	WO 86 02269 A (HANDELMAN JOSEPH H) 24 April 1986 (1986-04-24) claims 1,2	1-32,36
A	US 5 648 394 A (BOXALL BRIAN ALFRED ET AL) 15 July 1997 (1997-07-15) the whole document	1-39
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

E earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 February 2003

Date of mailing of the international search report

06/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sierra Gonzalez, M

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 309 442 A (JUNG MICHEL ET AL) 5 January 1982 (1982-01-05) the whole document -----	1-39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/24964

12

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9825603	A	18-06-1998	AU 5526898 A WO 9825603 A1	03-07-1998 18-06-1998
WO 8602269	A	24-04-1986	US 4720489 A AT 72978 T AU 590730 B2 AU 4867385 A CA 1262335 A1 CN 85108498 A ,B DE 3585526 D1 DK 278486 A EG 17746 A EP 0198893 A1 GR 852488 A1 JP 6053680 B JP 62500932 T MX 172116 B NO 862339 A ,B, NZ 213805 A PH 26283 A WO 8602269 A1 ZA 8507846 A	19-01-1988 15-03-1992 16-11-1989 02-05-1986 17-10-1989 10-06-1986 09-04-1992 13-06-1986 30-10-1990 29-10-1986 03-02-1986 20-07-1994 16-04-1987 03-12-1993 11-06-1986 28-04-1993 10-04-1992 24-04-1986 28-05-1986
US 5648394	A	15-07-1997	AU 684251 B2 AU 4524393 A CA 2158041 A1 CN 1097982 A ,B DE 69321974 D1 DE 69321974 T2 DK 689416 T3 EP 0689416 A1 IL 109536 A JP 8507785 T NO 953580 A NZ 253858 A PL 310679 A1 RO 117413 B1 RU 2139705 C1 ZA 9403561 A	11-12-1997 11-10-1994 29-09-1994 01-02-1995 10-12-1998 27-05-1999 19-07-1999 03-01-1996 10-03-1998 20-08-1996 11-09-1995 28-07-1998 27-12-1995 29-03-2002 20-10-1999 26-01-1995
US 4309442	A	05-01-1982	AU 522660 B2 AU 3732778 A BE 868882 A1 BE 881208 A1 BE 881209 A1 CA 1091661 A1 CH 642055 A5 DE 2828739 A1 FR 2430418 A1 GB 2001960 A ,B JP 1022259 B JP 1538170 C JP 54019913 A NL 7807453 A ,B, PH 24817 A SE 7807691 A US 4330559 A US 4438270 A	17-06-1982 03-01-1980 03-11-1978 16-05-1980 16-05-1980 16-12-1980 30-03-1984 01-02-1979 01-02-1980 14-02-1979 25-04-1989 16-01-1990 15-02-1979 15-01-1979 30-10-1990 12-01-1979 18-05-1982 20-03-1984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/US 02/24964

13

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4309442	A	US 5614557 A	25-03-1997
		US 4413141 A	01-11-1983
		US 4560795 A	24-12-1985
		US 4496588 A	29-01-1985
		DK 309478 A ,B,	12-01-1979
		ES 471596 A1	01-10-1979
		ES 478610 A1	16-07-1979
		ES 478611 A1	16-07-1979
		ES 478612 A1	16-09-1979
		HK 76986 A	17-10-1986
		IE 47081 B1	14-12-1983
		IL 54912 A	30-11-1984
		IT 1105099 B	28-10-1985
		JP 1660468 C	21-04-1992
		JP 3025424 B	05-04-1991
		JP 63246365 A	13-10-1988
		NZ 187536 A	23-03-1982
		SE 444934 B	20-05-1986
		US 4866206 A	12-09-1989
		US 4743691 A	10-05-1988
		ZA 7803349 A	27-06-1979

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(CÓDIGO DE BARRAS)

(43) Fecha de Publicación Internacional
20 de Febrero del 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Número de publicación internacional:
WO 03/013449 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 7/06
7/48, 31/195 A 61P 17/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/24964

(22) Fecha de Presentación Internacional:
7 de Agosto del 2002 (07.08.2002)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:
60/311,651 10 de Agosto del 2001 (10.08.2001) US

(71) Solicitante: (Para todos los estados designados excepto US):
THE GILLETTE COMPANY [US/US]; Prudential Tower
Building Boston, MA02199 (US)

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes(Solamente para US):
STYCZYNSKI, Peter [US/US]; 55 Oak Ridge Drive,
Wrentham, MA 02093 (US). AHLUWALIA, Gurpreet, S.
[US/US]; 10804 Barnwood Lane, Potomac, MD 20854 (US).
SHANDER, Douglas [US/US]; 2A Farmstead Way, Acton,
MA 01720 (US)

(74) Mandatario: RICHARDS, John et al.; Ladas & Parry,
26 West 61 st Street, New York, NY 10023 (US).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- Con reporte de búsqueda internacional
- Antes de la expiración del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones y se va a volver a publicar en caso de la recepción de las enmiendas

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
24 de Abril del 2003

- Para explicación de los códigos de dos letras y otras abreviaturas referirse a las ("Notas Guía respecto a Códigos y abreviaturas") que aparecen al principio de cada emisión regular de la gaceta del PCT.

(54) Título: REDUCCIÓN DE CRECIMIENTO DEL VELLO APLICANDO ALFA-DIFLUOROMETILORNTTINA

(57) Resumen: El crecimiento del vello puede ser reducido utilizando una composición que incluye, la L-alfa-diflourometilornitina opticamente pura o alfa-difluorometilornitina que incluye una preponderancia de L--alfa-diflourometilornitina

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 February 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/013449 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 7/06.
7/48, 31/195, A61P 17/00

(21) International Application Number: PCT/US02/24964

(22) International Filing Date: 7 August 2002 (07.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/311,651 10 August 2001 (10.08.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): THE
GILLETTE COMPANY [US/US]; Prudential Tower
Building, Boston, MA 02199 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): STYCZYNSKI, Pe-
ter [US/US]; 55 Oak Ridge Drive, Wrentham, MA 02093
(US). AHLUWALIA, Gurpreet, S. [US/US]; 10804 Barn-
wood Lane, Potomac, MD 20854 (US). SHANDER, Dou-
glas [US/US]; 2A Farmstead Way, Acton, MA 01720 (US).

(74) Agents: RICHARDS, John et al.; Ladas & Parry, 26 West
61st Street, New York, NY 10023 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BH, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
24 April 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHOD OF REDUCING HAIR GROWTH BY APPLYING ALPHA-DIFLUOROMETHYLORNITHINE

(57) Abstract: Hair growth can be reduced using a composition including optically pure L- α -difluoromethylornithine or α -difluo-
romethylornithine including a preponderance of L- α -difluoromethylornithine.

WO 03/013449 A3

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir el crecimiento del vello humano, caracterizado porque comprende:

seleccionar un área de la piel en la cual se desea
5 un crecimiento reducido del vello, y

aplicar al área de la piel una composición dermatológicamente aceptable que comprende α -difluorometilornitina en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello, en donde la α -difluorometilornitina
10 comprende al menos aproximadamente 70% en peso de la L- α -difluorometilornitina.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 80% de la L- α -difluorometilornitina.

15 3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 90% de la L- α -difluorometilornitina.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina comprende
20 al menos aproximadamente 95% de la L- α -difluorometilornitina.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina comprende la L- α -difluorometilornitina substancialmente pura ópticamente.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina es la L- α -difluorometilornitina ópticamente pura.

7. El método de conformidad con las 5 reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, caracterizado porque la composición incluye aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30 % de la α -difluorometilornitina en peso.

8. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la composición incluye 10 aproximadamente 1% hasta aproximadamente 20% de la α -difluorometilornitina en peso.

9. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la composición incluye 15 aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% de la α -difluorometilornitina en peso.

10. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el área de la piel está sobre la cara.

11. El método de conformidad con la reivindicación 20 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina de modo que la composición proporcione una inhibición promedio del crecimiento del vello de al menos 35% cuando se prueba en una concentración de α -difluorometilornitina de 0.3% en el ensayo 25 del Hámster Sirio Dorado.

12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque la composición proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello de al menos 40% cuando se prueba en una concentración de α -difluorometilornitina de 0.3% en el ensayo del Hámster Sirio Dorado.

13. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina de modo que la composición exhiba eficacia en al menos 60% de los Hámsters Sirios Dorados cuando se prueba en una concentración de α -difluorometilornitina de 2% en el ensayo del Hámster Sirio Dorado.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la composición exhibe eficacia en al menos 75% de los Hámsters Sirios Dorados cuando se prueba en una concentración de α -difluorometilornitina de 2% en el ensayo del Hámster Sirio Dorado.

15. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina de modo que la composición exhiba eficacia máxima en al menos 40% de los Hámsters Sirios Dorados cuando se prueba en una concentración de L- α -difluorometilornitina de 2% en el ensayo del Hámster

Sirio Dorado.

16. El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la composición proporciona eficacia máxima en al menos 50% de los Hámsters Sirios Dorados cuando se prueba en una concentración de α -difluorometilornitina de 2% en el ensayo del Hámster Sirio Dorado.

17. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina de modo que la composición proporcione una inhibición promedio del crecimiento del vello de al menos 15% cuando se prueba en una concentración de α -difluorometilornitina de 1% dos veces a la semana en el ensayo del Hámster Sirio Dorado.

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la composición proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello de al menos 20% cuando se prueba en una concentración de α -difluorometilornitina de 1% dos veces a la semana en el ensayo del Hámster Sirio Dorado.

19. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina de modo que la composición proporcione una reducción promedio de la masa espacial del folículo del vello de al menos 15% cuando se

prueba en una concentración de α -difluorometilornitina de 0.5% en el ensayo de la masa del folículo del vello del Hámster Sirio Dorado.

20. El método de conformidad con la reivindicación 5 19, caracterizado porque la composición proporciona una reducción promedio de la masa del folículo del vello de al menos 45% cuando se prueba en una concentración de α -difluorometilornitina de 0.5% en el ensayo de la masa del folículo del vello del Hámster Sirio Dorado.

10 21. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina de modo que la composición proporcione una reducción promedio de la densidad del folículo del vello de al menos 20% cuando se prueba en 15 una concentración de α -difluorometilornitina de 0.5% en el ensayo de la densidad del folículo del vello del Hámster Sirio Dorado.

22. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque la composición proporciona una 20 reducción promedio de la densidad del folículo del vello de al menos 30% cuando se prueba en una concentración de α -difluorometilornitina de 0.5% en el ensayo de la densidad del folículo del vello del Hámster Sirio Dorado.

23. El método de conformidad con la reivindicación 25 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye

25
22

suficiente L- α -difluorometilornitina de modo que la α -difluorometil-ornitina, cuando se prueba en el ensayo del Crecimiento del Folículo del Vello Humano a una concentración de 0.5 mM, proporcione una inhibición del crecimiento del
5 folículo del vello de al menos 15%.

24. El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque la α -difluorometilornitina proporciona una inhibición del crecimiento del folículo del vello de al menos 25%.

10 25. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición produce significativamente menos picazón que la crema Vaniga® cuando se aplica a la cara de una mujer.

15 26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque la composición incluye aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% de la α -difluorometilornitina en peso.

20 27. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% en peso de la α -difluorometilornitina y la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina de modo que la composición proporcione un inicio más temprano de la reducción del crecimiento del vello facial que la crema
25 Vaniga® en las mujeres.

28. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% en peso de la α -difluorometilornitina y la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina de modo que la composición proporcione una reducción substancial del vello facial en al menos 50% de las mujeres cuando se aplica dos veces al día.

29. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% en peso de la α -difluorometilornitina y la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina de modo que la composición proporcione una eliminación substancialmente completa del vello facial en al menos 25% de las mujeres cuando se aplica dos veces al día.

30. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 15% en peso de la α -difluorometilornitina y la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina de modo que la composición, cuando se aplique una vez al día al área facial en las mujeres, tenga al menos la eficacia de la crema Vaniga® aplicada dos veces al día.

31. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, caracterizado porque la aplicación de dicho inhibidor tiene un efecto cosmético.

32. El uso de la α -difluorometilornitina la cual
5 comprende al menos aproximadamente 70% en peso de la L- α -difluorometilornitina para la fabricación de un medicamento para reducir el crecimiento del vello humano.

33. El método de producción de una composición para inhibir el crecimiento del vello de los mamíferos,
10 caracterizado porque comprende preparar la α -difluorometilornitina la cual comprende al menos aproximadamente 70% en peso de L- α -difluorometilornitina, y combinarla, en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello, con un vehículo o portador
15 dermatológicamente aceptable, no tóxico.

34. El método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque una composición cosmética es producida.

35. El método de conformidad con la reivindicación
20 33, caracterizado porque la α -difluorometilornitina es como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9.

36. El nuevo uso de la α -difluorometilornitina, la cual comprende al menos aproximadamente 70% en peso de la L- α -difluorometilornitina para reducir el crecimiento del
25 vello.

37. Una composición cuando se usa para reducir el crecimiento del vello humano, caracterizada porque incluye la α -difluorometilornitina que comprende al menos aproximadamente 70% en peso de la L- α -difluorometilornitina
5 en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello y un portador o vehículo dermatológicamente aceptable, no tóxico.

38. Una composición de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada porque la α -
10 difluorometilornitina es como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9.

39. Una composición de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada porque es una composición cosmética.

CLAIMS

1. A method of reducing human hair growth, comprising:
selecting an area of skin from which reduced hair growth is desired; and
applying to said area of skin a dermatologically acceptable composition
5 comprising α -difluoromethylornithine in an amount effective to reduce hair growth,
wherein the α -difluoromethylornithine comprises at least about 70% by weight of
L- α -difluoromethylornithine.
2. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine
comprises at least about 80% L- α -difluoromethylornithine.
- 10 3. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine
comprises at least about 90% L- α -difluoromethylornithine.
4. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine
comprises at least about 95% L- α -difluoromethylornithine.
5. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine
15 comprises substantially optically pure L- α -difluoromethylornithine.
6. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine is
optically pure L- α -difluoromethylornithine.
7. The method of claim 1, 2, 3, 4, 5 or 6, wherein the composition
includes about 0.1 to about 30% of the α -difluoromethylornithine by weight.
- 20 8. The method of claim 7, wherein the composition includes about 1% to
about 20% of the α -difluoromethylornithine by weight.
9. The method of claim 7, wherein the composition includes about 5% to
about 15% of the α -difluoromethylornithine by weight.
10. The method of claim 1, wherein the area of skin is on the face.
- 25 11. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes
sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition provides an average
inhibition of hair growth of at least 35% when tested at an α -difluoromethylornithine
concentration of 0.3% in the Golden Syrian Hamster assay.
12. The method of claim 11, wherein the composition provides an average
30 inhibition of hair growth of at least 40% when tested at an α -difluoromethylornithine
concentration of 0.3% in the Golden Syrian Hamster assay.
13. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes
sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition exhibits efficacy in at
least 60% of Golden Syrian Hamsters when tested at an α -difluoromethylornithine
35 concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.
14. The method of claim 13, wherein the composition exhibits efficacy in at
least 75% of Golden Syrian Hamsters when tested at an α -difluoromethyl-ornithine

concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.

15. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition exhibits maximal efficacy in at least 40% of Golden Syrian Hamsters when tested at an

5 L- α -difluoromethylornithine concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.

16. The method of claim 15, wherein the composition provides maximal efficacy in at least 50% of Golden Syrian Hamsters when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.

17. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes
10 sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition provides an average inhibition of hair growth of at least 15% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 1% in the twice a week Golden Syrian Hamster assay.

18. The method of claim 17, wherein the composition provides an average inhibition of hair growth of at least 20% when tested at an α -difluoromethylornithine
15 concentration of 1% in the twice a week Golden Syrian Hamster assay.

19. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition provides an average
reduction of hair follicle spatial mass of at least 35% when tested at an
20 α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair follicle mass assay.

20. The method of claim 19, wherein the composition provides an average reduction of hair follicle mass of at least 45% when tested at an
 α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair
follicle mass assay.

21. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes
25 sufficient L- α -difluoromethylornithine so the composition provides an average reduction of hair follicle density of at least 20% when tested at an
 α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair
follicle density assay.

22. The method of claim 21, wherein the composition provides an average
30 reduction of hair follicle density of at least 30% when tested at an
 α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair
follicle density assay.

23. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes
35 sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the α -difluoromethyl-ornithine, when tested in the Human Hair Follicle Growth assay at a concentration of 0.5 mM, provides a hair follicle growth inhibition of at least 15%.

- 15 -

24. The method of claim 23, wherein the α -difluoromethylornithine provides a hair follicle growth inhibition of at least 25%.
25. The method of claim 1, wherein the composition produces significantly less stinging than Vaniqa[®] cream when applied to the face of a woman.
- 5 26. The method of claim 25, wherein the composition includes about 5% to about 15% of the α -difluoromethylornithine by weight.
27. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 5% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine that the
- 10 composition provides an earlier onset of facial hair growth reduction than Vaniqa[®] cream in women.
28. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 5% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine that the
- 15 composition provides a substantial reduction of facial hair in at least 50% of women when applied twice a day.
29. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 5% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine that the
- 20 composition provides a substantially complete clearance of facial hair in at least 25% of women when applied twice a day.
30. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 1% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the
- 25 composition, when applied once a day to facial area in women, has at least the efficacy of Vaniqa[®] cream applied twice a day.
31. The method according to any one of claims 1 to 30, wherein said applying of said inhibitor has a cosmetic effect.
32. The use of α -difluoromethylornithine which comprises at least about
- 30 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine for the manufacture of a medicament for reducing human hair growth.
33. The method of producing a composition for inhibiting mammalian hair growth, which comprises preparing α -difluoromethylornithine which comprises at least about 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine, and combining it, in an amount
- 35 effective to reduce hair growth, with a non-toxic, dermatologically acceptable vehicle or carrier.
34. The method according to claim 33, wherein a cosmetic composition is

- 16 -

produced.

35. The method according to claim 33, wherein said α -difluoromethylornithine is as defined in any one of claims 2 to 9.

36. The new use of α -difluoromethylornithine which comprises at least
5 about 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine for reducing hair growth.

37. A composition when used for reducing human hair growth, which includes α -difluoromethylornithine which comprises at least about 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine in an amount effective to reduce hair growth and a non-toxic, dermatologically acceptable vehicle or carrier.

10 38. A composition according to claim 37, wherein said α -difluoromethylornithine is as defined in any one of claims 2 to 9.

39. A composition according to claim 37, which is a cosmetic composition.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la:
AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT
OPINION ESCRITA
(PCT Regla 66)

Para:
Richards, John
LADAS & PARRY
26 West 61st Street
New York, NY 10023
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Fecha de envío
(día/mes/año) 17.06.2003

Registro de referencia del solicitante o agente
H-244-A

RESPUESTA VENCE
Dentro de 3 mes(es) contados a partir de la
fecha anterior de envío

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/24964

Fecha de registro internacional
(día/mes/año)

07/08/2002

Fecha de prioridad

(día/mes/año)
10/08/2001

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC

A61K7/06

Solicitante

THE GILLETTE COMPANY

1. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases de opinión
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión.

¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d).

¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3.

Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9

También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4.

Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis.

Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6.

Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión.

4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 10/12/2003.

Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del
examen preliminar internacional
Oficina de Patentes Europeas
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399-4465

Funcionario autorizado/Examinador
Sierra Gonzalez, M
Agente de formalidades (incluyendo prolongación de límites de tiempo)
Lafitte-de Jong, S
No. Teléfono +31 70 340 4827

I. Bases de la Opinión

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, páginas:

1-12 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-39 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos:
☐ los dibujos, hojas:

32

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicación No. 1-31 y 36.

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. 14 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
Ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones 33-35 37-39
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-39
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones 1-31 y 36

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

ITEM III

- a. Las reivindicaciones 1-31 y 36 en cuanto se refieren al aspecto terapéutico se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i)).

ITEM V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos en esta comunicación; la numeración será adherida al resto del procedimiento:

D1: WO9825603

D2: US5648394

2. **APLICABILIDAD INDUSTRIAL (Art. 33(4) PCT)**

- a. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1-31 y 36 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente a la materia objeto de reivindicaciones del uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido para un primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico. La redacción presente de las reivindicaciones 1-31 y 36 no es permisible porque un método de reducir el crecimiento del cabello humano incluye el tratamiento médico del hirsutismo.
- b. En vista de la objeción suscitada respecto de la aplicabilidad industrial de las reivindicaciones 1-31 y 36, el siguiente examen se basó en los supuestos efectos.

38
35**3. NOVEDAD (Art. 33(2) PCT)**

- a. D1 revela una composición tópica apropiada para ser usada para reducir el crecimiento del cabello humano la cual incluye una preparación sustancialmente pura de L- α -difluorometilomitina en cantidades semejantes que parecen ser efectivas para reducir el crecimiento del cabello (ver los ejemplos 6, 8, 13 y 14 y las reivindicaciones 1-3). En conformidad, la materia objeto de las reivindicaciones 37-39 así como 33-35 no es novedosa. Por lo tanto, la presente aplicación no cumple con los requisitos del Artículo 33(2) PCT.

4. NIVEL INVENTIVO Artículo 33(3) PCT

- a. Se considera que el documento D2 representa el estado de la técnica más relevante y revela DFMO racémico para reducir el crecimiento del cabello humano (cf. reivindicaciones 1,6-8). La materia objeto de la reivindicación 1 difiere en que se usa el enantiómero L- α -difluorometilomitina en su lugar.
- e. El problema que hay que resolver por medio de la presente invención por lo tanto puede considerarse que proporciona un método mejorado para reducir el crecimiento del cabello humano. La solución propuesta es usar el enantiómero L- α -difluorometilomitina (ver página 3 último párrafo y página 4, primer párrafo).
- f. Por lo tanto no puede considerarse que esta solución comprende un paso inventivo por las siguientes razones: generalmente se asume que, para compuestos con un carbono asimétrico, uno de los enantiómeros generalmente es más activo que el otro. Una vez que se conozca un racemato fisiológicamente activo, es obvio examinar los enantiómeros para comparar sus actividades con el racemato. La forma racémica es descrita en la reducción del crecimiento del cabello humano (D2: columna 1, líneas 12-18 y D3: reivindicaciones 1-2). Se dice que la reducción del crecimiento del cabello ocurre vía la inhibición de la enzima descarboxilasa omitina. Por otra parte, D1 reporta que L- α -difluorometilomitina es el enantiómero responsable principalmente de la inhibición de la descarboxilasa omitina (página 7, líneas 20-21). Se describe que tiene actividad farmacológica mejorada comparado con el DFMO racémico (página 10, último párrafo y página 11). Con este conocimiento, sería obvio examinar el enantiómero L- α -difluorometilomitina en particular cuando se desee tener un método mejorado para reducir el crecimiento del cabello.

No puede aducirse un efecto mejorado como evidencia de un paso inventivo si surge de exámenes obvios. Por lo tanto, no puede considerarse inventiva la materia objeto de las reivindicaciones 1-6 así como de las reivindicaciones independientes 32 y 36.

- h. Parece ser que las características técnicas de las reivindicaciones 7-31 son una práctica común en la técnica y no parece que llevarán a ningún efecto sorprendente.
- i. En vista de lo anterior, la presente solicitud no cumple con los requisitos de los Artículos 33(3) PCT, porque la materia objeto de las reivindicaciones 1-32 y 36 no comprende un paso inventivo.

16 de Septiembre del 2003

FAX: 011 31 70 340 3016

No. de páginas ()

5

Oficina Europea de Patentes

P:B: 5818 Patentlan 2

NL 2280 HV Rijswijk

10 Estimados señores:

Con referencia a: The Gillette Company

Solicitud de Patente Internacional:

PCT/US02/24964

15

Expediente de Abogado No.: H244A - OL287583-3

Esta es en respuesta a la Opinión Escrita del
17 de Junio.

Favor de reemplazar las reivindicaciones
20 actualmente en archivo, con las reivindicaciones revisadas
anexas a la presente. Se adjunta una copia de la versión
previa de las reivindicaciones, que muestran los cambios
hechos en el manuscrito.

Las reivindicaciones de método de tratamiento
25 han sido restringidas toda a métodos cosméticos a fin de

poner en claro que son industrialmente aplicables y se
adicionó una nueva reivindicación 32 enfocada a una
segunda reivindicación de "tipo Suizo" dependiente de la
reivindicación amplia de tipo Suizo enfocada a la
5 producción de un medicamento para el tratamiento de las
reivindicaciones de composición han sido restringidas a
composiciones cosméticas.

La solicitud internacional WO98/25603
describe el uso de composiciones de DFMO no racémica para
10 el tratamiento de cánceres. Sin embargo no parece que
alguna de las composiciones descritas fuese considerada
como "cosmética" de manera tal que las reivindicaciones de
composición de la presente invención se distinguen en esta
referencia.

15 Enfocándose ahora a la cuestión del paso
inventivo, la posición del Examinador parece ser que
debido al uso de DFMO en el control de crecimiento de
vello es conocido a partir de la patente de los Estados
Unidos de Norteamérica No. 5,648,394 hubiese sido obvio
20 reemplazar lo que aparentemente es una mezcla racémica
descrita en esta patente, por el producto no racémico
descrito en la WO98/25603. Respetuosamente los
solicitantes están en desacuerdo. No hay razón por la que
una persona experimentada en la técnica hubiese creído que
25 enantiómero es efectivo para el tratamiento del cáncer sea

efectivo para prevenir el crecimiento del vello. No es evidente que los mecanismos involucrados en el desarrollo del cáncer y el crecimiento del vello se encuentren relacionados. Inclusive tampoco está claro que el mismo tipo de ODC se encuentre involucrado. Las células cancerosas son altamente proliferativas pero carecen de diferenciación la cual es una diferencia clave entre el crecimiento del cáncer en general y el crecimiento de otros tejidos normales. A diferencia del crecimiento del cáncer, el crecimiento del folículo del vello esta caracterizado por rutas de diferenciación bien estructuradas que son las responsables de la producción del vástago del vello. Sin la diferenciación la fibra de vello no se formará. Un proceso de diferenciación no es solamente distinto al de las rutas de proliferación de las células cancerosas sino que también se encuentra altamente regulado por varios sistemas enzimáticos. El folículo es uno de los órganos más diferenciados del cuerpo. Por ningún medio esta claro qué lo que funcione en una masa no diferenciada de células cancerosas sea relevante para un órgano diferenciado.

Se ha reportado que la cantidad de naturaleza de enzima puede diferir de hecho entre las células cancerosas y otros tipos de células. Jean Leveque et. al (2000). Además se ha observado que "en el tejido canceroso

las poliáminas se incrementaron significativamente"; Thomas O'Brien et. Al (1987) y que "también se ha presentado evidencia que los extractos de tumores epidérmicos, pero no la epidermis normal tratada con PMA, contienen dos formas distintas de ODC que difieren notablemente en sus propiedades catalíticas"; Junichi Okuzumi et. al (1991), muestran actividad significativamente incrementada de la ODC en el tejido de cáncer gástrico humano en comparación con el control. El artículo muestra también la regulación diferencial de la ODC a partir de tejido canceroso en comparación con tejido normal, mediante un regulador bioquímico de la ODC, del GTP; una revisión reciente realizada por Schipper (2002) titulada "Patrones de Distribución de ornitina descarboxilasa en células y tejidos: Hechos, Problemas, y Postulados" describe con mayor detalle las formas específicas de tipos de células de ODC y su regulación diferencial en base al estado fisiológico del tejido (Crecimiento, diferenciación y transformación maligna, etc.)

No hay base para realizar predicción de la utilidad en el control del crecimiento del vello en vista a la totalidad de conocimientos generales de los experimentados en la técnica.

La existencia de múltiples formas de ODC en

diferentes tejidos ha sido reportada también en Mitchell et al 1988, Autelli et al 1995, y Richards et al 1993). El artículo de Autelli muestra también que las dos formas tienen una vida media diferente. Esto hace también impredecible como funcionará un inhibidor enzimático (DFMO) en una de las dos formas de enzima contra la otra, para mantener inhibida la actividad enzimática. La cinética de la inhibición enzimática, la constante de inhibición (K_i) y la tasa de rotación de la enzima (vida media) juegan todos un papel en la determinación de la efectiva final de un producto que contenga un inhibidor enzimático. Dado que el crecimiento de la célula cancerosa y en el crecimiento del vello, son diferentes, la enzima ODC en los dos tipos de tejidos es probablemente también diferente a la del análisis anterior, y se espera que la cinética de la inhibición enzimática así como la tasa de rotación enzimática (vida media) sean también diferentes y se esperaría entonces que un enantiómero determinado de un inhibidor de la forma L o D (L-DFMO o D-DFMO o el racemato D, L-DFMO) se comporte en forma diferente y en una manera impredecible.

De esta manera, una persona de experiencia ordinaria en la técnica, que busque mejorar o la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5,648,394, por ejemplo, no tomaría en cuenta D1 y concluiría que el L-

DFMO tendría más actividad que la D-DFMO en la reducción del crecimiento del vello.

Por lo tanto se expone que el uso de una alta transportación de la forma L de la DFMO para la reducción
5 del crecimiento del vello, de ninguna manera se encuentra indicado en la técnica anterior y consecuentemente es inventivo.

Además, una solicitud de los Estados Unidos de Norteamérica publicada (US 2002/0045663) en la cual
10 parece ser el mismo grupo involucrado en D1, describe composiciones que incluyen el D-DFMO para el tratamiento del cáncer. Parece que los inventores creen que la D-DFMO tiene menores efectos secundarios que la L-DFMO. Estas descripciones contradictorias no proporcionarían guía real
15 alguna a una persona de experiencia ordinaria en la técnica, que busque realizar mejoras a la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5,648,394.

