



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° 05-17056

54. TÍTULO "FORMULACIONES PARENTERALES QUE CONTIENEN UN HIDROXIESTER DE RAPAMICINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/436 A61P 31/04

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
I.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 23 FEB 2005

SS

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 28-02-2005

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **WYETH**

Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos
de América.

Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 8069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 8069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **RUBINO, Joseph, T.; SISKAVICH, Victoria; HARRISON, Maureen, M.**
y GANDHI, Pooja.

Dirección: 4 Sunrise Way, Towaco, NJ 07082; 2814 First Street, Lyon Mountain,
NY 12952; 20 Pawter Circle, Sugar Loaf, NY 10981 y 1 Ash Court, Highlands
Mills, NY 10930.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/023278

Fecha: 25/07/03

Publicación Internacional No. WO 2004/011000 A1

Fecha: 05/02/04

⑥

Título (54) "FORMULACIONES PARENTERALES QUE CONTIENEN UN HIDROXIESTER
DE RAPAMICINA"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/436 . A 61 P 31/04

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

30/07/02

(31) Número de Solicitud

60/399,526

⑨

Comprobante de Pago No. 05-12,466

Fecha: Febrero 18 de 2005

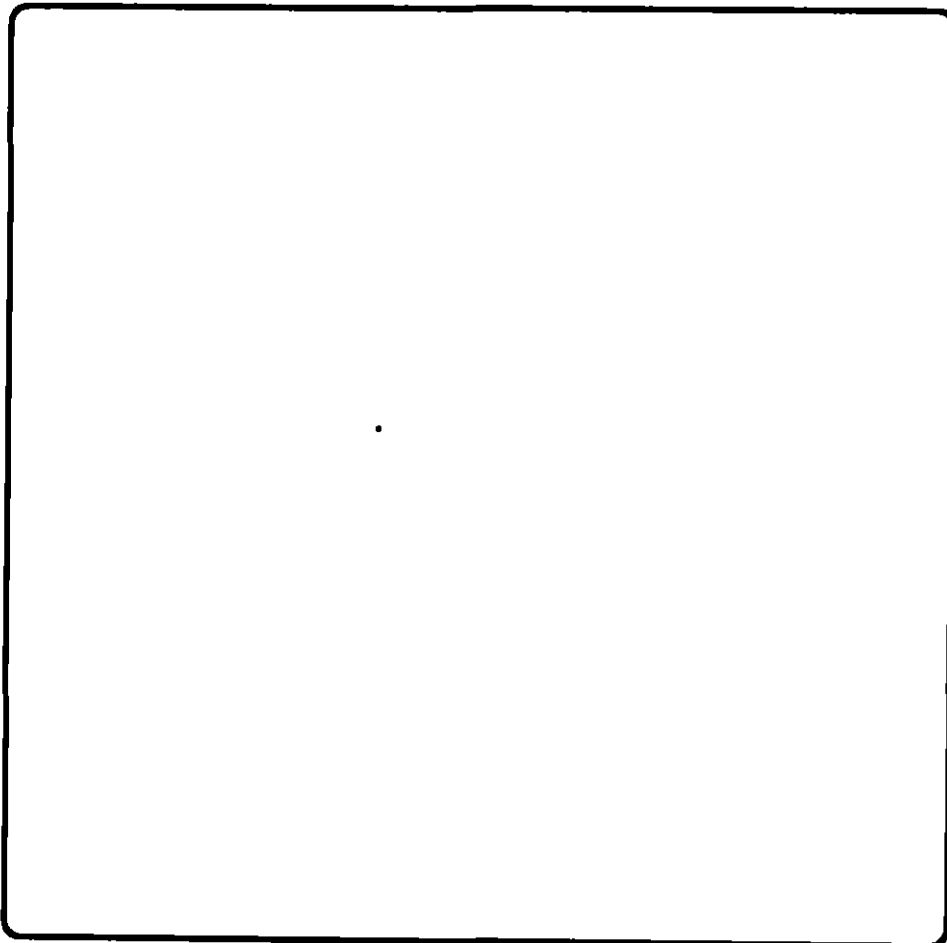
10

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.
- ☐ 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 y opinión escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 05017956 00000000
Fecha (UMB): 2005-02-03 16:10:50
Folios: 64
Tramite: ALL DEL PATENTE 72 FOLIO UNICO
Asistencia: en la DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 12,466
FECHA : FEBRERO 16 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30342871	16/02/2005	2,782,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

GON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ 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 está presentando con esta solicitud. 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.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

wyeth
4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

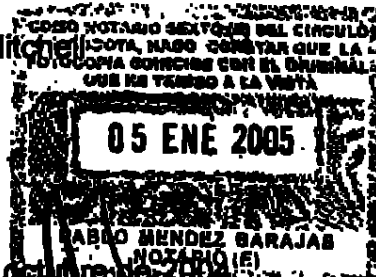
Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario



CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 7 de octubre de 2004
 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 8. No. A210247
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Hay un sello dorado.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

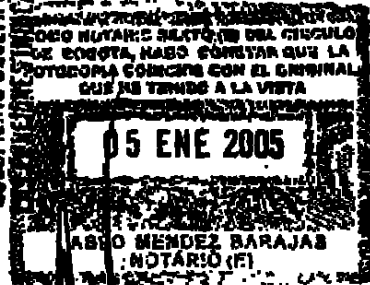
783161

Anita Escobar

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SENSACION
DE FUGA DE LOS PRESOS

2004 NOV 10 P 13:40

UCB
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



WYETH. 5

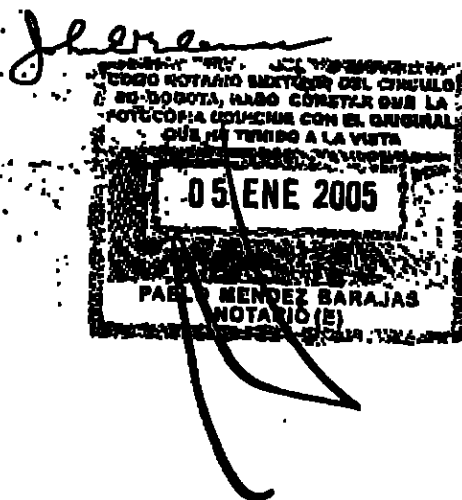
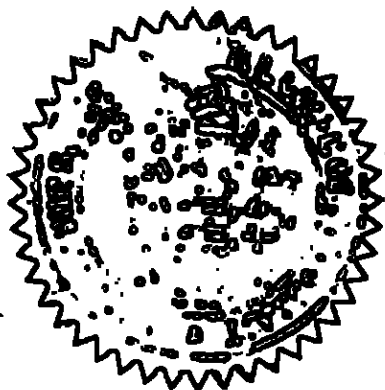
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07940,
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley, recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

domiciled at Five Giralda Farms, Madison,
State of New Jersey 07940,
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, to take all such further powers as may be required. We hereby declare from now on as valid and good that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for and in our name.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this: 6th day of October 2004
Wyeth


William H. Calnan
Assistant Secretary

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

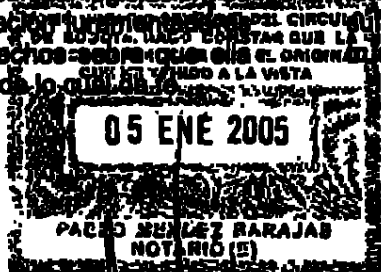
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede, una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social;
conforme a las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este
poder, que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Madison, Estado de New
Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre los que
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público):



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Calnan
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America; that the deponent is authorized by
said Company to confer this power of attorney, that
the seal affixed hereunto by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the
corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of
February 4, 1926, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

Folios 8 y 9 folietos
Folio 2 extracto publicacion

7

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 AM100802PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación de Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 03/23276	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 25/07/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 30/07/2002
Solicitante WYETH		

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 7 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 aminoácido 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 subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

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

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente 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 Casilla I).

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

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

FORMULACIONES PARENTERALES QUE CONTIENEN UN HIDROXIESTER DE RAPAMICINA

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla 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 03/23276**

IPC 7 A61K31/436 A61K47/10 A61K47/12 A61K47/18 A61K47/22
A61K47/26

B. CAMPOS BUSCADOS

IPC 7 A61K

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

EPO-Internacional, WPI Dato, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	US 5 516 770 A (WARANIS ROBERT P Y COL) 14 de Mayo de 1996 (1996-05-14) columna 1, línea 36 - línea 56 columna 2, línea 19 - línea 37 ejemplos	1-30
Y	EP 0 649 659 A (AMERICAN HOME PROD) 26 de Abril de 1995 (1995-04-26) ejemplos	1-30
Y	US 5 530 006 A (ENEVER ROBIN P Y COL) 25 de Junio de 1996 (1996-06-25) columna 2, línea 19 - línea 37 ejemplos	1-30

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorias 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)

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

'P' 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 esté en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta 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.

'd' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

30 de Octubre de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

06/11/2003

Nombre y dirección de correo de la ISA
Oficina de Patentes Europea, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Giménez Miralles, J.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US 03/23276

9

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	EP 0 650 730 A (AMERICAN HOME PROD) 3 de Mayo de 1995 (1995-05-03) página 3, línea 41 - página 4, línea 19 ejemplos	1-30
Y	US 5 536 729 A (LEONARD THOMAS W Y COL) 16 de Julio de 1996 (1996-07-16) columna 3, línea 48 - columna 5, línea 29 ejemplos	1-30
Y	US 5 559 121 A (HARRISON MAUREEN M Y COL) 24 de Septiembre de 1996 (1996-09-24) ejemplos	1-30
Y	WO 01 97809 A (AMERICAN HOME PROD) 27 de Diciembre de 2001 (2001-12-27) página 9, línea 22 - página 10, línea 22 página 11, línea 20 - página 12, línea 5 reivindicaciones 12, 14	1-30
Y	EP 0 041 795 A (AYERST MCKENNA & HARRISON) 16 de Diciembre de 1981 (1981-12-16) página 3, línea 34 - página 4, línea 34 página 7, línea 10 - línea 16 ejemplos	1-30
Y	DE 44 18 115 A (SANDOZ AG) 1 de Diciembre de 1994 (1994-12-01) página 3, línea 42 - página 4, línea 11 página 5, línea 63 - página 6, línea 43 página 6, línea 59 - línea 64 ejemplos	1-30
Y	GB 2 327 611 A (NOVARTIS AG) 3 de Febrero de 1999 (1999-02-03) página 3, línea 9 - página 4, línea 22 ejemplos	1-30
A	US 5 616 588 A (WARANIS ROBERT P Y COL) 1 de Abril de 1997 (1997-04-01) ejemplos	1-30

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/23276

10

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 5516770 A	14-05-1996	AT	172119 T	15-10-1998
		AU	689792 B2	09-04-1998
		AU	7435194 A	13-04-1995
		BR	9403949 A	13-06-1995
		CA	2133179 A1	31-03-1995
		CN	1109747 A,B	11-10-1995
		DE	69413921 D1	19-11-1998
		DE	69413921 T2	12-05-1999
		DK	649659 T3	23-06-1999
		EP	0649659 A1	26-04-1995
		ES	2123101 T3	01-01-1999
		FI	944536 A	31-03-1995
		HK	1012231 A1	05-05-2000
		HU	71100 A2	28-11-1995
		IL	111095 A	30-10-1998
		JP	7149624 A	13-06-1995
		SG	47562 A1	17-04-1998
		TW	461816 B	01-11-2001
EP 0649659 A	26-04-1995	AT	172119 T	15-10-1998
		AU	689792 B2	09-04-1998
		AU	7435194 A	13-04-1995
		BR	9403949 A	13-06-1995
		CA	2133179 A1	31-03-1995
		CN	1109747 A,B	11-10-1995
		DE	69413921 D1	19-11-1998
		DE	69413921 T2	12-05-1999
		DK	649659 T3	23-06-1999
		EP	0649659 A1	26-04-1995
		ES	2123101 T3	01-01-1999
		FI	944536 A	31-03-1995
		HK	1012231 A1	05-05-2000
		HU	71100 A2	28-11-1995
		IL	111095 A	30-10-1998
		JP	7149624 A	13-06-1995
		SG	47562 A1	17-04-1998
		TW	461816 B	01-11-2001
		US	5516770 A	14-05-1996
US 5530006 A	25-06-1996	AT	193652 T	15-06-2000
		AU	681579 B2	04-09-1997
		AU	3939193 A	08-11-1993
		CA	2132636 A1	14-10-1993
		DE	69328829 D1	13-07-2000
		DE	69328829 T2	12-10-2000
		DK	633783 T3	25-09-2000
		EP	0633783 A1	18-01-1995
		ES	2148224 T3	16-10-2000
		GR	3034293 T3	29-12-2000
		HU	70947 A2	28-11-1995
		HU	9500517 A3	30-10-1995
		JP	7505628 T	22-06-1995
		LV	12657 A,B	20-05-2001
		MX	9301740 A1	01-09-1993
		NZ	251628 A	26-07-1996
		PT	633783 T	30-11-2000
		SG	49652 A1	15-06-1998
		TW	427903 B	01-04-2001

A

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/23276

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
US 5530006 A		WO	9319763	A1	14-10-1993
		ZA	9302224	A	29-09-1994
EP 0650730 A	03-05-1995	AU	7420494	A	13-04-1995
		BR	9403947	A	13-06-1995
		CA	2133174	A1	31-03-1995
		CN	1109746	A	11-10-1995
		EP	0650730	A1	03-05-1995
		FI	944534	A	31-03-1995
		HU	71131	A2	28-11-1995
		JP	7149656	A	13-06-1995
US 5536729 A	16-07-1996	BR	9403948	A	13-06-1995
		CA	2133177	A1	31-03-1995
		CN	1108931	A,B	27-09-1995
		IL	111007	A	15-06-1998
		JP	7196519	A	01-08-1995
		TW	420607	B	01-02-2001
		AT	173628	T	15-12-1998
		AU	688782	B2	19-03-1998
		AU	7420594	A	13-04-1995
		DE	69414810	D1	07-01-1999
		DE	69414810	T2	22-04-1999
		DK	648494	T3	09-08-1999
		EP	0648494	A1	19-04-1995
		ES	2124852	T3	16-02-1999
		FI	944535	A	31-03-1995
		GR	3029439	T3	28-05-1999
		HK	1010342	A1	20-04-2000
		HU	71115	A2	28-11-1995
		LU	90832	A9	12-11-2001
		SG	47803	A1	17-04-1998
US 5559121 A	24-09-1996	AT	173628	T	15-12-1998
		AU	688782	B2	19-03-1998
		AU	7420594	A	13-04-1995
		BR	9403946	A	13-06-1995
		CA	2133175	A1	31-03-1995
		CN	1108529	A,B	20-09-1995
		DE	69414810	D1	07-01-1999
		DE	69414810	T2	22-04-1999
		DK	648494	T3	09-08-1999
		EP	0648494	A1	19-04-1995
		ES	2124852	T3	16-02-1999
		FI	944535	A	31-03-1995
		GR	3029439	T3	28-05-1999
		HK	1010342	A1	20-04-2000
		HU	71115	A2	28-11-1995
		IL	111004	A	15-06-1998
		JP	7196518	A	01-08-1995
		LU	90832	A9	12-11-2001
WO 0197809 A	27-12-2001	SG	47803	A1	17-04-1998
		TW	461812	B	01-11-2001
		AU	6844601	A	02-01-2002
		BR	0111601	A	01-07-2003
		CA	2412636	A1	27-12-2001
		CN	1436076	T	13-08-2003