Además, aunque D1 describe que el L-DFMO es más activo que la D-DFMO para inhibir la ODC, al menos
20 otra referencia (C. Danzin et. al. Absence of Stereospecificity en the Suicide inhibition of Ornithine Decarboxilase, en Biochemistry of Vitamin B6, 1987) describe que no existe estereospecificidad en la DFMO para la inhibición de la ODC.

25 Además, el análisis demuestra que la L-DFMO

tiene mayor actividad reductora del crecimiento del vello que la D,L-DFMO pero no tiene efectos secundarios adicionales en comparación con las composiciones que incluyen D,L-DFMO.

5 Por lo tanto se solicita la expedición de un reporte del Examen Preliminar que confirme la patentabilidad de las reivindicaciones 1-35.

Atentamente

10

John Richards

LADAS & PARRY

26 West 61st. Street

15

New York, New York 10023

Tel. (212) 708-1915

Fax. +(212) 246-8959

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un método cosmético para la reducción del crecimiento del vello humano, caracterizado porque comprende:

5 seleccionar un área de la piel en la cual se desea un crecimiento reducido del vello; y

aplicar a esa área de la piel, una composición dermatológicamente aceptable que comprenda V-difluorometilornitina en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello, en donde la V-difluorometilornitina
10 comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de L-V-difluorometilornitina.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la V-difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 80 %
15 de L-V-difluorometilornitina.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la V-difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 90 % de L-V-difluorometilornitina.

20 4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la V-difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 95 % de L-V-difluorometilornitina.

25 5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la V-
Reivindicaciones Enmendadas ROE

difluorometilornitina comprende L-V-difluorometilornitina en forma substancial ópticamente pura.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la V-difluorometilornitina es L-V-difluorometilornitina ópticamente pura.

7. El método de conformidad con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, caracterizado porque la composición incluye desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30 % de la V-difluorometilornitina, en peso.

8. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la composición incluye desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 20 % de la V-difluorometilornitina, en peso.

9. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la composición incluye desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % de la V-difluorometilornitina, en peso.

10. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el área de la piel es en la cara.

11. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la V-difluorometilornitina incluye suficiente L-V-

Reivindicaciones Enmendadas ROE

5 difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello, de al menos 35 % cuando se analiza a una concentración de V-difluorometilornitina de 0.3 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

10 12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque la composición proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello, de al menos 40 % cuando se analiza a una concentración de V-difluorometilornitina de 0.3 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

15 13. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la V-difluorometilornitina incluye suficiente L-V-difluorometilornitina, de manera tal que la composición exhibe eficacia en al menos el 60 % de los Hámsters Sirios Dorados cuando se someten al análisis a una concentración de V-difluorometilornitina de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

20 14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la composición exhibe eficacia en al menos el 75 % de los Hámsters Sirios Dorados analizados a una concentración de V-difluorometilornitina de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

Reivindicaciones Enmendadas ROE

15. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la V-difluorometilornitina incluye suficiente L-V-difluorometilornitina, de manera tal que la composición exhibe una eficacia máxima en al menos 40 % de los Hámsters Sirios Dorados cuando se analizan a una concentración de L-V-difluorometilornitina de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

16. El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la composición proporciona eficacia máxima en al menos el 50 % de los Hámsters Sirios Dorados cuando se analizan a una concentración de V-difluorometilornitina de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

17. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la V-difluorometilornitina incluye suficiente L-V-difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello, de al menos 15 %, cuando se analiza a una concentración de V-difluorometilornitina de 1 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado dos veces por semana.

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la composición

Reivindicaciones Enmendadas ROE

proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello, de al menos 20 %, cuando se analiza a una concentración de V-difluorometilornitina de 1 %, en el ensayo en Hámster Sirio Dorado dos veces por semana.

5 19. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la V-difluorometilornitina incluye suficiente L-V-difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una reducción promedio de la masa espacial del
10 folículo piloso, de al menos 35 % cuando se analiza a una concentración de V-difluorometilornitina de 0.5 % en el ensayo de la masa del folículo piloso en Hámster Sirio Dorado.

15 20. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la composición proporciona una reducción promedio de la masa del folículo piloso de al menos 45 % cuando se analiza a una concentración de V-difluorometilornitina de 0.5 % en el ensayo de la masa del folículo piloso en ~~hse~~ Hámster Sirio Dorado.

20 21. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la V-difluorometilornitina incluye suficiente L-V-difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una reducción promedio de la densidad del

Reivindicaciones Enmendadas ROE

5 22. El método de conformidad con la
reivindicación 21, caracterizado porque proporciona una
reducción promedio de la densidad del folículo piloso de al
menos 30 % cuando se analiza a una concentración de V-
difluorometilornitina de 0.5 % en el ensayo de la densidad
10 del folículo piloso en Hámster Sirio Dorado.

23. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la V-difluorometilornitina incluye suficiente L-V-difluorometilornitina, de manera tal que la V-difluorometilornitina, cuando se analiza en el ensayo del crecimiento del folículo piloso humano, a una concentración de 0.5 mM, proporciona una inhibición del crecimiento del folículo piloso de al menos 15 %.

20 24. El método de conformidad con la
reivindicación 23, caracterizado porque la V-
difluorometilornitina proporciona una inhibición del
crecimiento del folículo piloso de al menos 25 %.

25. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición produce

significativamente menos picazón que la crema Vaniga® cuando se aplica a la cara de una mujer.

26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque la composición incluye desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % de la V-difluorometilornitina, en peso.

27. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % en peso de la V-difluorometilornitina y la V-difluorometilornitina incluye suficiente L-V-difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona un inicio más temprano de la reducción del crecimiento del vello facial, en comparación con la crema Vaniga® en mujeres.

28. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % en peso de la V-difluorometilornitina y la V-difluorometilornitina incluye suficiente L-V-difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una reducción substancial del vello facial en al menos el 50 % de las mujeres, cuando se aplica dos veces al día.

Reivindicaciones Enmendadas ROE

29. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % en peso de la V-difluorometilornitina y la V-difluorometilornitina incluye suficiente L-V-difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una eliminación, substancialmente completa, del vello facial, en al menos 25 % de las mujeres, cuando se aplica dos veces al día.

30. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 15 % en peso de la V-difluorometilornitina y la V-difluorometilornitina incluye suficiente L-V-difluorometilornitina, de manera tal que la composición, cuando se aplica una vez al día, al área facial en mujeres, tiene al menos la eficacia de la crema Vaniga® aplicada dos veces al día.

31. El uso de V-difluorometilornitina, caracterizado porque comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de L-V-difluorometilornitina, para la manufactura de un medicamento para reducir el crecimiento del vello humano.

32. El uso de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque es para la producción de un

medicamento para el tratamiento del hirsutismo.

5 33. Una composición cosmética, cuando se usa
para reducir el crecimiento del vello humano, que incluye V-
difluorometilornitina, caracterizado porque comprende al
menos aproximadamente 70 % en peso de L-V-
difluorometilornitina, en una cantidad efectiva para reducir
el crecimiento del vello y un vehículo o portador
dermatológicamente aceptable, no tóxico.

10 34. Una composición de conformidad con la
reivindicación 33, caracterizado porque la V-
difluorometilornitina es como se definió en cualesquiera de
las reivindicaciones de la 2 a la 9.

From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Richards, John
LADAS & PARRY
26 West 61st Street
New York, NY 10023
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

RECEIVED

JUN 23 2003

LSF

Date of mailing
(day/month/year)

17.06.2003

Applicant's or agent's file reference

H-244-A

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.

PCT/US02/24964

International filing date (day/month/year)

07/08/2002

Priority date (day/month/year)

10/08/2001

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

A61K7/06

Applicant

THE GILLETTE COMPANY 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 ☒ Basis 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)(ii) 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 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

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 communication with the examiner, see Rule 66.6.

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: 10/12/2003.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

 European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 851 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

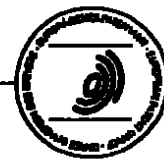
Authorized officer / Examiner

Sierra Gonzalez, M

Formalities officer (incl. extension of time limits)

Lafitte-de Jong, S

Telephone No. +31-70-340 4827



EU 50

CENTRAL ACTION

VR

70597

7/17/23

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/US02/24964**

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:

1-12 as originally filed

Claims, No.:

1-39 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 48.3(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 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:

58
55

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/US02/24964

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:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-31 and 36 ,

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 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 written opinion cannot be drawn 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 Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N) Claims 33-35 37-39

Inventive step (IS) Claims 1-39

Industrial applicability (IA) Claims 1-31 and 36 as far as the therapeutic method is concerned

~~59~~
56

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/US02/24964**

2. Citations and explanations
see separate sheet

ITEM III

- a. Claims 1-31 and 36 as far as the therapeutic aspect are concerned 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).

ITEM V

1. The following documents are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: WO9825603

D2: US5648394

2. **INDUSTRIAL APPLICABILITY (Art. 33(4) PCT)**

- a. For the assessment of the present claims 1-31 and 36 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. The present wording of claims 1-31 and 36 is not allowable since a method of reducing human hair growth includes the medical treatment of hirsutism.
- b. In view of the objection raised with respect to industrial applicability of claims 1-31 and 36, the following examination has been based on the alleged effects.

58

3. NOVELTY (Art. 33(2) PCT)

- a. D1 discloses a topical composition suitable to be used for reducing human hair growth which includes a substantially pure preparation of L- α -difluoromethylornithine in similar amounts that seem to be effective to reduce hair growth (see examples 6, 8, 13 and 14 and claims 1-3). Accordingly, the subject-matter of claims 37-39 as well as 33-35 is not new. Thus, the present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT.

4. INVENTIVE STEP (Art. 33(3)PCT)

- a. Document D2 is considered to represent the most relevant state of the art and discloses racemic DFMO for reducing human hair growth (cf. claims 1,6-8). The subject-matter of claim 1 differs in that the L- α -difluoromethylornithine enantiomer is used instead.
- e. The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing an enhanced method of reducing human hair growth. The proposed solution is to use the L- α -difluoromethylornithine enantiomer (see page 3 last paragraph and page 4, first paragraph).
- f. This solution cannot however be considered as involving an inventive step for the following reasons: It is generally assumed that, for compounds with one asymmetrical carbon, one of the enantiomers is usually more active than the other. Once a physiologically active racemate is known, it is obvious to test the enantiomers to compare their activities with the racemate. The racemic form is described in the reduction of human hair growth (D2: column 1, lines 12-18 and D3: claims 1-2). The reduction of hair growth is said to occur via the inhibition of the enzyme ornithine decarboxylase. On the other hand D1 reports that L- α -difluoromethylornithine is the enantiomer primarily responsible for ornithine decarboxylase inhibition (page 7, lines 20-21). It is described as having enhanced pharmacological activity as compared to racemic DFMO (page 10, last paragraph and page 11). Having this knowledge, it would be obvious to test the L- α -difluoromethylornithine enantiomer in particular when wishing to have an enhanced method of reducing hair growth. An enhanced

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/24964

62
59

effect cannot be adduced as evidence of inventive step if it emerges from obvious tests. Therefore, the subject-matter of claims 1-6 as well as independent claims 32 and 36 cannot be considered inventive.

- h. The technical features of dependent claims 7-31 seem to be common practice in the art and do not appear to lead to any surprising effect.
- i. In view of the above, the present application does not meet the requirements of Articles 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1-32 and 36 does not involve an inventive step.

M.J. Sierra-González

September 16, 2003

FAX: 011 31 70 340 3016
No. of pages () ✓

European Patent Office
P.B. 5818 Patentlan 2
NL 2280 HV Rijswijk

Dear Sirs:

Re: The Gillette Company
International Patent Appln: PCT/US02/24964
Attorney Docket No.: H244A - OL287583-3

This is in response to the Written Opinion of June 17.

Please replace the claims at present on file with the revised claims enclosed herewith. A copy of the previous version of the claims showing the changes made in manuscript is enclosed.

The method of treatment claims have all been restricted to cosmetic methods so as to make it clear that they are industrially applicable and a new claim 32 added directed to a second "Swiss type" claim dependent upon the broad Swiss-type claim directed to the production of a medicament for treatment of hirsutism. The composition claims have been restricted to cosmetic compositions.

International application WO98/25603 describes use of non-racemic DFMO compositions for treatment of cancers. However, it does not seem that any of the compositions described would be regarded as being "cosmetic" so that the composition claims of the present invention are distinguished over this reference.

Turning now to the question of inventive step, the Examiner's position seems to be that because the use of DFMO in control of hair growth is known from U.S. Patent No. 5,648,394 it would be obvious to replace what is apparently a racemic mixture described in that patent by the non-racemic product described in WO98/25603. The applicants respectfully disagree. There is no reason why one skilled in the art should believe that the enantiomer which is effective for the treatment of cancer would be effective to prevent hair growth. It is not apparent that the mechanisms involved in cancer development and hair growth are related. Indeed it is not even clear that the same type of ODC is involved. Cancer cells are highly proliferative but lack differentiation which is a key difference between cancer growth in general and the growth of other normal tissue. Unlike cancer growth, hair follicle growth is characterized by well structured differentiation pathways which are responsible for the production of the hair shaft. Without the differentiation the hair fiber will not form. A differentiation process is not only distinct from the proliferation pathways of cancer cells but is also highly regulated by various enzyme systems. The follicle is one of the most differentiated organs in the body. It is by no means clear that what works in a non-differentiated mass of cancer cells will be relevant to such a differentiated organ.

It has been reported that the amount and nature of the enzyme may in fact differ between cancer cells and other types of cell. Jean Leveque et. al (2000) Furthermore it has been noted "in cancer tissue, polyamines were significantly increased —"; Thomas O'Brien et. al (1987) and that "Evidence is also presented that extracts of epidermal tumors, but not PMA-treated normal epidermis, contain two distinct forms of ODC that differ markedly in their catalytic properties"; Junichi Okuzumi et. al.(1991) - show significantly increased ODC activity in human gastric cancer tissue compared to control. The article also shows differential regulation of ODC from the cancerous vs. the normal tissue by a biochemical regulator of ODC, the GTP; A recent review by Schipper (2002) titled "Distribution Patterns of ornithine Decarboxylase in Cells and Tissues: Facts, Problems, and Postulates" describes in more detail the cell type-specific forms of ODC and their differential regulation based on the physiological status of the tissue (growth, differentiation, and malignant transformation etc.

There is no basis for making prediction of utility in hair growth control in the light of the totality of the general knowledge of those skilled in the art.