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/23276

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0197809 A		CZ	20024115 A3	18-06-2003
		EP	1292302 A2	19-03-2003
		HU	0301244 A2	28-08-2003
		NO	20026008 A	13-12-2002
		WO	0197809 A2	27-12-2001
		US	2003149070 A1	07-08-2003
		US	2002013335 A1	31-01-2002
EP 0041795 A	16-12-1981	AT	11218 T	15-02-1985
		AU	543727 B2	02-05-1985
		AU	7093181 A	10-12-1981
		CA	1177399 A1	06-11-1984
		DE	3168276 D1	28-02-1985
		EP	0041795 A2	16-12-1981
		ES	8207426 A1	16-12-1982
		IE	51295 B1	26-11-1986
		JP	57014523 A	25-01-1982
		PH	16723 A	25-01-1984
DE 4418115 A	01-12-1994	AT	408521 B	27-12-2001
		AT	106594 A	15-05-2001
		AT	409082 B	27-05-2002
		AT	172297 A	15-10-2001
		AT	408520 B	27-12-2001
		AT	12282000 A	15-05-2001
		BE	1008329 A3	02-04-1996
		CA	2124259 A1	28-11-1994
		CH	686761 A5	28-06-1996
		DE	4418115 A1	01-12-1994
		ES	2098180 A1	16-04-1997
		FR	2705566 A1	02-12-1994
		GB	2278780 A,B	14-12-1994
		HK	1011278 A1	12-05-2000
		IT	1272992 B	01-07-1997
		JP	11315022 A	16-11-1999
		JP	3121203 B2	25-12-2000
		JP	7138161 A	30-05-1995
		US	2003166517 A1	04-09-2003
		US	6565859 B1	20-05-2003
GB 2327611 A	03-02-1999	US	5932243 A	03-08-1999
		GB	2315216 A,B	28-01-1998
		HK	1022258 A1	22-06-2001
		GB	2308545 A,B	02-07-1997
		AU	714360 B2	23-12-1999
		AU	3924895 A	23-05-1996
		BR	9509496 A	30-09-1997
		CA	2200967 A1	09-05-1996
		CN	1404833 A	26-03-2003
		CN	1161652 A,B	08-10-1997
		CY	2210 A	08-11-2002
		CY	2213 A	08-11-2002
		CZ	9701231 A3	16-07-1997
		DE	19581805 T0	16-10-1997
		WO	9613273 A1	09-05-1996
		EP	0787011 A1	06-08-1997
		FI	970995 A	25-04-1997
		HU	76858 A2	29-12-1997

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/23276

13

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
GB 2327611 A		IL	115742 A	01-06-2000
		IL	129547 A	11-01-2001
		JP	10509699 T	22-09-1998
		NO	971898 A	24-06-1997
		NO	20031901 A	24-06-1997
		NZ	295655 A	23-12-1998
		NZ	331835 A	28-04-2000
		PL	319691 A1	18-08-1997
		PL	184766 B1	31-12-2002
		SK	52197 A3	10-09-1997
		TR	970497 A2	23-06-1997
		TR	960359 A2	21-06-1996
		ZA	9509081 A	29-04-1997
US 5616588 A	01-04-1997	BR	9403945 A	13-06-1995
		CA	2133180 A1	31-03-1995
		CN	1109748 A	11-10-1995
		IL	111008 A	28-10-1999
		JP	7196507 A	01-08-1995
		TW	438586 B	07-06-2001
		AT	172120 T	15-10-1998
		AU	689488 B2	02-04-1998
		AU	7435394 A	13-04-1995
		DE	69413923 D1	19-11-1998
		DE	69413923 T2	12-05-1999
		DK	650729 T3	23-06-1999
		EP	0650729 A1	03-05-1995
		ES	2123721 T3	16-01-1999
		FI	944537 A	31-03-1995
		HK	1012230 A1	05-05-2000
		HU	71101 A2	28-11-1995
		SG	47715 A1	17-04-1998

At

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM100802PCT	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 03/ 23276	International filing date (day/month/year) 25/07/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/07/2002
Applicant WYETH		

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 7 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:

PARENTERAL FORMULATIONS CONTAINING A RAPAMYCIN HYDROXYESTER

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

International Application No
PCT/US 03/23276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/436 A61K47/10 A61K47/12 A61K47/18 A61K47/22
A61K47/26

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, 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.
Y	US 5 516 770 A (WARANIS ROBERT P ET AL) 14 May 1996 (1996-05-14) column 1, line 36 - line 56 column 2, line 19 - line 37 examples ---	1-30
Y	EP 0 649 659 A (AMERICAN HOME PROD) 26 April 1995 (1995-04-26) examples ---	1-30
Y	US 5 530 006 A (ENEVER ROBIN P ET AL) 25 June 1996 (1996-06-25) column 2, line 19 - line 37 examples --- -/--	1-30



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 later 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

30 October 2003

Date of mailing of the international search report

06/11/2003

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

Giménez Miralles, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/23276

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 650 730 A (AMERICAN HOME PROD) 3 May 1995 (1995-05-03) page 3, line 41 -page 4, line 19 examples ----	1-30
Y	US 5 536 729 A (LEONARD THOMAS W ET AL) 16 July 1996 (1996-07-16) column 3, line 48 -column 5, line 29 examples ----	1-30
Y	US 5 559 121 A (HARRISON MAUREEN M ET AL) 24 September 1996 (1996-09-24) examples ----	1-30
Y	WO 01 97809 A (AMERICAN HOME PROD) 27 December 2001 (2001-12-27) page 9, line 22 -page 10, line 22 page 11, line 20 -page 12, line 5 claims 12,14 ----	1-30
Y	EP 0 041 795 A (AYERST MCKENNA & HARRISON) 16 December 1981 (1981-12-16) page 3, line 34 -page 4, line 34 page 7, line 10 - line 16 examples ----	1-30
Y	DE 44 18 115 A (SANDOZ AG) 1 December 1994 (1994-12-01) page 3, line 42 -page 4, line 11 page 5, line 63 -page 6, line 43 page 6, line 59 - line 64 examples ----	1-30
Y	GB 2 327 611 A (NOVARTIS AG) 3 February 1999 (1999-02-03) page 3, line 9 -page 4, line 22 examples ----	1-30
A	US 5 616 588 A (WARANIS ROBERT P ET AL) 1 April 1997 (1997-04-01) examples -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/23276

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5516770	A	14-05-1996	AT 172119 T	15-10-1998
			AU 689792 B2	09-04-1998
			AU 7435194 A	13-04-1995
			BR 9403949 A	13-06-1995
			CA 2133179 A1	31-03-1995
			CN 1109747 A ,B	11-10-1995
			DE 69413921 D1	19-11-1998
			DE 69413921 T2	12-05-1999
			DK 649659 T3	23-06-1999
			EP 0649659 A1	26-04-1995
			ES 2123101 T3	01-01-1999
			FI 944536 A	31-03-1995
			HK 1012231 A1	05-05-2000
			HU 71100 A2	28-11-1995
			IL 111095 A	30-10-1998
			JP 7149624 A	13-06-1995
			SG 47562 A1	17-04-1998
			TW 461816 B	01-11-2001
EP 0649659	A	26-04-1995	AT 172119 T	15-10-1998
			AU 689792 B2	09-04-1998
			AU 7435194 A	13-04-1995
			BR 9403949 A	13-06-1995
			CA 2133179 A1	31-03-1995
			CN 1109747 A ,B	11-10-1995
			DE 69413921 D1	19-11-1998
			DE 69413921 T2	12-05-1999
			DK 649659 T3	23-06-1999
			EP 0649659 A1	26-04-1995
			ES 2123101 T3	01-01-1999
			FI 944536 A	31-03-1995
			HK 1012231 A1	05-05-2000
			HU 71100 A2	28-11-1995
			IL 111095 A	30-10-1998
			JP 7149624 A	13-06-1995
			SG 47562 A1	17-04-1998
			TW 461816 B	01-11-2001
			US 5516770 A	14-05-1996
US 5530006	A	25-06-1996	AT 193652 T	15-06-2000
			AU 681579 B2	04-09-1997
			AU 3939193 A	08-11-1993
			CA 2132636 A1	14-10-1993
			DE 69328829 D1	13-07-2000
			DE 69328829 T2	12-10-2000
			DK 633783 T3	25-09-2000
			EP 0633783 A1	18-01-1995
			ES 2148224 T3	16-10-2000
			GR 3034293 T3	29-12-2000
			HU 70947 A2	28-11-1995
			HU 9500517 A3	30-10-1995
			JP 7505628 T	22-06-1995
			LV 12657 A ,B	20-05-2001
			MX 9301740 A1	01-09-1993
			NZ 251628 A	26-07-1996
			PT 633783 T	30-11-2000
			SG 49652 A1	15-06-1998
			TW 427903 B	01-04-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/23276

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5530006	A		WO 9319763 A1 ZA 9302224 A	14-10-1993 29-09-1994
EP 0650730	A	03-05-1995	AU 7420494 A BR 9403947 A CA 2133174 A1 CN 1109746 A EP 0650730 A1 FI 944534 A HU 71131 A2 JP 7149656 A	13-04-1995 13-06-1995 31-03-1995 11-10-1995 03-05-1995 31-03-1995 28-11-1995 13-06-1995
US 5536729	A	16-07-1996	BR 9403948 A CA 2133177 A1 CN 1108931 A ,B IL 111007 A JP 7196519 A TW 420607 B AT 173628 T AU 688782 B2 AU 7420594 A DE 69414810 D1 DE 69414810 T2 DK 648494 T3 EP 0648494 A1 ES 2124852 T3 FI 944535 A GR 3029439 T3 HK 1010342 A1 HU 71115 A2 LU 90832 A9 SG 47803 A1	13-06-1995 31-03-1995 27-09-1995 15-06-1998 01-08-1995 01-02-2001 15-12-1998 19-03-1998 13-04-1995 07-01-1999 22-04-1999 09-08-1999 19-04-1995 16-02-1999 31-03-1995 28-05-1999 20-04-2000 28-11-1995 12-11-2001 17-04-1998
US 5559121	A	24-09-1996	AT 173628 T AU 688782 B2 AU 7420594 A BR 9403946 A CA 2133175 A1 CN 1108529 A ,B DE 69414810 D1 DE 69414810 T2 DK 648494 T3 EP 0648494 A1 ES 2124852 T3 FI 944535 A GR 3029439 T3 HK 1010342 A1 HU 71115 A2 IL 111004 A JP 7196518 A LU 90832 A9 SG 47803 A1 TW 461812 B	15-12-1998 19-03-1998 13-04-1995 13-06-1995 31-03-1995 20-09-1995 07-01-1999 22-04-1999 09-08-1999 19-04-1995 16-02-1999 31-03-1995 28-05-1999 20-04-2000 28-11-1995 15-06-1998 01-08-1995 12-11-2001 17-04-1998 01-11-2001
WO 0197809	A	27-12-2001	AU 6844601 A BR 0111601 A CA 2412636 A1 CN 1436076 T	02-01-2002 01-07-2003 27-12-2001 13-08-2003

18

21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/23276

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0197809	A		CZ 20024115 A3	18-06-2003
			EP 1292302 A2	19-03-2003
			HU 0301244 A2	28-08-2003
			NO 20026008 A	13-12-2002
			WO 0197809 A2	27-12-2001
			US 2003149070 A1	07-08-2003
			US 2002013335 A1	31-01-2002
EP 0041795	A	16-12-1981	AT 11218 T	15-02-1985
			AU 543727 B2	02-05-1985
			AU 7093181 A	10-12-1981
			CA 1177399 A1	06-11-1984
			DE 3168276 D1	28-02-1985
			EP 0041795 A2	16-12-1981
			ES 8207426 A1	16-12-1982
			IE 51295 B1	26-11-1986
			JP 57014523 A	25-01-1982
			PH 16723 A	25-01-1984
DE 4418115	A	01-12-1994	AT 408521 B	27-12-2001
			AT 106594 A	15-05-2001
			AT 409082 B	27-05-2002
			AT 172297 A	15-10-2001
			AT 408520 B	27-12-2001
			AT 12282000 A	15-05-2001
			BE 1008329 A3	02-04-1996
			CA 2124259 A1	28-11-1994
			CH 686761 A5	28-06-1996
			DE 4418115 A1	01-12-1994
			ES 2098180 A1	16-04-1997
			FR 2705566 A1	02-12-1994
			GB 2278780 A ,B	14-12-1994
			HK 1011278 A1	12-05-2000
			IT 1272992 B	01-07-1997
			JP 11315022 A	16-11-1999
			JP 3121203 B2	25-12-2000
			JP 7138161 A	30-05-1995
			US 2003166517 A1	04-09-2003
			US 6565859 B1	20-05-2003
			US 5932243 A	03-08-1999
			GB 2315216 A ,B	28-01-1998
			HK 1022258 A1	22-06-2001
GB 2327611	A	03-02-1999	GB 2308545 A ,B	02-07-1997
			AU 714360 B2	23-12-1999
			AU 3924895 A	23-05-1996
			BR 9509496 A	30-09-1997
			CA 2200967 A1	09-05-1996
			CN 1404833 A	26-03-2003
			CN 1161652 A ,B	08-10-1997
			CY 2210 A	08-11-2002
			CY 2213 A	08-11-2002
			CZ 9701231 A3	16-07-1997
			DE 19581805 T0	16-10-1997
			WO 9613273 A1	09-05-1996
			EP 0787011 A1	06-08-1997
			FI 970995 A	25-04-1997
			HU 76858 A2	29-12-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/23276

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2327611	A		IL 115742 A	01-06-2000
			IL 129547 A	11-01-2001
			JP 10509699 T	22-09-1998
			NO 971898 A	24-06-1997
			NO 20031901 A	24-06-1997
			NZ 295655 A	23-12-1998
			NZ 331835 A	28-04-2000
			PL 319691 A1	18-08-1997
			PL 184766 B1	31-12-2002
			SK 52197 A3	10-09-1997
			TR 970497 A2	23-06-1997
			TR 960359 A2	21-06-1996
			ZA 9509081 A	29-04-1997
US 5616588	A	01-04-1997	BR 9403945 A	13-06-1995
			CA 2133180 A1	31-03-1995
			CN 1109748 A	11-10-1995
			IL 111008 A	28-10-1999
			JP 7196507 A	01-08-1995
			TW 438586 B	07-06-2001
			AT 172120 T	15-10-1998
			AU 689488 B2	02-04-1998
			AU 7435394 A	13-04-1995
			DE 69413923 D1	19-11-1998
			DE 69413923 T2	12-05-1999
			DK 650729 T3	23-06-1999
			EP 0650729 A1	03-05-1995
			ES 2123721 T3	16-01-1999
			FI 944537 A	31-03-1995
			HK 1012230 A1	05-05-2000
			HU 71101 A2	28-11-1995
			SG 47715 A1	17-04-1998

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
5 de Febrero de 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/011000 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/436,
47/10, 47/12, 47/18, 47/22, 47/26

(74) Agentes: KODROFF, Cathy, A. y col.; Howson and Howson,
Spring House Corporate Center, P.O. Box 457, Spring House,
PA 19477 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/023276

(22) Fecha de Registro Internacional: 25 de Julio de 2003
(25.07.2003)

(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, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/399,526 30 de Julio de 2002 (30.07.2002) US

(84) Estados Designados (*regional*): patente ARIPO (OH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasíatica
(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, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): WYETH [US/US]; Five
Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): RUBINO, Joseph, T. [US/US]; 4 Sunrise
Way, Towaco, NJ 07062 (US). SISKAVICH,
Victoria [US/US]; 2814 First Street, Lyon Mountain,
NY 12952 (US). HARRISON, Maureen, M.
[US/US]; 20 Pewter Circle, Sugar Loaf, NY 10981
(US). GANDHI, Pooja [US/US]; 1 Ash Court,
Highlands Mills, NY 10930 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: FORMULACIONES PARENTERALES QUE CONTIENEN UN HIDROXIESTER DE RAPAMICINA

(57) Resumen: Esta invención proporciona formulaciones parenterales del éster-42 de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2(hidroximetil)-2-metil-propiónico (CCI-779).