The existence of multiple forms of ODC in different tissue has also be reported in Mitchell et al 1988, Autelli et al 1995, and Richards et al 1993). The Autelli's article also shows that the two forms have different half-life. This further makes it unpredictable how an enzyme inhibitor (DFMO) will work on one of the two enzyme forms vs the other in keeping the enzyme activity inhibited. The kinetics of enzyme inhibition, the inhibition constant (K_i) and the rate of enzyme turn over (half-life) all play a role in determining the end effectiveness of a product containing an enzyme inhibitor. Since cancer cell growth and

hair growth are different, the ODC enzyme in the two tissue types is also likely to be different from the above discussion, the kinetics of enzyme inhibition as well as the enzyme turn over rate (half-life) are also expected to be different, therefore, a given enantiomer of an inhibitor L- or D- form (L-DFMO or D-DFMO or the racemate D,L-DFMO) would be expected to behave differently and in an unpredictable manner.

Thus, a person of ordinary skill in the art, looking to improve on U.S. Patent No. 5,648,394, for example, would not look at D1 and conclude that L-DFMO would have more activity than D-DFMO in reducing hair growth.

It is therefore submitted that the use of a high transportation of the L form of DFMO for hair growth reduction is by no means indicated by the prior art and consequently is inventive.

Moreover, a published US application (US 2002/0045663) by what appears to be the same group involved in D1 describes compositions including D-DFMO for treating cancer. It appears that the inventors believe that D-DFMO has fewer side effects than L-DFMO. These contradictory teachings would not provide any real guidance to a person of ordinary skill in the art looking to improve on U.S. PATENT NO. 5,648,394.

Furthermore, although D1 teaches that L-DFMO is more active than D-DFMO in inhibiting ODC, at least one other reference (C. Danzin et. al. Absence of Stereospecificity in the Suicide inhibition of Ornithine Decarboxylase. in Biochemistry of Vitamin B6, 1987) teaches that there is no stereospecificity in DFMO for ODC inhibition.

In addition, testing demonstrates that L-DFMO has higher hair growth reducing activity than D,L-DFMO but has no additional side effects in comparison to compositions including D,L-DFMO.

The issue of an International Preliminary Examination Report confirming the patentability of claims 1-35 is therefore requested.

Respectfully submitted,

John Richards
LADAS & PARRY
26 West 61st. Street
New York, New York 10023
Tel. (212) 708-1915
Fax. +(212) 246-8959

CLAIMS

1. A cosmetic method of reducing human hair growth, comprising:
selecting an area of skin from which reduced hair growth is desired; and
applying to said area of skin a dermatologically acceptable composition comprising α -difluoromethylornithine in an amount effective to reduce hair growth, wherein the α -difluoromethylornithine comprises at least about 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine.
2. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine comprises at least about 80% L- α -difluoromethylornithine.
3. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine comprises at least about 90% L- α -difluoromethylornithine.
4. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine comprises at least about 95% L- α -difluoromethylornithine.
5. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine comprises substantially optically pure L- α -difluoromethylornithine.
6. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine is optically pure L- α -difluoromethylornithine.
7. The method of claim 1, 2, 3, 4, 5 or 6, wherein the composition includes about 0.1 to about 30% of the α -difluoromethylornithine by weight.
8. The method of claim 7, wherein the composition includes about 1% to about 20% of the α -difluoromethylornithine by weight.
9. The method of claim 7, wherein the composition includes about 5% to about 15% of the α -difluoromethylornithine by weight.
10. The method of claim 1, wherein the area of skin is on the face.
11. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition provides an average inhibition of hair growth of at least 35% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 0.3% in the Golden Syrian Hamster assay.
12. The method of claim 11, wherein the composition provides an average inhibition of hair growth of at least 40% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 0.3% in the Golden Syrian Hamster assay.

13. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition exhibits efficacy in at least 60% of Golden Syrian Hamsters when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.
14. The method of claim 13, wherein the composition exhibits efficacy in at least 75% of Golden Syrian Hamsters when tested at an α -difluoromethyl-ornithine concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.
15. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition exhibits maximal efficacy in at least 40% of Golden Syrian Hamsters when tested at an L- α -difluoromethylornithine concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.
16. The method of claim 15, wherein the composition provides maximal efficacy in at least 50% of Golden Syrian Hamsters when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.
17. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition provides an average inhibition of hair growth of at least 15% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 1% in the twice a week Golden Syrian Hamster assay.
18. The method of claim 17, wherein the composition provides an average inhibition of hair growth of at least 20% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 1% in the twice a week Golden Syrian Hamster assay.
19. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition provides an average reduction of hair follicle spatial mass of at least 35% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair follicle mass assay.
20. The method of claim 19, wherein the composition provides an average reduction of hair follicle mass of at least 45% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair follicle mass assay.
21. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so the composition provides an average reduction of hair follicle density of at least 20% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in

the Golden Syrian Hamster hair follicle density assay.

22. The method of claim 21, wherein the composition provides an average reduction of hair follicle density of at least 30% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair follicle density assay.
23. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the α -difluoromethylornithine, when tested in the Human Hair Follicle Growth assay at a concentration of 0.5 mM, provides a hair follicle growth inhibition of at least 15%.
24. The method of claim 23, wherein the α -difluoromethylornithine provides a hair follicle growth inhibition of at least 25%.
25. The method of claim 1, wherein the composition produces significantly less stinging than Vaniqa[®] cream when applied to the face of a woman.
26. The method of claim 25, wherein the composition includes about 5% to about 15% of the α -difluoromethylornithine by weight.
27. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 5% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine that the composition provides an earlier onset of facial hair growth reduction than Vaniqa[®] cream in women.
28. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 5% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine that the composition provides a substantial reduction of facial hair in at least 50% of women when applied twice a day.
29. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 5% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine that the composition provides a substantially complete clearance of facial hair in at least 25% of women when applied twice a day.
30. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 1% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition, when applied once a day to facial area in women, has at least the efficacy of Vaniqa[®] cream applied twice a day.
31. The use of α -difluoromethylornithine which comprises at least about 70% by weight

of L- α -difluoromethylornithine for the manufacture of a medicament for reducing human hair growth.

32. The use as claimed in claim 31, for production of a medicament for treatment of hirsutism.

33. A cosmetic composition when used for reducing human hair growth, which includes α -difluoromethylornithine which comprises at least about 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine in an amount effective to reduce hair growth and a non-toxic, dermatologically acceptable vehicle or carrier.

34. A composition according to claim 33, wherein said α -difluoromethylornithine is as defined in any one of claims 2 to 9.

*Cometic*CLAIMS

1. A method of reducing human hair growth, comprising:
selecting an area of skin from which reduced hair growth is desired; and
applying to said area of skin a dermatologically acceptable composition
5 comprising α -difluoromethylornithine in an amount effective to reduce hair growth,
wherein the α -difluoromethylornithine comprises at least about 70% by weight of
L- α -difluoromethylornithine.
2. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine
comprises at least about 80% L- α -difluoromethylornithine.
- 10 3. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine
comprises at least about 90% L- α -difluoromethylornithine.
4. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine
comprises at least about 95% L- α -difluoromethylornithine.
5. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine
15 comprises substantially optically pure L- α -difluoromethylornithine.
6. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine is
optically pure L- α -difluoromethylornithine.
7. The method of claim 1, 2, 3, 4, 5 or 6, wherein the composition
includes about 0.1 to about 30% of the α -difluoromethylornithine by weight.
- 20 8. The method of claim 7, wherein the composition includes about 1% to
about 20% of the α -difluoromethylornithine by weight.
9. The method of claim 7, wherein the composition includes about 5% to
about 15% of the α -difluoromethylornithine by weight.
10. The method of claim 1, wherein the area of skin is on the face.
- 25 11. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes
sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition provides an average
inhibition of hair growth of at least 35% when tested at an α -difluoromethylornithine
concentration of 0.3% in the Golden Syrian Hamster assay.
12. The method of claim 11, wherein the composition provides an average
30 inhibition of hair growth of at least 40% when tested at an α -difluoromethylornithine
concentration of 0.3% in the Golden Syrian Hamster assay.
13. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes
sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition exhibits efficacy in at
least 60% of Golden Syrian Hamsters when tested at an α -difluoromethylornithine
35 concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.
14. The method of claim 13, wherein the composition exhibits efficacy in at
least 75% of Golden Syrian Hamsters when tested at an α -difluoromethyl-ornithine

concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.

15. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition exhibits maximal efficacy in at least 40% of Golden Syrian Hamsters when tested at an

5 L- α -difluoromethylornithine concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.

16. The method of claim 15, wherein the composition provides maximal efficacy in at least 50% of Golden Syrian Hamsters when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.

17. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes
10 sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition provides an average inhibition of hair growth of at least 15% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 1% in the twice a week Golden Syrian Hamster assay.

18. The method of claim 17, wherein the composition provides an average inhibition of hair growth of at least 20% when tested at an α -difluoromethylornithine
15 concentration of 1% in the twice a week Golden Syrian Hamster assay.

19. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition provides an average reduction of hair follicle spatial mass of at least 35% when tested at an
20 α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair follicle mass assay.

20. The method of claim 19, wherein the composition provides an average reduction of hair follicle mass of at least 45% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair follicle mass assay.

21. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so the composition provides an average reduction of hair follicle density of at least 20% when tested at an
25 α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair follicle density assay.

22. The method of claim 21, wherein the composition provides an average reduction of hair follicle density of at least 30% when tested at an
30 α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair follicle density assay.

23. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes
35 sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the α -difluoromethyl-ornithine, when tested in the Human Hair Follicle Growth assay at a concentration of 0.5 mM, provides a hair follicle growth inhibition of at least 15%.

- 24. The method of claim 23, wherein the α -difluoromethylornithine provides a hair follicle growth inhibition of at least 25%.
- 25. The method of claim 1, wherein the composition produces significantly less stinging than Vaniqa[®] cream when applied to the face of a woman.
- 5 26. The method of claim 25, wherein the composition includes about 5% to about 15% of the α -difluoromethylornithine by weight.
- 27. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 5% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine that the
- 10 composition provides an earlier onset of facial hair growth reduction than Vaniqa[®] cream in women.
- 28. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 5% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine that the
- 15 composition provides a substantial reduction of facial hair in at least 50% of women when applied twice a day.
- 29. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 5% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine that the
- 20 composition provides a substantially complete clearance of facial hair in at least 25% of women when applied twice a day.
- 30. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 1% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the
- 25 composition, when applied once a day to facial area in women, has at least the efficacy of Vaniqa[®] cream applied twice a day.
- 31. The method according to any one of claims 1 to 30, wherein said applying of said inhibitor has a cosmetic effect.
- 32. 31 The use of α -difluoromethylornithine which comprises at least about
- 30 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine for the manufacture of a medicament for reducing human hair growth.
- 33. ~~The method of producing a composition for inhibiting mammalian hair growth, which comprises preparing α -difluoromethylornithine which comprises at least about 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine, and combining it, in an amount~~
- 35 effective to reduce hair growth, with a non-toxic, dermatologically acceptable vehicle or carrier.
- 34. The method according to claim 33, wherein a cosmetic composition is

32 31 The use of α -difluoromethylornithine which comprises at least about 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine for the manufacture of a medicament for reducing human hair growth.

33. The method of producing a composition for inhibiting mammalian hair growth, which comprises preparing α -difluoromethylornithine which comprises at least about 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine, and combining it, in an amount effective to reduce hair growth, with a non-toxic, dermatologically acceptable vehicle or carrier.

34. The method according to claim 33, wherein a cosmetic composition is

32 31 The use of α -difluoromethylornithine which comprises at least about 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine for the manufacture of a medicament for reducing human hair growth.

produced.

35. The method according to claim 33, wherein said α -difluoromethylornithine is as defined in any one of claims 2 to 9.

36. The new use of α -difluoromethylornithine which comprises at least about 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine for reducing hair growth.

37. A composition when used for reducing human hair growth, which includes α -difluoromethylornithine which comprises at least about 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine in an amount effective to reduce hair growth and a non-toxic, dermatologically acceptable vehicle or carrier.

38. A composition according to claim 37, wherein said α -difluoromethylornithine is as defined in any one of claims 2 to 9.

39. A composition according to claim 37, which is a cosmetic composition.

71

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes H-244-A	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/US02/24964	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 07.08.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10.08.2001

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7
A61K7/06

Solicitante
THE GILLETTE COMPANY

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36..

2. Este REPORTE consta de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula.

☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total 4 de páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I	☒	Bases del reporte
II	☐	Prioridad
III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
IV	☐	Falta de unidad de invención
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
VI	☐	Ciertos documentos citados
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 21.02.2003	Fecha de terminación de este reporte 31.10.2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax. +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Sierra Gonzalez, M Teléfono No. +31 70 340-3751

75
72

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-12 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-34 recibidas en 17.09.2003 con carta de 16.09.2003

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

76
73

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad	Sí: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 31,33,34
Nivel inventivo	Sí: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-34
Aplicabilidad industrial	Sí: Reivindicaciones 1 -34
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

ITEM V

Se hace referencia a los siguientes documentos en esta comunicación; la numeración será adherida al resto del procedimiento:

D1: WO9825603

D2: US5648394

2. NOVEDAD (Art. 33(2) PCT)

- a. La composición de los ejemplos 6, 8, 13 y 14 en D1, aún si se revelara para el tratamiento o prevención del cáncer de piel, es una composición tópica apropiada para ser usada para reducir el crecimiento del cabello humano. Las composiciones incluyen una preparación sustancialmente pura de L- α -difluorometilomitina en cantidades semejantes que parece ser efectiva para reducir el crecimiento del cabello (ver también las reivindicaciones 1-3) en un portador dermatológicamente aceptable. Por lo tanto, estas incorporaciones caen dentro del alcance de las reivindicaciones 33 y 34 (cf. Lineamientos del Examen Preliminar del PCT III.4.8). En conformidad, la materia objeto de las reivindicaciones 33 y 34 no puede considerarse novedosa.
- b. Un método para reducir el crecimiento del cabello humano, como ha sido reconocido por el solicitante, puede implicar un tratamiento cosmético así como un tratamiento terapéutico. De acuerdo a esto, la materia objeto de la reivindicación 31, en cuanto al tratamiento cosmético se refiere, también se anticipa por los contenidos de D1. La materia objeto de la presente reivindicación 32, limitada al uso terapéutico, es decir hirsutismo es permisible desde el punto de vista de la novedad sobre D1.
- c. La presente solicitud no cumple con los requisitos del Artículo 33(2) PCT porque las reivindicaciones 31, 33 y 34 no son novedosas.