(19) World Intellectual Property
Organisation
International Bureau



(43) International Publication Date
5 February 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/011000 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/436,
47/10, 47/12, 47/18, 47/22, 47/26

(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and How-
son, Spring House Corporate Center, P.O. Box 457, Spring
House, PA 19477 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/023276

(22) International Filing Date: 25 July 2003 (25.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/399,526 30 July 2002 (30.07.2002) US

(51) Designated States (national): 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, GR,
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, MY, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(54) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Glaxo Plaza, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): RUBINO, Joseph,
T. [US/US]; 4 Sunrise Way, Towaco, NJ 07062 (US).
SISKAVICH, Victoria [US/US]; 2814 First Street, Lyon
Mountain, NY 12932 (US). HARRISON, Maureen, M.
[US/US]; 20 Pewter Circle, Sugar Loaf, NY 10981 (US).
GANDHI, Pooja [US/US]; 1 Ash Court, Highlands Mills,
NY 10930 (US).

Published:

— with international search report

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.

WO 2004/011000 A1

(54) Title: PARENTERAL FORMULATIONS CONTAINING A RAPAMYCIN HYDROXYESTER

(57) Abstract: This invention provides parenteral formulations of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-
propionic acid (CCI-779).

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

23

Para: Kodroff, Cathy A. HOWSON AND HOWSON Spring House Corporate Center P.O. Box 457 Spring House, PA 19477 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
Registro de referencia del solicitante o agente AM100802PCT		Fecha de envío (día/mes/año) 18.05.2004	
		RESPUESTA VENCE Dentro de 3 mes(es) contados a partir de la fecha anterior de envío	
Solicitud Internacional No. PCT/US.03/23276	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 25.07.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30.07.2002	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/436, A61K31/436			
Solicitante WYETH			

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 la 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 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 Regla 66.4bis.

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

Si no se registra una respuesta, el reporte de examen preliminar internacional será establecido con base en esta opinión.

4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el reporte de examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 30.11.2004

Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523636 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4463	Funcionario Autorizado Giménez Miralles, J Agente de formalidades (incluyendo prolongación de límites de tiempo) Hutterer, G Teléfono No. +49 89 2399-8066
--	--

26

24

I. Bases de la Opinión

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo las cuales 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

1-11 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-30 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:

5. ☐ Esta opinión ha sido establecida 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 (Regla 70.2 (c)).

6. Observaciones adicionales, si són necesarias:

27

25

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-30
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones

**2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada**

Re Item V**1) Se hace referencia a los siguientes documentos:**

D1: US-A-5 516 770
D2: EP-A-0 649 659
D3: US-A-5 530 006
D4: EP-A-0 650 730
D5: US-A- 5 536 729
D6: US-A- 5 559 121
D7: WO A-01 97809
D8: EP-A-0 041 795
D9: DE-A-44 181 15
D10: GB-A-2 327 611

2) La presente solicitud no cumple con el requerimiento del Artículo 33(3) PCT, porque la materia-objeto de las reivindicaciones 1-30 se torna obvia por la combinación de documentos D1-D10. (Ver pasajes relevantes citados en el Reporte de Búsqueda Internacional).

El problema técnico es proveer una forma de dosificación parenteral de rapamicina 42-hidroxiéster CCI-779 la cual tiene estabilidad química (división de anillo de lactona) y no se precipita cuando se diluye con una solución acuosa para infusión o inyección intravenosa. La solución propuesta es un concentrado en un cosolvente (etanol, glicol propileno, N,N-dimetilacetamida) que contenga un antioxidante (ácido cítrico y/o α -tocoferol) para dilución con un solvente diluyente (agua, PEG, PEG/agua o PEG/etanol) que contenga un surfactante (por ej. polisorbato 20, polisorbato 80 "Cremofor", vitamina E TPGS).

El D1 y D2 revelan soluciones concentradas de rapamicina en glicol de propileno para dilución en diluyente acuoso que comprendan PEG 400 en combinación con un surfactante (polisorbato 80) para la preparación de una formulación parenteral.

El D3 revela soluciones concentradas de rapamicina en N,N-dimetilacetamida y soluciones diluyentes acuosas como las anteriores que comprendan PEG 300 para formulaciones parenterales.

27

El D4 describe soluciones no acuosas de rapamicina para administración oral que contengan N,N-dimetilacetamida, un surfactante (polisorbato 80) y PEG 400.

El D1, D2, D3 y D4 carecen de un antioxidante.

El D5 revela formulaciones orales de rapamicina que comprendan un sistema solvente (propileno glicol/lecitina/etanol) y un surfactante (polisorbato 80). En un ejemplo comparativo se revela una solución acuosa que comprenda rapamicina, polisorbato 80 y ácido cítrico, aunque el último no se revela como un antioxidante.

El D6 es similar al D5, excepto que el N,N-dimetilacetamida es usado en el sistema solvente en vez del etanol. El mismo ejemplo comparativo como el anteriormente descrito.

En D7 se revela el derivado de rapamicina 42-hidroxiéster según lo reivindicado en la presente solicitud (CCI-779), entre otros derivados, para administración parenteral. Se dice que las formulaciones parenterales de D1 y D3 son adecuadas para la administración del derivado CCI-779. El suministro del ingrediente activo en combinación con un antioxidante se revela en la reivindicación 14.

El D8 revela formulaciones parenterales de rapamicina en un sistema solvente (agua/propileno glicol/etanol) que contengan un surfactante ("Cremofor") o sólo agua y "Cremophor". También se revela polisorbato 80 como un posible surfactante. Se revela la combinación con un antioxidante (BHA).

El D9 revela una microemulsión preconcentrada para administración oral de un derivado de rapamicina 42-hidroxiéster que comprenda un triglicérido, propileno glicol/etanol, un surfactante ("Cremofor" o polisorbato) y un preservativo antioxidante (α -tocoferol, BHA o BHT).

En particular, el D10 muestra que los ácidos carboxílicos, como ácido cítrico, son adecuados como agentes estabilizadores para derivados de rapamicina 42-hidroxiéster similar al CCI-779, de manera que en el medio ácido el anillo de lactona sea estable. El D10 revela formulaciones similares a aquellas del D9 (microemulsiones o concentrados de la solución) para administración parenteral que contenga ácido carboxílico (cítrico o preferiblemente malónico) como agente estabilizador para evitar la degradación del anillo de lactona (ver ejemplo 5). También se revela como antioxidante α -tocoferol.

La combinación de D1-D4 con D7 y D5, D6, D8-D10 sería obvio para una persona versada en la materia dado el problema que debe resolver. De conformidad, no se puede observar una contribución inventiva en la materia-objeto reivindicada en la presente solicitud.

PATENT COOPERATION TREATY

26

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Due Aug 18, 2004

To:

Kodroff, Cathy A.
HOWSON AND HOWSON
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)	18.05.2004
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference AM100802PCT	REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing
--	---

International application No. PCT/US 03/23276	International filing date (day/month/year) 25.07.2003	Priority date (day/month/year) 30.07.2002
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/436, A61K31/436

Applicant
WYETH

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 documents 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 69.2 is: 30.11.2004

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Giménez Miralles, J Formalities officer (incl. extension of time limits) Hutterer, G Telephone No. +49 89 2399-8066
---	---



WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/US 03/23276**

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

1-11 as originally filed

Claims, Numbers

1-30 as originally filed

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

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

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(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 opinion 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)).

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Rule 65.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/US 03/23276**

Novelty (N)	Claims	
Inventive step (IS)	Claims	1-30
Industrial applicability (IA)	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

31

Re Item V

- 1) Reference is made to the following documents:

D1: US-A-5 516 770
D2: EP-A-0 649 659
D3: US-A-5 530 006
D4: EP-A-0 650 730
D5: US-A-5 536 729
D6: US-A-5 559 121
D7: WO-A-01 97809
D8: EP-A-0 041 795
D9: DE-A-44 181 15
D10: GB-A-2 327 611

- 2) The present application does not comply with the requirement of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1-30 is rendered obvious by the combination of documents D1-D10. (See relevant passages cited in the International Search Report).

The technical problem is the provision of a parenteral dosage form of rapamycin 42-hydroxyester CCI-779 which has chemical stability (cleavage of lactone ring) and does not precipitate upon dilution with an aqueous solution for intravenous infusion or injection. The solution proposed is a concentrate in a cosolvent (ethanol, propylene glycol, N,N-dimethylacetamide) containing an antioxidant (citric acid and/or α -tocopherol) for dilution with a diluent solvent (water, PEG, PEG/water or PEG/ethanol) containing a surfactant (e.g. polysorbate 20, polysorbate 80, "Cremophor", vitamin E TPGS).

D1 and D2 disclose rapamycin concentrate solutions in propylene glycol for dilution in an aqueous diluent comprising PEG 400 in combination with a surfactant (polysorbate 80) for preparation of a parenteral formulation.

D3 discloses rapamycin concentrate solutions in N,N-dimethylacetamide and aqueous diluent solutions as above comprising PEG 300 for parenteral formulations.

34

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/23276

D4 describes rapamycin non-aqueous solutions for oral administration containing N,N-dimethylacetamide, a surfactant (polysorbate 80) and PEG 400.

D1, D2, D3 and D4 lack an antioxidant.

D5 discloses oral formulations of rapamycin comprising a solvent system (propylene glycol/lecithin/ethanol) and a surfactant (polysorbate 80). In a comparative example it is disclosed an aqueous solution comprising rapamycin, polysorbate 80 and citric acid, though the latter is not disclosed as antioxidant.

D6 is similar to D5 except that N,N-dimethylacetamide is used in the solvent system instead of ethanol. The same comparative example as above is described.

In D7 the rapamycin 42-hydroxyester derivative as claimed in the present application (CCI-779) is disclosed, among other derivatives, for parenteral administration. The parenteral formulations of D1 and D3 are said to be suitable for the administration of the derivative CCI-779. The provision of the active ingredient in combination with an antioxidant is disclosed in claim 14.

D8 discloses rapamycin parenteral formulations in a solvent system (water/propylene glycol/ethanol) containing a surfactant ("Cremophor"), or only water and "Cremophor". Also polysorbate 80 is disclosed as possible surfactant. The combination with an antioxidant (BHA) is disclosed.

D9 discloses a microemulsion concentrate for oral administration of a rapamycin 42-hydroxyester derivative comprising a triglyceride, propylene glycol/ethanol, a surfactant ("Cremophor" or polysorbate) and an antioxidant preservative (α -tocopherol, BHA or BHT).

In particular, D10 teaches that carboxylic acids, as citric acid, are suitable as stabilising agents for rapamycin 42-hydroxyester derivatives similar to CCI-779, so that in the acidic environment the lactone ring is stable. D10 discloses similar formulations to those of D9 (microemulsions or solution concentrates) for parenteral administration containing a carboxylic acid (citric or preferably malonic) as stabilising agent to avoid degradation of the lactone ring (see example 5). As antioxidant, also α -tocopherol is disclosed.

The combination of D1-D4 with D7 and D5, D6, D8-D10 would be obvious for a skilled person in view of the problem to be solved. Accordingly, no inventive contribution can be seen in the subject-matter as claimed in the present application.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AM100802PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/23276	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 25.07.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30.07.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/436		
Solicitante WYETH		

1. Este reporte 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 hojas, incluyendo esta carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas 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 de hojas.

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

- I ☒ Bases de la opinión
- 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 la Regla 66.2(a) (ii) con 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 23.02.2004	Fecha de terminación de este reporte 12.10.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad de 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 Giménez Miralles, J Teléfono No. +49 89 2399-8655

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo las cuales 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

1-11 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-30 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:

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 (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 (N)	Si:	Reivindicaciones	1-30
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-30
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-30
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Re Item V

1) Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-A-5 516 770
 D2: EP-A-0 649 659
 D3: US-A-5 530 006
 D4: EP-A-0 650 730
 D5: US-A- 5 536 729
 D6: US-A- 5 559 121
 D7: WO A-01 97809
 D8: EP-A-0 041 795
 D9: DE-A-44 181 15
 D10: GB-A-2 327 611

2) La presente solicitud no cumple con el requerimiento del Artículo 33(3) PCT, porque la materia-objeto de las reivindicaciones 1-30 se torna obvia por la combinación de documentos D1-D10. (Ver pasajes relevantes citados en el Reporte de Búsqueda Internacional).

El problema técnico es proveer una forma de dosificación parenteral de rapamicina 42-hidroxiéster CCI-779 la cual tiene estabilidad química (división de anillo de lactona) y no se precipita cuando se diluye con una solución acuosa para infusión o inyección intravenosa. La solución propuesta es un concentrado en un cosolvente (etanol, glicol propileno, N,N-dimetilacetamida) que contenga un antioxidante (ácido cítrico y/o α -tocoferol) para dilución con un solvente diluyente (agua, PEG, PEG/agua o PEG/etanol) que contenga un surfactante (por ej. polisorbato 20, polisorbato 80 "Cremofor", vitamina E TPGS).

El D1 y D2 revelan soluciones concentradas de rapamicina en glicol de propileno para dilución en diluyente acuoso que comprendan PEG 400 en combinación con un surfactante (polisorbato 80) para la preparación de una formulación parenteral.

El D3 revela soluciones concentradas de rapamicina en N,N-dimetilacetamida y soluciones diluyentes acuosas como las anteriores que comprendan PEG 300 para formulaciones parenterales.

El D4 describe soluciones no acuosas de rapamicina para administración oral que contengan N,N-dimetilacetamida, un surfactante (polisorbato 80) y PEG 400.

El D1, D2, D3 y D4 carecen de un antioxidante.

El D5 revela formulaciones orales de rapamicina que comprendan un sistema solvente (propileno glicol/lecitina/etanol) y un surfactante (polisorbato 80). En un ejemplo comparativo se revela una solución acuosa que comprenda rapamicina, polisorbato 80 y ácido cítrico, aunque el último no se revela como un antioxidante.

El D6 es similar al D5, excepto que el N,N-dimetilacetamida es usado en el sistema solvente en vez del etanol. El mismo ejemplo comparativo como el anteriormente descrito.

En D7 se revela el derivado de rapamicina 42-hidroxiéster según lo reivindicado en la presente solicitud (CCI-779), entre otros derivados, para administración parenteral. Se dice que las formulaciones parenterales de D1 y D3 son adecuadas para la administración del derivado CCI-779. El suministro del ingrediente activo en combinación con un antioxidante se revela en la reivindicación 14.

El D8 revela formulaciones parenterales de rapamicina en un sistema solvente (agua/propileno glicol/etanol) que contengan un surfactante ("Cremofor") o sólo agua y "Cremophor". También se revela polisorbato 80 como un posible surfactante. Se revela la combinación con un antioxidante (BHA).

El D9 revela una microemulsión preconcentrada para administración oral de un derivado de rapamicina 42-hidroxiéster que comprenda un triglicérido, propileno glicol/etanol, un surfactante ("Cremofor" o polisorbato) y un preservativo antioxidante (α -tocoferol, BHA o BHT).

En particular, el D10 muestra que los ácidos carboxílicos, como ácido cítrico, son adecuados como agentes estabilizadores para derivados de rapamicina 42-hidroxiéster similar al CCI-779, de manera que en el medio ácido el anillo de lactona sea estable. El D10 revela formulaciones similares a aquellas del D9 (microemulsiones o concentrados de la solución) para administración parenteral que contenga ácido carboxílico (cítrico o preferiblemente malónico) como agente estabilizador para evitar la degradación del anillo de lactona (ver ejemplo 5). También se revela como antioxidante α -tocoferol.