PASO INVENTIVO Artículo 33(3) PCT

- 78
75
- a. Se considera que el documento D2 representa el estado de la técnica más relevante y revela DFMO racémico para reducir el crecimiento del cabello humano (cf. reivindicaciones 1,6-8). La materia objeto de la reivindicación 1 difiere en que se usa el enantiómero L- α -difluorometilornitina en su lugar.
 - b. El problema que hay que resolver por medio de la presente invención por lo tanto puede considerarse que proporciona un método mejorado para reducir el crecimiento del cabello humano. La solución propuesta es usar el enantiómero L- α -difluorometilornitina (ver página 3 último párrafo y página 4, primer párrafo).
 - c. Esta solución no puede por lo tanto considerarse que comprende un paso inventivo por las siguientes razones: generalmente se asume que, para compuestos con un carbono asimétrico, uno de los enantiómeros generalmente es más activo que el otro. Una vez que se conozca un racemato fisiológicamente activo, es obvio examinar los enantiómeros para comparar sus actividades con el racemato. No puede aducirse un efecto mejorado como evidencia del paso inventivo si surge de pruebas obvias. A menos que se demuestre un efecto inesperado de un enantiómero particular, la escogencia de uno de los enantiómeros debe considerarse que no comprende un paso inventivo. En este caso, no hay un efecto inesperado. Se describe la forma racémica de DFMO que tiene una actividad de reducción del crecimiento del cabello (D2: columna 1, líneas 12-18 y D3: reivindicaciones 1-2). Se espera por lo tanto que L- enantiómero reduzca el crecimiento del cabello. Además, hay indicaciones en la técnica anterior que llevarían a la persona experta a descartar el D-enantiómero y a considerar al L-enantiómero con toda la expectativa de recuperar la actividad de reducción del crecimiento del cabello: Se dice que la reducción del crecimiento del cabello ocurre vía la inhibición de la enzima descarboxilasa ornitina. D1 reporta que L- α -difluorometilornitina es el enantiómero responsable principalmente de la inhibición de la descarboxilasa ornitina (página 7, líneas 20-21). Se describe que tiene actividad farmacológicamente mejorada comparado con el DFMO racémico (página 10, último párrafo y página 11). Con este conocimiento, sería obvio examinar al enantiómero L- α -difluorometilornitina en particular cuando se desee tener un método mejorado para reducir el crecimiento del cabello. La simple alegación de la existencia de la técnica anterior alejaría a la persona experta al remplazar la mezcla racémica por el L-enantiómero no es suficiente para demostrar un paso inventivo en este caso. Por lo tanto la materia objeto de las reivindicaciones 1-6 así como de la reivindicación independiente 32 no puede considerarse inventiva.

REPORTE DE EXAMEN

PRELIMINAR INTERNACIONAL - HOJA SEPARADA

Solicitud Internacional No. PCT/US02/24964

- d. Parece ser que las características técnicas de las reivindicaciones independientes 7-30 son una práctica común en la técnica y no parece que llevaran a ningún efecto sorprendente.
- e. En vista de lo anterior, la presente solicitud no cumple con los requisitos de los Artículos 33(3) PCT, porque la materia objeto de las reivindicaciones 1-30 no comprende un paso inventivo.

REIVINDICACIONES

1. Un método cosmético para la reducción del crecimiento del vello humano, caracterizado porque comprende:

seleccionar un área de la piel en la cual se desea un crecimiento reducido del vello; y

aplicar a esa área de la piel, una composición dermatológicamente aceptable que comprenda α -difluorometilornitina en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello, en donde la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de L- α -difluorometilornitina.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 80 % de L- α -difluorometilornitina.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 90 % de L- α -difluorometilornitina.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 95 % de L- α -difluorometilornitina.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -

difluorometilornitina comprende L- α -difluorometilornitina en forma substancial ópticamente pura.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina es L- α -difluorometilornitina ópticamente pura.

7. El método de conformidad con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, caracterizado porque la composición incluye desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30 % de la α -difluorometilornitina, en peso.

8. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la composición incluye desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 20 % de la α -difluorometilornitina, en peso.

9. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la composición incluye desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % de la α -difluorometilornitina, en peso.

10. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el área de la piel es en la cara.

11. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición

proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello, de al menos 35 % cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 0.3 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque la composición proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello, de al menos 40 % cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 0.3 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

13. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición exhibe eficacia en al menos el 60 % de los Hámsters Sirios Dorados cuando se someten al análisis a una concentración de α -difluorometilornitina de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la composición exhibe eficacia en al menos el 75 % de los Hámsters Sirios Dorados analizados a una concentración de α -difluorometilornitina de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

15. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -

difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición exhibe una eficacia máxima en al menos 40 % de los Hámsters Sirios Dorados cuando se analizan a una concentración de L- α -difluorometilornitina de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

16. El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la composición proporciona eficacia máxima en al menos el 50 % de los Hámsters Sirios Dorados cuando se analizan a una concentración de α -difluorometilornitina de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

17. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello, de al menos 15 %, cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 1 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado dos veces por semana.

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la composición proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello, de al menos 20 %, cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 1 %, en el ensayo

en Hámster Sirio Dorado dos veces por semana.

19. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una reducción promedio de la masa espacial del folículo piloso, de al menos 35 % cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 0.5 % en el ensayo de la masa del folículo piloso en Hámster Sirio Dorado.

20. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la composición proporciona una reducción promedio de la masa del folículo piloso de al menos 45 % cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 0.5 % en el ensayo de la masa del folículo piloso en Hámster Sirio Dorado.

21. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una reducción promedio de la densidad del folículo piloso de al menos 20 % cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 0.5 % en el ensayo de densidad del folículo piloso en Hámster Sirio Dorado.

22. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque proporciona una reducción promedio de la densidad del folículo piloso de al menos 30 % cuando se analiza a una concentración de V-difluorometilornitina de 0.5 % en el ensayo de la densidad del folículo piloso en Hámster Sirio Dorado.

23. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la α -difluorometilornitina, cuando se analiza en el ensayo del crecimiento del folículo piloso humano, a una concentración de 0.5 mM, proporciona una inhibición del crecimiento del folículo piloso de al menos 15 %.

24. El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque la α -difluorometilornitina proporciona una inhibición del crecimiento del folículo piloso de al menos 25 %.

25. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición produce significativamente menos picazón que la crema Vaniga® cuando se aplica a la cara de una mujer.

26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque la composición incluye desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 %

de la α -difluorometilornitina, en peso.

27. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % en peso de la α -difluorometilornitina y la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona un inicio más temprano de la reducción del crecimiento del vello facial, en comparación con la crema Vaniga® en mujeres.

28. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % en peso de la α -difluorometilornitina y la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una reducción substancial del vello facial en al menos el 50 % de las mujeres, cuando se aplica dos veces al día.

29. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % en peso de la α -difluorometilornitina y la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición

proporciona una eliminación, substancialmente completa, del vello facial, en al menos 25 % de las mujeres, cuando se aplica dos veces al día.

30. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 15 % en peso de la α -difluorometilornitina y la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición, cuando se aplica una vez al día, al área facial en mujeres, tiene al menos la eficacia de la crema Vaniqua® aplicada dos veces al día.

31. El uso de α -difluorometilornitina, el cuál comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de L- α -difluorometilornitina, para la manufactura de un medicamento para reducir el crecimiento del vello humano.

32. El uso de conformidad con la reivindicación 31, el cuál es para la producción de un medicamento para el tratamiento del hirsutismo.

33. Una composición cosmética, cuando se usa para reducir el crecimiento del vello humano, que incluye α -difluorometilornitina, caracterizado porque comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de L- α -difluorometilornitina, en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello y un vehículo o portador

dermatológicamente aceptable, no tóxico.

34. Una composición de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque la α -difluorometilornitina es como se definió en cualesquiera de las reivindicaciones de la 2 a la 9.

PATENT COOPERATION TREATY

10/4 244 897
The Gillette
2875
JR 86

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Richards, John
LADAS & PARRY
26 West 61st Street
New York, NY 10023
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

NOV - 7 2003

L & P.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

31.10.2003

Applicant's or agent's file reference
H-244-A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US02/24964

International filing date (day/month/year)
07.08.2002

Priority date (day/month/year)
10.08.2001

Applicant

THE GILLETTE COMPANY 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 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

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.

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

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5816 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Janzing, M

Tel. +31 70 340-4140



ENTERED BY
CENTRAL
ACTION

ENTRY

TERM

1R 75087 11/30/02

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference H-244-A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/US02/24964	International filing date (day/month/year) 07.08.2002	Priority date (day/month/year) 10.08.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K7/06		
Applicant THE GILLETTE COMPANY 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 containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 4 sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis 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)(ii) 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 21.02.2003	Date of completion of this report 31.10.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Sierra Gonzalez, M Telephone No. +31 70 340-3751 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/24964**

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

1-12 as originally filed

Claims, Numbers

1-34 received on 17.09.2003 with letter of 16.09.2003

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 48.3(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 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(c)).

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/24964**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	31, 33, 34
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-34
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/24964

ITEM V

1. The following documents are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: WO9825603

D2: US5648394

2. **NOVELTY** (Art. 33(2) PCT)

- a. The composition of examples 6, 8, 13 and 14 in D1, even if disclosed for treatment or prevention of skin cancer, are topical compositions suitable to be used for reducing human hair growth. The compositions include a substantially pure preparation of L- α -difluoromethylornithine in similar amounts that seem to be effective to reduce hair growth (see also claims 1-3) in a dermatologically acceptable carrier. Thus, these embodiments fall within the scope of claims 33 and 34 (cf. PCT Preliminary Examination Guidelines III.4.8). Accordingly, the subject-matter of claims 33-34 can not be considered new.
- b. A method of reducing human hair growth, as it has been recognized by the applicant, can imply a cosmetic treatment as well as a therapeutical treatment. According to this, the subject-matter of claim 31, as far as the cosmetic treatment is concerned, is also anticipated by the contents of D1. The subject-matter of present claim 32, limited to the therapeutical use, i.e. hirsutism is allowable from the point of view of novelty over D1.
- c. The present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT because claims 31, 33 and 34 are not novel.

3. **INVENTIVE STEP** (Art. 33(3)PCT)

- a. Document D2 is considered to represent the most relevant state of the art and discloses racemic DFMO for reducing human hair growth (cf. claims 1,6-8). The subject-matter of claim 1 differs in that the L- α -difluoromethylornithine enantiomer is used instead.
- b. The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing an enhanced method of reducing human hair growth. The proposed solution is to use the L- α -difluoromethylornithine enantiomer (see page 3 last paragraph and page 4, first paragraph).
- c. This solution cannot however be considered as involving an inventive step for the following reasons: It is generally assumed that, for compounds with one asymmetrical carbon, one of the enantiomers is usually more active than the other. Once a physiologically active racemate is known, it is obvious to test the enantiomers to compare their activities with the racemate. An enhanced effect cannot be adduced as evidence of inventive step if it emerges from obvious tests. Unless an unexpected effect of a particular enantiomer is proven, the choose of one of the enantiomers has to be considered not involving an inventive step. In this case, there is no unexpected effect. The racemic form of DFMO is described as having a reducing hair growth activity (D2: column 1, lines 12-18 and D3: claims 1-2). The L- enantiomer is therefore expected to reduce hair growth. Moreover, there are indications in the prior art which would lead the skilled person to discard the D-enantiomer and to consider the L-enantiomer with the full expectation of recovering the reducing hair growth activity: The reduction of hair growth is said to occur via the inhibition of the enzyme ornithine decarboxylase. D1 reports that L- α -difluoromethylornithine is the enantiomer primarily responsible for ornithine decarboxylase inhibition (page 7, lines 20-21). It is described as having enhanced pharmacological activity as compared to racemic DFMO (page 10, last paragraph and page 11). Having this knowledge, it would be obvious to test the L- α -difluoromethylornithine enantiomer in particular when wishing to have an enhanced method of reducing hair growth. Mere allegation of the existence of prior art which would lead away a skilled person when replacing the racemic mixture by the L-enantiomer are not enough to prove an inventive step in this case. Therefore, the subject-matter of claims 1-6 as well as independent claim 32 cannot be considered inventive.

98
92

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/US02/24964

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

- d. The technical features of dependent claims 7-30 seem to be common practice in the art and do not appear to lead to any surprising effect.
- f. In view of the above, the present application does not meet the requirements of Articles 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1-30, 32 does not involve an inventive step.

M.T. Sierra-González

- 13 -

CLAIMS

1. A cosmetic method of reducing human hair growth, comprising:
selecting an area of skin from which reduced hair growth is desired; and
applying to said area of skin a dermatologically acceptable composition comprising α -difluoromethylornithine in an amount effective to reduce hair growth, wherein the α -difluoromethylornithine comprises at least about 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine.
2. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine comprises at least about 80% L- α -difluoromethylornithine.
3. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine comprises at least about 90% L- α -difluoromethylornithine.
4. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine comprises at least about 95% L- α -difluoromethylornithine.
5. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine comprises substantially optically pure L- α -difluoromethylornithine.
6. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine is optically pure L- α -difluoromethylornithine.
7. The method of claim 1, 2, 3, 4, 5 or 6, wherein the composition includes about 0.1 to about 30% of the α -difluoromethylornithine by weight.
8. The method of claim 7, wherein the composition includes about 1% to about 20% of the α -difluoromethylornithine by weight.
9. The method of claim 7, wherein the composition includes about 5% to about 15% of the α -difluoromethylornithine by weight.
10. The method of claim 1, wherein the area of skin is on the face.
11. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition provides an average inhibition of hair growth of at least 35% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 0.3% in the Golden Syrian Hamster assay.
12. The method of claim 11, wherein the composition provides an average inhibition of hair growth of at least 40% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 0.3% in the Golden Syrian Hamster assay.

~~ATTENTION~~

- 14 -

13. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition exhibits efficacy in at least 60% of Golden Syrian Hamsters when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.
14. The method of claim 13, wherein the composition exhibits efficacy in at least 75% of Golden Syrian Hamsters when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.
15. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition exhibits maximal efficacy in at least 40% of Golden Syrian Hamsters when tested at an L- α -difluoromethylornithine concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.
16. The method of claim 15, wherein the composition provides maximal efficacy in at least 50% of Golden Syrian Hamsters when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 2% in the Golden Syrian Hamster assay.
17. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition provides an average inhibition of hair growth of at least 15% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 1% in the twice a week Golden Syrian Hamster assay.
18. The method of claim 17, wherein the composition provides an average inhibition of hair growth of at least 20% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 1% in the twice a week Golden Syrian Hamster assay.
19. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition provides an average reduction of hair follicle spatial mass of at least 35% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair follicle mass assay.
20. The method of claim 19, wherein the composition provides an average reduction of hair follicle mass of at least 45% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair follicle mass assay.
21. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so the composition provides an average reduction of hair follicle density of at least 20% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in

REVENUE

- 15 -

the Golden Syrian Hamster hair follicle density assay.

22. The method of claim 21, wherein the composition provides an average reduction of hair follicle density of at least 30% when tested at an α -difluoromethylornithine concentration of 0.5% in the Golden Syrian Hamster hair follicle density assay.

23. The method of claim 1, wherein the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the α -difluoromethylornithine, when tested in the Human Hair Follicle Growth assay at a concentration of 0.5 mM, provides a hair follicle growth inhibition of at least 15%.

24. The method of claim 23, wherein the α -difluoromethylornithine provides a hair follicle growth inhibition of at least 25%.

25. The method of claim 1, wherein the composition produces significantly less stinging than Vaniqua[®] cream when applied to the face of a woman.