La combinación de D1-D4 con D7 y D5, D6, D8-D10 sería obvio para una persona versada en la materia dado el problema que debe resolver. De conformidad, no se puede observar una contribución inventiva en la materia-objeto reivindicada en la presente solicitud.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Kodroff, Cathy A.
HOWSON AND HOWSON
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

12.10.2004

Applicant's or agent's file reference
AM100802PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 03/23276

International filing date (day/month/year)
25.07.2003

Priority date (day/month/year)
30.07.2002

Applicant
WYETH

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/IB/301).

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

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

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

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80589 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 623856 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Nielsen-Hannerup, A
Tel. +49 89 2369-7739

PCT

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

Applicant's or agent's file reference AM100802PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/US 03/23276	International filing date (day/month/year) 25.07.2003	Priority date (day/month/year) 30.07.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/436		
Applicant WYETH		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- 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 sheets.

- 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 23.02.2004	Date of completion of this report 12.10.2004
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Giménez Miralles, J Telephone No. +49 89 2399-8655 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/23276**

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

1-11 as originally filed

Claims, Numbers

1-30 as originally filed

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

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

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(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 the report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/23276**

**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	1-30
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-30
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-30
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

1) Reference is made to the following documents:

D1: US-A-5 516 770
D2: EP-A-0 649 659
D3: US-A-5 530 006
D4: EP-A-0 650 730
D5: US-A-5 536 729
D6: US-A-5 559 121
D7: WO-A-01 97809
D8: EP-A-0 041 795
D9: DE-A-44 181 15
D10: GB-A-2 327 611

2) The present application does not comply with the requirement of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1-30 is rendered obvious by the combination of documents D1-D10. (See relevant passages cited in the International Search Report).

The technical problem is the provision of a parenteral dosage form of rapamycin 42-hydroxyester CCI-779 which has chemical stability (cleavage of lactone ring) and does not precipitate upon dilution with an aqueous solution for intravenous infusion or injection. The solution proposed is a concentrate in a cosolvent (ethanol, propylene glycol, N,N-dimethylacetamide) containing an antioxidant (citric acid and/or α -tocopherol) for dilution with a diluent solvent (water, PEG, PEG/water or PEG/ethanol) containing a surfactant (e.g. polysorbate 20, polysorbate 80, "Cremophor", vitamin E TPGS).

D1 and D2 disclose rapamycin concentrate solutions in propylene glycol for dilution in an aqueous diluent comprising PEG 400 in combination with a surfactant (polysorbate 80) for preparation of a parenteral formulation.

44

D3 discloses rapamycin concentrate solutions in N,N-dimethylacetamide and aqueous diluent solutions as above comprising PEG 300 for parenteral formulations.

D4 describes rapamycin non-aqueous solutions for oral administration containing N,N-dimethylacetamide, a surfactant (polysorbate 80) and PEG 400.

D1, D2, D3 and D4 lack an antioxidant.

D5 discloses oral formulations of rapamycin comprising a solvent system (propylene glycol/lecithin/ethanol) and a surfactant (polysorbate 80). In a comparative example it is disclosed an aqueous solution comprising rapamycin, polysorbate 80 and citric acid, though the latter is not disclosed as antioxidant.

D6 is similar to D5 except that N,N-dimethylacetamide is used in the solvent system instead of ethanol. The same comparative example as above is described.

In D7 the rapamycin 42-hydroxyester derivative as claimed in the present application (CCI-779) is disclosed, among other derivatives, for parenteral administration. The parenteral formulations of D1 and D3 are said to be suitable for the administration of the derivative CCI-779. The provision of the active ingredient in combination with an antioxidant is disclosed in claim 14.

D8 discloses rapamycin parenteral formulations in a solvent system (water/propylene glycol/ethanol) containing a surfactant ("Cremophor"), or only water and "Cremophor". Also polysorbate 80 is disclosed as possible surfactant. The combination with an antioxidant (BHA) is disclosed.

D9 discloses a microemulsion preconcentrate for oral administration of a rapamycin 42-hydroxyester derivative comprising a triglyceride, propylene glycol/ethanol, a surfactant ("Cremophor" or polysorbate) and an antioxidant preservative (α -tocopherol, BHA or BHT).

In particular, D10 teaches that carboxylic acids, as citric acid, are suitable as stabilising agents for rapamycin 42-hydroxyester derivatives similar to CCI-779, so that in the acidic environment the lactone ring is stable. D10 discloses similar formulations to those of D9 (microemulsions or solution concentrates) for parenteral administration containing a carboxylic acid (citric or preferably malonic) as stabilising agent to avoid degradation of the lactone ring (see example 5). As antioxidant, also α -tocopherol is disclosed.

The combination of D1-D4 with D7 and D5, D6, D8-D10 would be obvious for a skilled person in view of the problem to be solved. Accordingly, no inventive

47

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/23278

contribution can be seen in the subject-matter as claimed in the present application.

**FORMULACIONES PARENTERALES QUE CONTIENEN UN
HIDROXIESTER DE RAPAMICINA**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención proporciona formulaciones parenterales del éster-42 de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2(hidroximetil)-2-metil-propiónico (CCI-779).

FORMULACIONES PARENTERALES QUE CONTIENEN UN HIDROXIESTER DE RAPAMICINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención está relacionada con formulaciones de éster-42 de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779).

La rapamicina es un antibiótico trieno macrocíclico producido por *Streptomyces hygroscopicus*, que se encontró que tenía actividad antifúngica, particularmente contra *Candida albicans*, tanto *in vitro* como *in vivo* [C. Vein *et al.*, *J. Antibiot.* **28**, 721 (1975); S.N. Segal *et al.*, *J. Antibiot.* **28**, 727 (1975); H.A. Baker *et al.*, *J. Antibiot.* **31**, 539 (1978); Patente U.S. 3,929,992; y Patente U.S. 3,993,749]. Adicionalmente, se ha mostrado que la rapamicina sola (Patente U.S. 4,885,171) o en combinación con picibanil (Patente U.S. 4,401,653) tiene actividad antitumoral.

Los efectos inmunodepresivos de la rapamicina se han revelado. La ciclosporina A y FK-506, otras moléculas macrocíclicas, también han mostrado ser efectivas como agentes inmunodepresivos, por lo tanto útiles en la prevención del rechazo de transplante [R.Y. Calne *et al.*, *Lancet* **1183** (1978); y Patente U.S. 5,100,899]. R. Martel *et al.* [*Can. J. Physiol. Pharmacol.* **55**, 48 (1977)] revelaron que la rapamicina es efectiva en el modelo de encefalomiелitis alérgica experimental, un modelo para esclerosis múltiple; en el modelo de artritis adyuvante, un modelo para artritis reumatoidea; e inhibió efectivamente la formación de anticuerpos tipo IgE.

La Rapamicina también es útil en la prevención o tratamiento de lupus sistémico eritematoso [Patente U.S. 5,078,999], inflamación pulmonar [Patente U.S. 5,080,899], diabetes mellitus insulino dependiente [Patente U.S. 5,321,009], desórdenes de la piel, tales como psoriasis [Patente U.S. 5,286,730], desórdenes intestinales [Patente U.S. 5,286,731], proliferación de células de músculo liso y adelgazamiento íntimo seguido de lesión vascular [Patentes U.S. 5,288,711 y 5,516,781], leucemia/linfoma de células T adultas [Solicitud de Patente Europea 525,960 A1], inflamación ocular [Patente U.S. 5,387,589], carcinomas malignos [Patente

U.S: 5,206,018], enfermedad cardiaca inflamatoria [Patente U.S. 5,496,832], y anemia [Patente U.S. 5,561,138].

El éster-42 de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) es el éster de rapamicina que ha demostrado efectos inhibidores significativos sobre crecimiento tumoral tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*. La preparación y uso de hidroxiésteres de rapamicina, incluyendo CCI-779, están revelados en la Patente U.S. 5,362,718.