26. The method of claim 25, wherein the composition includes about 5% to about 15% of the α -difluoromethylornithine by weight.

27. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 5% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine that the composition provides an earlier onset of facial hair growth reduction than Vaniqua[®] cream in women.

28. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 5% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine that the composition provides a substantial reduction of facial hair in at least 50% of women when applied twice a day.

29. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 5% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine that the composition provides a substantially complete clearance of facial hair in at least 25% of women when applied twice a day.

30. The method of claim 1, wherein the composition comprises from about 1% to about 15% by weight of the α -difluoromethylornithine and the α -difluoromethylornithine includes sufficient L- α -difluoromethylornithine so that the composition, when applied once a day to facial area in women, has at least the efficacy of Vaniqua[®] cream applied twice a day.

31. The use of α -difluoromethylornithine which comprises at least about 70% by weight

99

17-09-2003

SEP. 16. 2003 6:11PM

LADAS & PARRY 212 246 8959

NO 4070 P 7 US0224964
007 17.09.2003 00:08:53

96

- 16 -

of L- α -difluoromethylornithine for the manufacture of a medicament for reducing human hair growth.

32. The use as claimed in claim 31, for production of a medicament for treatment of hirsutism.

33. A cosmetic composition when used for reducing human hair growth, which includes α -difluoromethylornithine which comprises at least about 70% by weight of L- α -difluoromethylornithine in an amount effective to reduce hair growth and a non-toxic, dermatologically acceptable vehicle or carrier.

34. A composition according to claim 33, wherein said α -difluoromethylornithine is as defined in any one of claims 2 to 9.

AMENDED SHEET

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

REDUCCIÓN DEL CRECIMIENTO DEL VELLO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a que el crecimiento del vello puede reducirse usando una composición que incluye L- α -difluorometilornitina o α -difluorometilornitina, ópticamente puras, que incluyen una cantidad preponderante de L- α -difluorometilornitina.

REDUCCIÓN DEL CRECIMIENTO DEL VELLO

CAMPO Y ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La invención se refiere a la reducción del crecimiento del vello en mamíferos, particularmente para propósitos cosméticos.

Una función principal del vello de los mamíferos es brindar protección contra el medio ambiente. Sin embargo esa función se ha perdido, en gran medida, en los seres humanos, en los que el vello se deja o remueve de varias partes del cuerpo, esencialmente por razones cosméticas. Por ejemplo, generalmente se prefiere tener cabello en el cuero cabelludo pero no tener vello sobre la cara.

Se han empleado varios procedimientos para remover el vello no deseado, incluyendo el afeitado, la electrolisis, cremas o lociones depilatorias, aplicación de cera, la depilación y antiandrógenos terapéuticos. Estos procedimientos convencionales generalmente tienen desventajas asociadas con los mismos. El afeitado, por ejemplo, puede causar mellas y cortes, y puede dejar una percepción de un incremento en la tasa del nuevo crecimiento del vello. El afeitado también puede dejar un vello incipiente no deseado. La electrolisis, por otra parte, puede dejar un área tratada sin vello por períodos prolongados, pero puede ser cara,

dolorosa, y a veces deja cicatrices. Las cremas depilatorias, aunque son muy efectivas, típicamente no son recomendadas para uso frecuente debido a su alto potencial de irritación. La aplicación de cera y la depilación pueden causar dolor, incomodidad, y pobre eliminación del vello corto. Finalmente, los antiandrógenos, que han sido usados para tratar el hirsutismo femenino, pueden dejar efectos secundarios no deseados.

Previamente se ha descrito que la tasa y carácter del crecimiento del vello pueden ser alterados mediante la aplicación a la piel, de inhibidores de ciertas enzimas. Estos inhibidores incluyen los inhibidores de la 5-alfa-reductasa, la ornitina descarboxilasa, la S-adenosilmetionina descarboxilasa, la gamma-glutamyl transpeptidasa, y la transglutaminasa. Ver, por ejemplo, Breuer et al., patente de los Estados Unidos de Norteamérica 4,885,289; Shander, patente de los Estados Unidos de Norteamérica 4,720,489; Ahluwalia, patente de los Estados Unidos de Norteamérica 5,095,007; Ahluwalia et al., patente de los Estados Unidos de Norteamérica 5,096,911; y Shander et al., patente de los Estados Unidos de Norteamérica 5,132,293.

La α -Difluorometilornitina (DFMO) es un inhibidor irreversible de la ornitina descarboxilasa (ODC), una enzima limitadora de la velocidad en la biosíntesis de novo de la putrescina, espermidina y espermina. El papel de

estas poliaminas en la proliferación celular no está todavía bien comprendido. Sin embargo parecen jugar cierto papel en la síntesis y/o regulación del ADN, ARN y de proteínas. Altos niveles de ODC y poliaminas se encuentran en el cáncer y en otros tipos de células que tienen altas tasas de proliferación.

La DFMO se enlaza al sitio activo de la ODC como un sustrato. La DFMO enlazada es después descarboxilada y convertida en un intermediario reactivo que forma un enlace covalente con la enzima, previniendo así que el sustrato natural ornitina se enlace a la enzima. La inhibición celular de la ODC por la DFMO causa una marcada reducción en la putrescina y en la espermidina y una reducción variable en la espermina, dependiendo de la duración del tratamiento y del tipo de célula. En general, a fin de que la DFMO cause efectos antiproliferativos significativos, la inhibición de la síntesis de la poliamina debe mantenerse mediante niveles inhibitorios continuos de la DFMO porque la vida media de la ODC es de aproximadamente 30 minutos, una de las más cortas de todas las enzimas conocidas.

Una preparación para la piel, que contiene DFMO (vendida bajo el nombre de Vaniqa® por Bristol Myers Squibb), ha sido aprobada recientemente por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) para el tratamiento del crecimiento del vello facial no deseado en mujeres. Su

administración tópica en un vehículo a base de crema, ha demostrado reducir la tasa del crecimiento del vello facial en mujeres. La crema facial Vaniqua® incluye una mezcla racémica de los enantiómeros "D" y "L" de la DFMO (es decir, D,L-DFMO) en la forma de monoclorhidrato a una concentración de 13.9 % en peso del activo (15 % como monohidrato de monoclorhidrato). El régimen de tratamiento recomendado para la Vaniqua® es dos veces al día. El vehículo a base de crema en la Vaniqua® se presenta en el ejemplo 1 de la patente de los Estados Unidos de Norteamérica 5,468,394, la cual se incorpora aquí como referencia.

En general toma aproximadamente 8 semanas de tratamiento continuo antes de que la eficacia de la inhibición del crecimiento del vello por parte de la crema Vaniqua® se haga evidente. La crema Vaniqua® ha demostrado reducir el crecimiento del vello un promedio de 47 %. En un estudio, se observaron éxitos clínicos en 35 % de mujeres tratadas con la crema Vaniqua®. Estas mujeres exhibieron una notable mejora o completa eliminación de su condición, lo cual fue juzgado por médicos que dieron puntuaciones a la reducción en la visibilidad del vello facial y a la reducción del obscurecimiento de la piel causado por el vello. Otro 35 % de las mujeres sometidas a análisis experimentaron ciertas mejoras en su condición. Sin embargo, hubo algunas mujeres que exhibieron poca o ninguna respuesta al

tratamiento.

Por consiguiente, aunque la crema Vaniga® es un producto efectivo, sería inclusive más efectivo si proporcionara un inicio más temprano de la inhibición del crecimiento del vello (es decir, si exhibiese eficacia antes de ocho semanas) y/o si exhibiese una tasa incrementada de éxito clínicos (es decir, si exhibiese una eficacia en un mayor porcentaje de usuarios). Esos resultados mejorados no pueden ser obtenidos mediante el simple incremento de la concentración de D,L-DFMO en el vehículo de la crema. Primero, al incrementar la concentración de la D,L-DFMO por arriba de aproximadamente 14 %, se puede causar picazón incrementada en la piel y/o puede dejar un residuo, haciéndola estéticamente inaceptable. Segundo, es difícil formular composiciones con una concentración activa por arriba de aproximadamente 15 % porque concentraciones significativamente mayores de D,L-DFMO no son adecuadamente solubles en el vehículo o desestabilizan la emulsión.

Las moléculas cuya fórmula estructural química es idéntica a la de otras, pero que no pueden ser sobrepuestas unas con otras, se llaman enantiómeros. En términos de sus propiedades fisicoquímicas, los enantiómeros difieren únicamente en su capacidad de rotar el plano de la luz plano polarizada, y esta propiedad se usa frecuentemente en su designación. Los enantiómeros que rotan la luz plano

polarizada hacia la derecha son denominados dextrorrotatorios, y se indican mediante un (+)- ó d- ó D- antes del nombre del compuesto; los que rotan la luz hacia la izquierda son denominados levorotarios y se indican mediante un prefijo (-)- ó l- ó L-. Una mezcla racémica es indicada ya sea por un prefijo (±)- ó d,l- ó D,L-. Mediante otra convención (o nomenclatura), se puede usar R, S o la regla de secuencia, para diferenciar enantiómeros en base a su configuración absoluta. Usando este sistema la L-DFMO corresponde a la R-DFMO, y la D-DFMO corresponde a la S-DFMO. Los enantiómeros son fisicoquímicamente similares porque tienen puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad relativa, y reactividad química, similares, en un entorno aquiral. Un racemato es un compuesto de cantidades molares iguales de dos especies enantioméricas, al que a menudo se hace referencia como la forma DL. Los enantiómeros individuales de moléculas quirales pueden poseer diferentes perfiles farmacológicos, es decir, diferencias en la farmacocinética, toxicidad, eficacia, etc.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un método (típicamente un método cosmético) para reducir el crecimiento del vello humano, no deseado, mediante la aplicación, a la piel, de una composición tópica dermatológicamente aceptable,

que contiene α -difluorometilornitina (DFMO) en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello, en donde la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de L- α -difluorometilornitina (L-DFMO). El crecimiento no deseado del vello puede ser indeseable de un punto de vista cosmético o puede ser el resultado, por ejemplo, de una enfermedad o de una condición anormal (por ejemplo, hirsutismo). Preferentemente la DFMO comprenderá al menos aproximadamente 80 %, más preferentemente al menos aproximadamente 90 %, en la forma más preferente al menos aproximadamente 95 % de L-DFMO. Idealmente la DFMO será L-DFMO en forma substancial ópticamente pura. "En forma substancial ópticamente pura" significa que la DFMO comprende al menos 98 % de L-DFMO. L-DFMO "ópticamente pura" significa que la DFMO comprende esencialmente 100 % de L-DFMO. DFMO, tal como se usa aquí, incluye la DFMO misma y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

La presente invención se refiere también a composiciones tópicas que contienen un vehículo dermatológica o cosméticamente aceptable y α -difluorometilornitina (DFMO) en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello, en donde la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de L- α -difluorometilornitina (L-DFMO). Además la presente invención se refiere al uso de α -difluorometilornitina para la manufactura de una composición

tópica, terapéutica, para reducir el crecimiento del vello, en donde la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de L- α -difluorometilornitina (L-DFMO).

Las composiciones anteriores contienen una cantidad preponderante de L-DFMO que tiene una eficacia incrementada con relación a composiciones similares que contienen D,L-DFMO racémica. Esta eficacia incrementada puede manifestarse por sí misma, por ejemplo, en el inicio temprano de la actividad inhibitoria del crecimiento del vello, una mayor reducción de la tasa del crecimiento del vello, y/o un mayor número de sujetos que demuestren crecimiento del vello reducido. Como un resultado, una composición que use el mismo vehículo que la crema Vaniqua®, pero que incluya aproximadamente de 10 % a 15 % en peso, por ejemplo, de L-DFMO en forma substancial ópticamente pura, es más efectiva, en términos del inicio de la eficacia y tasa del éxito clínico, que la crema Vaniqua®. Las composiciones preferidas incluyen desde aproximadamente 0.1 % hasta aproximadamente 30 %, preferentemente desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 20 %, más preferentemente desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 %, en peso, de la DFMO, tal como se describió anteriormente, y producen menos comezón que la crema Vaniqua®.

Algunas composiciones preferidas (1)

proporcionan una inhibición promedio de al menos 35 %, más preferentemente de al menos 40 %, cuando se analizan a una concentración de DFMO de 0.3 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado; (2) exhiben eficacia en al menos el 60 %, más preferente en al menos 70 %, en la forma más preferente al menos 80 % de los Hámsters Sirios Dorados, cuando se analizan a una concentración de DFMO de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado; (3) exhiben eficacia máxima en al menos el 40 %, más preferentemente al menos 50 %, en la forma más preferente al menos 55 % de los Hámsters Sirios Dorados, del tiempo cuando se analizan con una concentración de DFMO de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado; (4) proporcionan una inhibición promedio del crecimiento del vello de al menos 15 %, más preferentemente de al menos 20 %, en la forma más preferente de al menos 25 %, cuando se analizan con una concentración de DFMO de 1 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado, dos veces por semana; (5) proporciona una reducción promedio de la masa espacial del folículo piloso de al menos 35 %, más preferentemente de al menos 45 %, en la forma más preferente de al menos 50 %, cuando se analizan a una concentración de DFMO de 0.5 % en el ensayo de la masa del folículo piloso en Hámster Sirio Dorado; y/o (6) proporciona una reducción promedio de la densidad del folículo piloso de al menos 20 %, más preferentemente de al menos 30 %, en la forma más preferente de al menos 35 %, cuando se analizan con

una concentración de DFMO de 0.5 % en el ensayo de densidad del folículo piloso del Hámster Sirio Dorado. La DFMO incluye también preferentemente suficiente L-DFMO para proporcionar una inhibición del crecimiento del folículo piloso de al menos 15 %, más preferentemente de al menos 25 %, en la forma más preferente de al menos 30 %, cuando se analiza en el ensayo del crecimiento del folículo piloso en humanos, a una concentración de 0.5 % mM. Estos ensayos se describirán con detalle posteriormente. Una "concentración de DFMO de", cuando se usa con relación a estos ensayos, significa que antes de probar la composición en un ensayo, la cantidad de DFMO usada en la composición, ha sido ajustada para proporcionar la concentración listada para el ensayo, con los ajustes correspondientes en los otros componentes de la composición.

Las composiciones preferidas de la presente invención proporcionan (1) un inicio significativamente más temprano (por ejemplo, menor que seis semanas, preferentemente menor que cuatro semanas) del crecimiento reducido del vello facial, en comparación con la crema Vaniqua®, en mujeres, cuando se aplica dos veces al día; (2) una reducción substancial (exhibida por la mejora marcada o la eliminación completa) del vello facial en al menos el 50 % de las mujeres, cuando se aplica dos veces al día o en forma menos frecuente; (3) una eliminación substancialmente

completa del vello facial en al menos 25 % de las mujeres, cuando se aplica dos veces al día o en forma menos frecuente; (4) al menos aproximadamente la misma eficacia de la crema Vaniga® (cuando la crema Vaniga® se aplica dos veces al día) cuando se aplica una vez al día al área facial en mujeres.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones siguientes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La composición preferida incluye, en forma substancial, L-DFMO o DFMO ópticamente pura, incluyendo una cantidad preponderante de L-DFMO en un vehículo cosmética y/o dermatológicamente aceptable. La composición puede ser un sólido, semisólido, o líquido. La composición puede ser, por ejemplo, un producto cosmético y dermatológico en la forma de un ungüento, loción, espuma, crema, gel o solución. La composición puede encontrarse también en la forma de una preparación para afeitar o una composición para después de afeitar. El vehículo mismo puede ser inerte o puede poseer beneficios cosméticos, fisiológicos y/o farmacéuticos, por sí mismo.

La composición puede incluir uno o más tipos diferentes de agentes reductores del crecimiento del vello, tales como aquellos que se describen en la patente de los

Estados Unidos de Norteamérica 5,364,885 o patente de los Estados Unidos de Norteamérica 5,652,273.

La concentración de DFMO en la composición puede variarse a través de un amplio intervalo hasta llegar a una solución saturada, preferentemente desde 0.1 % hasta 30 % en peso; la reducción del crecimiento del vello se incrementa a medida que se incrementa la cantidad de DFMO aplicada, por área unitaria de la piel. La cantidad máxima aplicada efectivamente está limitada solamente por la tasa con la cual penetra la DFMO en la piel. Las cantidades efectivas pueden variar, por ejemplo, desde 10 hasta 3,000 microgramos más, por centímetro cuadrado de piel.

Los vehículos pueden formularse con emolientes, solventes, espesantes, humectantes y/o polvos, líquidos o sólidos. Los emolientes incluyen, por ejemplo, el alcohol estearílico, aceite de visón, alcohol cetílico, alcohol oleílico, laurato isopropílico, polietilenglicol, aceite de oliva, petrolato, ácido palmítico, ácido oleico, y miristato de miristilo. Los solventes incluyen, por ejemplo, agua, alcohol etílico, isopropanol, acetona, dietilenglicol, etilenglicol, sulfóxido de dimetilo, y dimetilformamida. Un vehículo preferido para las composiciones de la presente invención se describe en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica 5,648,394.

La composición puede incluir también

componentes que intensifiquen la penetración del compuesto en la piel y/o en el sitio de acción. Ejemplos de intensificadores de la penetración incluyen la urea, éteres de polioxietileno (por ejemplo, derivados de Brij), terpenos (por ejemplo el nerolidol ó 3-hidroxi-3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrieno), ácidos cis-grasos (por ejemplo, ácido oleico, ácido palmitoleico), acetona, laurocaprama, sulfóxido de dimetilo, 2-pirrolidona, alcohol oleílico, 3-estearato de glicerilo, propan-2-ol, éster isopropílico del ácido mirístico y propilenglicol.

La composición puede ser formulada también para proporcionar un depósito dentro o sobre la superficie de la piel, para proporcionar una liberación lenta continua de la DFMO. La composición puede ser formulada también para que se evapore lentamente desde la piel, permitiendo al inhibidor tiempo adicional para penetrar en la piel.

La L-DFMO ópticamente pura y la D-DFMO ópticamente pura pueden ser preparadas a través de métodos conocidos. Ver, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos de Norteamérica 4,309,442, Gao et al., Ann. Pharm. Fr. 52(4): 184-203 (1994); Gao et al., Ann. Pharm. Fr. 52(5): 248-59 (1994); y Jacques et al., Tetrahedron Letters, 48: 4617 (1971), todas las cuales se encuentran incorporadas aquí como referencia.

Los siguientes son ejemplos de composiciones.

EJEMPLO 1

Una composición que contiene hasta 15 % en peso de L-DFMO en forma substancial ópticamente pura, o DFMO que contiene una cantidad preponderante de L-DFMO, en un vehículo que contiene 68 % de agua, 16 % de etanol, 5 % de propilenglicol, 5 % de dipropilenglicol, 4 % de alcohol bencílico, y 2 % de carbonato de propileno.

EJEMPLO 2

Una composición que contiene hasta 15 % en peso de L-DFMO en forma substancial ópticamente pura, o DFMO que comprende una cantidad preponderante de L-DFMO, en un vehículo que contiene 80.84 % de agua, 4.24 % de estearato de glicerilo, 4.09 % de estearato de polietilenglicol 100, 3.05 % de alcohol cetearílico, 2.5 % de cetareth 20, 2.22 % de aceite mineral, 1.67 % de alcohol estearílico, 0.56 % de dimeticona, y un conservador.

EJEMPLO 3

Cualesquiera o más de los ejemplos previos en combinación con uno o más de los intensificadores de la penetración, seleccionados de: urea, éter polioxietilen-4-laurílico (Brij-30; Laureth-4), 3-hidroxi-3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrieno (nerolidol), y/o ácido cis-9-octadecanoico (ácido oleico).

EJEMPLO 4

Los ejemplos 1-3 con intensificadores de la penetración incluyendo, aunque no restringidos a, la siguiente lista: propan-2-ol, éteres de polioxietileno, terpenos, ácidos cis-grasos (ácido oleico, ácido palmitoleico), acetona, laurocaprama, sulfóxido de dimetilo, 2-pirrolidona, alcohol oleílico, 3-estearato de glicerilo, colesterol, éster isopropílico del ácido mirístico, y propilenglicol. Se puede adicionar un intensificador de la penetración en una concentración, por ejemplo, de 0.10 % a 20 % en peso. La concentración preferida es de 0.5 % a 10 % en peso.

EJEMPLO 5

Una composición que contiene 15 % en peso de L-DFMO en forma substancial ópticamente pura, en un vehículo que contiene 72.76 % de agua, 3.82 % de estearato de glicerilo, 3.68 % de estearato de polietilenglicol 100, 2.74 % de alcohol cetearílico, 7.25 % de cetearéth-20, 5 % de urea, 2 % de aceite mineral, 1.5 % de alcohol estearílico, 0.51 % de dimeticona, y un conservador.

EJEMPLO 6

Una composición que contiene 15 % en peso de L-DFMO en forma substancial ópticamente pura, en un vehículo

que contiene 70.84 % de agua, 4.24 % de estearato de glicerilo, 4.09 % de estearato de polietilenglicol 100, 3.05 % de alcohol cetearílico, 7.5 % de cetearéth-20, 5 % de urea, 2.22 % de aceite mineral, 1.67 % de alcohol estearílico, 0.56 % de dimeticona, y un conservador.

La composición deberá ser aplicada tópicamente en un área seleccionada del cuerpo, en la cual se desea reducir el crecimiento del vello. Por ejemplo, la composición puede ser aplicada a la cara, particularmente al área correspondiente a la barba de la cara, es decir las mejillas, cuello, labio superior o mentón. La composición puede ser usada también como un adjunto a otros métodos de eliminación del vello que incluyan el afeitado, aplicación de cera, depilación mecánica, depilación química, electrólisis y eliminación del vello auxiliada con láser.

La composición puede ser aplicada también a las piernas, brazos, al torso o axilas. La composición es particularmente apropiada para reducir el crecimiento del vello no deseado en las mujeres, particularmente el vello facial no deseado, por ejemplo sobre el labio superior. La composición deberá ser aplicada una o dos veces al día, e inclusive en forma más frecuente, para conseguir una reducción percibida del crecimiento del vello. La percepción del crecimiento reducido del vello puede ocurrir tan pronto como en 24 horas o en 48 horas (por ejemplo, entre intervalos

normales de afeitado) después del uso, o puede tomar, por ejemplo, hasta tres meses. La reducción del crecimiento del vello se demuestra cuando, por ejemplo, la tasa de crecimiento del vello es disminuida, cuando se reduce la necesidad de su eliminación, el sujeto percibe menos vello sobre el sitio tratado, o cuantitativamente, cuando el peso del vello removido (es decir, la masa del vello) se reduce (cuantitativamente), los sujetos perciben una reducción, por ejemplo, del vello facial, o los sujetos se preocupan menos o les molesta menos su vello no deseado (por ejemplo el vello facial).

ENSAYO EN HÁMSTER SIRIO DORADO

Los Hámsters Sirios Dorados macho, intactos, se consideran modelos aceptables para el crecimiento del vello en la barba humana, porque exhiben órganos de flanco en forma ovalada, uno a cada lado, cada uno de aproximadamente 8 mm, en el diámetro más grande. Estos órganos producen un pelo fino de color claro típico del pelaje del animal encontrado en el cuerpo. En respuesta a los andrógenos los órganos de flanco producen un pelo grueso de color oscuro similar al vello de la barba humana en varones. Para evaluar la efectividad de una composición, los órganos del flanco de cada grupo de hámsters se depilan mediante la aplicación de un producto químico depilatorio a base de tioglicolato

(Surgex) y/o mediante afeitado. A un órgano de cada animal se aplican 10 :l del vehículo solo, una vez al día, mientras que el otro órgano de cada animal recibe una cantidad igual del vehículo que contiene L-DFMO en forma substancial típicamente pura, D-DFMO en forma substancial ópticamente pura, DFMO racémica, o DFMO no racémica, incluyendo una cantidad preponderante de L-DFMO. Después de trece aplicaciones (una aplicación por día durante 5 días a la semana), los órganos del flanco se afeitaron y se pesó la cantidad de pelo recuperado (masa de pelo) de cada uno. Para ciertos experimentos, en donde fuese indicado, el período de tratamiento fue menor que trece aplicaciones. El período de tratamiento reducido permitió la determinación del inicio de la actividad. La reducción porcentual del crecimiento del pelo se calcula substrayendo el valor de la masa de pelo (mg) del lado tratado con el compuesto de prueba, del valor de la masa de pelo del lado tratado con el vehículo; el valor delta obtenido se divide después entre el valor de la masa de pelo del lado tratado con el vehículo, y el número resultante se multiplica por 100. Se realizaron evaluaciones visuales comparando el nuevo crecimiento del pelo, entre el sitio tratado con el fármaco y el sitio tratado con el control de vehículo, generalmente el día 8, el día 15 y el día 19. Estas observaciones proporcionan una identificación del inicio de la actividad (y por lo tanto de la eficacia).

Al ensayo descrito anteriormente se hará referencia aquí como el ensayo en "Hámster Sirio Dorado".

La eficacia de las composiciones que contienen DFMO, que contienen más de 90 % de L-DFMO ("L-DFMO" para propósitos de los ensayos posteriores), DFMO racémica ("D,L-DFMO"), y más de 90 % de D-DFMO (o "D-DFMO" para propósitos de los ensayos posteriores) se determinó usando el ensayo del Hámster Sirio Dorado. La L-DFMO produjo una reducción de la masa de pelo, substancialmente mayor, que la D-DFMO o que la D,L-DFMO (tabla 1). La inhibición promedio al 0.3 % de la dosis para la L-, D- y D,L-DFMO fue de 43 ± 6 %, 19 ± 11 % y 25 ± 9 % respectivamente.

TABLA 1

Tratamiento*	Dosis	Masa de pelo en mg (tratamiento con fármaco)	Masa de pelo en mg (tratamiento con vehículo)	Inhibición porcentual
D,L-DFMO	0.3 %	1.53 ± 0.19	2.03 ± 0.15	25 ± 9
D-DFMO	0.3 %	1.39 ± 0.12	1.85 ± 0.24	19 ± 11
L-DFMO	0.3 %	1.06 ± 0.14	1.90 ± 0.20	43 ± 6
Control	----	2.60 ± 0.29	2.78 ± 0.28	3 ± 10

* El vehículo se describe en el ejemplo 2.

Los resultados de un ensayo de la eficacia visual de composiciones similares analizadas a una concentración del 2 %, se presentan en la tabla 2. El

ensayo en un estudio "ciego" incluyó observaciones visuales que compararon el nuevo crecimiento del pelo en el órgano del flanco tratado con DFMO, con el órgano del flanco tratado con el vehículo, durante el curso del tratamiento. Se asignaron puntuaciones de 0 a ± 3.0 , ninguna diferencia; +1, tratamiento con DFMO por menos tiempo que el tratamiento con el vehículo, indicando eficacia; + 2, tratamiento con DFMO por mucho menos tiempo que el tratamiento con el vehículo; + 3, tratamiento con DFMO hasta un punto casi de calvicie, indicando eficacia máxima. Los resultados de las observaciones visuales muestran un incremento significativo en el número de animales que demostraron eficacia en el tratamiento con L-DFMO. Ochenta y ocho por ciento de los animales tratados con L-DFMO contra solamente 38 % de los animales tratados con D,L-DFMO mostraron eficacia seguido de dos semanas de aplicaciones (ver la tabla 2). Estos datos muestran que un inicio más temprano de la eficacia se consigue usando el tratamiento con L-DFMO. A este ensayo se hará referencia aquí como el ensayo de "eficacia visual en Hámster Sirio Dorado".

TABLA 2

Tratamiento *	Dosis	Número de animales que demostraron eficacia (puntuación de + 1 o mayor) después de dos semanas de tratamiento)	Porcentaje
D-DFMO	2 %	2 de 8	25 %
L-DFMO	2 %	7 de 8	88 %
D, L-DFMO	2 %	3 de 8	38 %

* El vehículo se describe en el ejemplo 2.

Además, existieron inesperadamente grandes diferencias en los grupos de los enantiómeros de DFMO, con respecto al número de animales que demostraron eficacia máxima. Sesenta y tres por ciento de los animales en el grupo de tratamiento con L-DFMO mostraron una respuesta máxima, puntuación de +3, en comparación con solamente 13 % en el grupo con DFMO racémica y ninguno en el grupo con D-DFMO (ver la tabla 3).

Las observaciones visuales en el porcentaje de animales que lograron una eficacia máxima sirven como una respuesta substituta excelente para observaciones clínicas en respuestas máximas en términos de una reducción marcada de la visibilidad de vellos faciales en humanos.

TABLA 3

Tratamiento*	Dosis	Número de animales que demostraron eficacia máxima (puntuación de la observación de + 3 después de tres semanas completas de tratamiento)	Porcentaje
D-DFMO	2 %	0 de 8	0 %
L-DFMO	2 %	5 de 8	63 %
D,L-DFMO	2 %	1 de 8	13 %

*El vehículo se describe en el ejemplo 2.

ENSAYO EN HÁMSTER SIRIO DORADO DOS VECES POR SEMANA

El ensayo en Hámster Sirio Dorado se modificó de manera tal que los animales recibieran una frecuencia reducida del tratamiento con DFMO, especialmente dos veces por semana en lugar que cinco veces por semana. Los resultados de este estudio muestran (ver la tabla 4) que bajo este régimen, únicamente el grupo con L-DFMO mostró eficacia en la reducción de la masa de pelo (aproximadamente 30 %). Las composiciones de D,L-DFMO y D-DFMO fueron esencialmente inactivas a la concentración usada en el ensayo. Esta prueba demuestra que las composiciones que contienen una cantidad preponderante de L-DFMO son eficaces con una frecuencia reducida del tratamiento, en comparación con las composiciones que contienen D,L- O D-DFMO.

TABLA 4

Tratamiento*	Dosis 2 Veces/Semana	Masa de pelo en mg (tratamiento con fármaco)	Masa de pelo en mg (tratamiento con vehículo)	Inhibición porcentual
D,L-DFMO	1 %	1.74 ± 0.18	1.69 ± 0.13	-4 ± 10
D-DFMO	1 %	1.80 ± 0.18	2.08 ± 0.15	8 ± 12
L-DFMO	1 %	1.83 ± 0.38	2.54 ± 0.31	29 ± 8
Control	----	2.60 ± 0.29	2.78 ± 0.28	3 ± 10

*El vehículo se describe en el ejemplo 2.

ENSAYOS DE LA MASA ESPACIAL DEL FOLÍCULO PILOSO Y DE LA
DENSIDAD DEL FOLÍCULO PILOSO EN HÁMSTER SIRIO DORADO

Los órganos del flanco del hámster fueron tratados tópicamente con D,L-DFMO o L-DFMO y el lado contralateral se trató con el vehículo portador sin DFMO. Los animales fueron sacrificados en el punto temporal indicado (4 días ó 7 días) la piel que contenía el órgano del flanco fue removida para el análisis. Se aplicó glicerina al lado inferior de la piel dorsal de las regiones de los órganos del flanco del hámster. Se evaluó la masa y densidad del folículo piloso de los órganos del flanco, tomando imágenes de la región con una cámara digital, y se llevó el cabo el análisis de las imágenes con el software Ultimage/Pro (versión 2.5) de Graftek. Esta técnica permitió la cuantificación de la masa de folículo piloso basada en el área y número de partículas,

125
122

y la densidad del folículo piloso basada en el número de partículas.

La tabla 5 muestra que el tratamiento con una dosis de 1 % de DFMO por 4 días produce una reducción en la masa del folículo piloso que es dos veces mayor con el enantiómero L-DFMO (inhibición de 43 %) cuando se compara con la reducción causada por la D,L-DFMO (inhibición del 20 %). Cuando se aplicó una dosis menor que 0.5 % durante 7 días, la reducción de la masa del folículo piloso fue cercana a 4 veces mayor mediante tratamiento con L-DFMO (inhibición del 58 %) en comparación con la D,L-DFMO (inhibición del 15 %).

TABLA 5

Tratamiento*	Días de período de tratamiento	Dosis %	Masa de folículo piloso determinada mediante el área de partículas del análisis de imágenes (x 10 ⁶)		Inhibición %
			Tratamiento	Vehículo	
L-DFMO	4 Días	1	4.23 ± 1.1	7.24 ± 1.5	43 ± 9
D,L-DFMO	4 Días	1	4.86 ± 0.9	5.96 ± 0.9	20 ± 9
L-DFMO	7 Días	0.5	2.22 ± .94	3.89 ± 1.1	58 ± 11
D,L-DFMO	7 Días	0.5	2.71 ± .71	3.40 ± .82	15 ± 13

*El vehículo se describe en el ejemplo 2.

En otro ensayo (tabla 6), se observó un

incremento similar de 4 veces en la eficacia, en el tratamiento con L-DFMO. Una dosis de L-DFMO de 0.5 % aplicada tópicamente por 7 días produjo una inhibición de 41 % de la masa espacial del folículo piloso, con respecto al control tratado con el vehículo, mientras que la D,L-DFMO produjo una reducción de solo 9 % con respecto al grupo de control tratado en el vehículo. Cuando se evaluó la densidad del folículo piloso, la cual indica el número de folículos detectados por área unitaria, independientemente de su tamaño, el enantiómero L-DFMO produjo una reducción del 45 %, mientras que el D,L-DFMO no tuvo efecto en este parámetro de la eficacia.

TABLA 6

Tratamiento*	Días del período de tratamiento	Dosis %	% de inhibición de la densidad del folículo piloso	% de inhibición de la masa del folículo piloso
L-DFMO	7	0.5	45 ± 5	41 ± 15
D,L-DFMO	7	0.5	No hay inhibición	9 ± 20

*El vehículo se describe en el ejemplo 2.

En general, los resultados muestran un efecto significativo de la L-DFMO en causar un encogimiento del folículo y una reducción de la densidad del bulbo del folículo piloso, a niveles de dosis baja cuando se compara con la D,L-DFMO, que no tuvo efecto (densidad del folículo) o

que tuvo un efecto mínimo (masa espacial del folículo). Estos datos indican que las composiciones que contienen una cantidad preponderante de L-DFMO lograron un inicio significativamente más temprano de la actividad y mayor manifestación del efecto, en comparación con las composiciones que incluyen una concentración similar de D,L-DFMO.

ENSAYO DEL CRECIMIENTO DEL FOLÍCULO PILOSO EN HUMANOS

Se aislaron folículos pilosos de la piel facial humana (obtenida de pacientes que sufrieron cirugía plástica, estética, facial), usando pinzas finas bajo un microscopio para disecciones y se hicieron crecer en medio de Williams E para cultivo de tejidos, complementado con insulina (10 g/ml), glutamina (2 mM), hidrocortisona (100 g/ml) y antibióticos/antimicóticos (penicilina/estreptomicina). Las longitudes del vello fueron determinadas el día 0 y el día 7.

Folículos pilosos humanos, en cultivo, fueron tratados con una concentración 0.5 mM de L-DFMO, D-DFMO, D,L-DFMO. Los controles fueron cultivados en medio para cultivo de tejidos de Williams E sin DFMO. El incremento en la longitud de las fibras del vello fue determinado durante 7 días. Los resultados de estos análisis muestran que las inhibiciones del crecimiento del folículo piloso (en comparación con los controles) fueron de 1 ± 12 , 4 ± 13 , y 36

$\pm 12 \%$ para la D,L-, D- y L-DFMO, respectivamente. Solo la L-DFMO produjo una reducción estadísticamente significativa en el crecimiento del vello ($p = 0.003$) en este período. Esto indica que el porcentaje de sujetos que responden al tratamiento con L-DFMO será significativamente mayor que el porcentaje de sujetos que responden al tratamiento con D,L-DFMO a la misma concentración. Los valores "P", determinados por análisis de prueba apareados, fueron de 0.97, 0.78 y 0.003 para la D,L-DFMO, D-DFMO y L-DFMO, respectivamente.

Otras modalidades se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un método cosmético para la reducción del crecimiento del vello humano, caracterizado porque comprende:

seleccionar un área de la piel en la cual se desea un crecimiento reducido del vello; y

aplicar a esa área de la piel, una composición dermatológicamente aceptable que comprenda α -difluorometilornitina en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello, en donde la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de L- α -difluorometilornitina.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 80 % de L- α -difluorometilornitina.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 90 % de L- α -difluorometilornitina.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 95 % de L- α -difluorometilornitina.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -

difluorometilornitina comprende L- α -difluorometilornitina en forma substancial ópticamente pura.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina es L- α -difluorometilornitina ópticamente pura.

7. El método de conformidad con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, caracterizado porque la composición incluye desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30 % de la α -difluorometilornitina, en peso.

8. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la composición incluye desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 20 % de la α -difluorometilornitina, en peso.

9. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la composición incluye desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % de la α -difluorometilornitina, en peso.

10. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el área de la piel es en la cara.

11. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición

proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello, de al menos 35 % cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 0.3 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque la composición proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello, de al menos 40 % cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 0.3 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

13. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición exhibe eficacia en al menos el 60 % de los Hámsters Sirios Dorados cuando se someten al análisis a una concentración de α -difluorometilornitina de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la composición exhibe eficacia en al menos el 75 % de los Hámsters Sirios Dorados analizados a una concentración de α -difluorometilornitina de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

15. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -

difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición exhibe una eficacia máxima en al menos 40 % de los Hámsters Sirios Dorados cuando se analizan a una concentración de L- α -difluorometilornitina de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

16. El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la composición proporciona eficacia máxima en al menos el 50 % de los Hámsters Sirios Dorados cuando se analizan a una concentración de α -difluorometilornitina de 2 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado.

17. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello, de al menos 15 %, cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 1 % en el ensayo en Hámster Sirio Dorado dos veces por semana.

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la composición proporciona una inhibición promedio del crecimiento del vello, de al menos 20 %, cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 1 %, en el ensayo

en Hámster Sirio Dorado dos veces por semana.

19. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una reducción promedio de la masa espacial del folículo piloso, de al menos 35 % cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 0.5 % en el ensayo de la masa del folículo piloso en Hámster Sirio Dorado.

20. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la composición proporciona una reducción promedio de la masa del folículo piloso de al menos 45 % cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 0.5 % en el ensayo de la masa del folículo piloso en Hámster Sirio Dorado.

21. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una reducción promedio de la densidad del folículo piloso de al menos 20 % cuando se analiza a una concentración de α -difluorometilornitina de 0.5 % en el ensayo de densidad del folículo piloso en Hámster Sirio Dorado.

22. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque proporciona una reducción promedio de la densidad del folículo piloso de al menos 30 % cuando se analiza a una concentración de V-difluorometilornitina de 0.5 % en el ensayo de la densidad del folículo piloso en Hámster Sirio Dorado.

23. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la α -difluorometilornitina, cuando se analiza en el ensayo del crecimiento del folículo piloso humano, a una concentración de 0.5 mM, proporciona una inhibición del crecimiento del folículo piloso de al menos 15 %.

24. El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque la α -difluorometilornitina proporciona una inhibición del crecimiento del folículo piloso de al menos 25 %.

25. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición produce significativamente menos picazón que la crema Vaniga® cuando se aplica a la cara de una mujer.

26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque la composición incluye desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 %

de la α -difluorometilornitina, en peso.

27. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % en peso de la α -difluorometilornitina y la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona un inicio más temprano de la reducción del crecimiento del vello facial, en comparación con la crema Vaniqa® en mujeres.

28. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % en peso de la α -difluorometilornitina y la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición proporciona una reducción substancial del vello facial en al menos el 50 % de las mujeres, cuando se aplica dos veces al día.

29. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 15 % en peso de la α -difluorometilornitina y la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición.

proporciona una eliminación, substancialmente completa, del vello facial, en al menos 25 % de las mujeres, cuando se aplica dos veces al día.

30. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 15 % en peso de la α -difluorometilornitina y la α -difluorometilornitina incluye suficiente L- α -difluorometilornitina, de manera tal que la composición, cuando se aplica una vez al día, al área facial en mujeres, tiene al menos la eficacia de la crema Vaniqua® aplicada dos veces al día.

31. El uso de α -difluorometilornitina, el cuál comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de L- α -difluorometilornitina, para la manufactura de un medicamento para reducir el crecimiento del vello humano.

32. El uso de conformidad con la reivindicación 31, el cuál es para la producción de un medicamento para el tratamiento del hirsutismo.

33. Una composición cosmética, cuando se usa para reducir el crecimiento del vello humano, que incluye α -difluorometilornitina, caracterizado porque comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de L- α -difluorometilornitina, en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello y un vehículo o portador

dermatológicamente aceptable, no tóxico.

34. Una composición de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque la α -difluorometilornitina es como se definió en cualesquiera de las reivindicaciones de la 2 a la 9.

128

135

04 0096131

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO SISTEMA DE REGISTRO I

| Fecha 11/02/2004 |

| MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS |

|Numero : 19126 |

|Fecha : 03/03/1999 |

|Conferido: MARBERT AG |

| Pais : DE ALEMANIA |

|Ciudad : 10 DUSSELDORF |

|Represent: S Sustituir: S Desistir: S |

|No. Radicacion : 04 009613 Clase: 0 Secv: 0 Seac: 0 |

| IscnciaCodigo Ctr Nombre |

| 1 267 B HOLLMANN RESTREPO GUSTAVO |

|

| Encontrados (1/1) registro(s)• |



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL [1]

- | | |
|---|-----|
| ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | [] |
| ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño | [] |
| ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA [1]

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO [1]

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

COMPLET

INCOMPLETA []

Firma Responsable

6 FEB 2004

Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radication : 0400%13 00000000

Folios 137

Fecha (GMT): 2004-02-06 16:49:57

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAN
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: Info@slc.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

145

137

04 009613

ISUPERINDUSTRIA Y COMERCIO SISTEMA DE REGISTRO I

| Fecha 11/02/2004 |

|-----|

| MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS |

|Numero : 19129 |

|Fecha : 03/03/1999 |

|Conferido: THE GILLETTE COMPANY, |

|

|Pais : US ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |

|Ciudad : 64 BOSTON, MASSACHUSETTS |

|Represent: S Sustituir: S Desistir: S |

|No. Radicacion : 04 009613 Clase: 0 Secv: 0 Seac: 0 |

|-----|

|scncia Codigo Ctr Nombre |

| 1 231 A LLORED A CAMACHO JOSE |

| 2 5373 LLORED A CAMACHO ALFONSO |

| 3 231 B LLORED A JOSE ANTONIO |

| Encontrados (1/1) registro(s)

Fecha Entrada Fase Nacional: 10-03-2004

No. SOLICITUD
INTERNACIONAL:

PCT/US02/24964

Fecha: 07-08-02

(51) INT. CL.: A61K 7/06

(21) No. SOLICITUD: 04-009613

(22) FECHA DE

PRESENTACIÓN: 06-02-04

(71) SOLICITANTE: THE GILLETTE COMPANY

(30) PRIORIDAD: 10-08-01 Número Prioridad: 60/311,651

(31) No. DE SOLICITUD: 60/311,651

(72) INVENTOR/ES: STYCZYNSKI, Peter; AHLUWALIA, Gurpreet, S. y SHANDER, Douglas

(32) FECHA DE

PRESENTACIÓN: 10-08-01

(33) PAÍS:

US

(74) REPRESENTANTE
LEGAL:

JOSE ANTONIO LLOREDA

Publicación Internacional: WO03/013449 Fecha: 20-02-03

(54) TÍTULO:

"REDUCCIÓN DEL CRECIMIENTO DEL VELLO"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un método cosmético para la reducción del crecimiento del vello humano, caracterizado porque comprende:

seleccionar un área de la piel en la cual se desea un crecimiento reducido del vello; y

aplicar a esa área de la piel, una composición dermatológicamente aceptable que comprenda α -difluorometilornitina en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello, en donde la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de L- α -difluorometilornitina.

Reivindicación número 33.-

Una composición cosmética, cuando se usa para reducir el crecimiento del vello humano, que incluye α -difluorometilornitina, caracterizado porque comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de L- α -difluorometilornitina, en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del vello y un vehículo o portador dermatológicamente aceptable, no tóxico.



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Jose Antonio Lloreda
Apoderado
The Gillette Company

Oficio N°

01959

ASUNTO:	Radicación N°	04 009613
	Solicitud internacional	PCT/US02/24964
	Fecha inicio fase nacional	10/03/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular unica 5.2.9).

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

20 FEB. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.