La CCI-779 exhibe citoestática, contrario a las propiedades citotóxicas, y puede demorar el tiempo de progresión de tumores, o tiempo de recurrencia de tumor. Se considera que la CCI-779 tiene un mecanismo de acción que es similar al del sirolimus. La CCI-779 se liga y forma un complejo con la proteína FKBP citoplásmica, que inhibe una enzima, mTOR (objetivo mamífero de rapamicina, también conocida como proteína asociada con FKBP12-rapamicina [FRAP]). La inhibición de la actividad quinasa de mTOR inhibe una variedad de rutas de transducción de señal, incluyendo proliferación de células estimuladas de citoquina, traslación de mRNAs para varias proteínas clave que regulan la fase G1 del ciclo celular, y transcripción inducida de IL-2, conduciendo a la inhibición de la progresión del ciclo celular desde G1 a S. El mecanismo de acción de CCI-179 que produce el bloqueo de fase G1 a S es nuevo para un fármaco anticancerígeno.

In vitro, se ha mostrado que CCI-779 inhibe el crecimiento de un número de células tumorales histológicamente diversas. El cáncer del sistema nervioso central (CNS), leucemia (células T), cáncer de seno, cáncer de próstata, y las líneas de melanoma estuvo entre los más sensibles a CCI-179. El compuesto detuvo células en la fase G1 del ciclo celular.

Los estudios *in vivo* en ratones desnudos ha demostrado que CCI-779 tiene actividad contra xenoinjertos de tumores humanos de diversos tipos histológicos. Los gliomas fueron particularmente sensibles a CCI-779 y el compuesto era activo en un modelo de glioma ortotópico en ratones desnudos. La estimulación inducida de (derivada de plaquetas) del factor de crecimiento de una línea de célula de glioblastoma *in vitro* fue marcadamente suprimida por CCI-779. El crecimiento de varios tumores pancreáticos

humanos en ratones desnudos, así como una de dos líneas de cáncer de seno in vivo, también fue inhibido por CCI-779.

Como obstáculo primario hacia la formulación de CCI-779 como una forma de dosis parenteral es la pobre solubilidad acuosa, que es de menos de 1 µg/ml. El fármaco es un no electrolito y criterios como ajuste de pH y formación de sal no son útiles para mejorar la solubilidad acuosa. CCI-779 tiene solubilidad pobre en aceites vegetales farmacéuticamente aceptables, pero CCI-779 es soluble en ciertos solventes orgánicos miscibles con agua que son aceptables para administración parenteral. Estos incluyen etanol, propilén glicol, polietilén glicol y dimetilacetamida. Existen dos problemas o limitaciones con respecto a la formulación de CCI-779 en estos solventes orgánicos. Primero, se ha notado inestabilidad química en virtualmente todos los solventes. La inestabilidad se puede deber a degradación oxidativa de CCI-779 o a clivaje de un enlace de lactona, produciendo la formación del seco-CCI-779 de anillo abierto. Segundo, las formulaciones de CCI-779 en solventes inorgánicos se precipitarían a la dilución con soluciones de infusión acuosas, tales como Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9% o Inyecciones de Dextrosa al 5%, o con sangre. Esta es una limitación primaria a usar solventes orgánicos miscibles con agua, también referidos como cosolventes, cuando se usan como vehículos para compuestos altamente insolubles en agua.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención evita los problemas mencionados anteriormente solubilizando el CCI-779 con un cosolvente parenteralmente aceptable, acompañado por la presencia de un antioxidante y/o agente de quelación en la solución. La formulación parenteral contiene, además, un surfactante parenteralmente aceptable.

En un aspecto, esta invención provee un concentrado cosolvente de CCI-779 que contiene CCI-779, un solvente alcohólico y un antioxidante.

En otro aspecto, la invención provee una formulación parenteral que contiene CCI-779, un solvente alcohólico, un antioxidante, un solvente diluyente y un surfactante.

Aún en otro aspecto, la invención provee un proceso para la preparación de una formulación de CCI-779 parenteral mezclando CCI-779 con un solvente parenteralmente aceptable, y un antioxidante para proveer un concentrado cosolvente; mezclando un solvente diluyente y un surfactante para producir un diluyente; y mezclando el concentrado cosolvente con el diluyente para proveer la formulación parenteral de CCI-779.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención serán fácilmente obvios de la siguiente descripción detallada de la invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

De esta forma, la invención provee un concentrado cosolvente de CCI-779 que contiene un solvente parenteralmente aceptable y un antioxidante como se describió anteriormente, y una formulación parenteral que contiene CCI-779, compuesto de CCI-779, un cosolvente parenteralmente aceptable, un antioxidante, un solvente diluyente y un surfactante.

Cualquier formulación dada de esta invención puede contener múltiples ingredientes de cada clase de componente. Por ejemplo, un solvente parenteralmente aceptable puede incluir un solvente no alcohólico, un solvente alcohólico, o mezclas de estos. Ejemplos de solventes no alcohólicos incluyen, e.g., dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo, o mezclas de estos. "Un solvente alcohólico" puede contener uno o más alcoholes como el componente solvente alcohólico de la formulación. Ejemplos de solventes útiles en las formulaciones de la invención incluyen, sin limitación, etanol, propilenglicol, polietilen glicol 300, polietilen glicol 400, polietilen glicol 600, polietilen glicol 1000, o mezclas de estos. Estos cosolventes son particularmente deseables porque la degradación vía oxidación y clivaje de lactona ocurre en una menor extensión para estos

cosolventes. Además, el etanol y propilen glicol se pueden combinar para producir un producto menos inflamable, pero cantidades de etanol más grandes en la mezcla producirán generalmente mejor estabilidad química. Se prefiere una concentración de 30 a 100% v/v de etanol en la mezcla.

En la presente invención, la estabilidad de CCI-779 en cosolventes alcohólicos parenteralmente aceptables se mejora mediante la adición de un antioxidante a la formulación. Antioxidantes aceptables incluyen, pero no se limitan a ácido cítrico, d,1- α -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico, propil galato y mezclas de estos. Generalmente, las formulaciones de la invención contendrán componente(s) antioxidante(s) en una concentración que varía de 0.001% a 1% p/v, o 0.01% a 0.5% p/v, del concentrado cosolvente, aunque pueden ser deseadas concentraciones menores o mayores. De los antioxidantes, el d,1- α -tocoferol es particularmente deseable y se usa a una concentración de 0.01 a 0.1% p/v con una concentración preferida de 0.075% p/v del concentrado cosolvente.

En ciertas realizaciones, el componente antioxidante de la formulación de la invención también exhibe actividad quelante. Ejemplos de tales agentes de quelación incluyen, e.g., ácido cítrico, ácido acético y ácido ascórbico (que puede funcionar como un antioxidante clásico y como un agente de quelación en las formulaciones presentes). Otros agentes de quelación incluyen materiales que son capaces de ligar iones de metal en solución, como ácido etilen diamín tetra acético (EDTA), sus sales, o amino ácidos tales como glicina, son capaces de mejorar la estabilidad de CCI-779.

En algunas realizaciones, los componentes con actividad quelante están incluidos en las formulaciones de la invención como el "componente antioxidante" solo. Típicamente, tales componentes ligantes de metal, cuando actúan como agentes de quelación, se usan en el extremo inferior del rango de concentración para el componente antioxidante proveído aquí. En un ejemplo, el ácido cítrico mejoró la estabilidad de CCI-779 cuando se usa a una concentración de menos de 0.01% p/v. Concentraciones mayores son soluciones menos estables y de esta forma, menos deseables para productos a ser sometidos a almacenamiento a largo plazo en forma líquida. Adicionalmente, tales agentes de quelación se pueden usar en combinación

con otros antioxidantes como parte del componente antioxidante de la invención. Por ejemplo, una formulación aceptable puede contener ácido cítrico y d,1- α -tocoferol. Las concentraciones óptimas para el(los) antioxidante(s) seleccionados pueden ser fácilmente determinadas por el experto en la técnica, con base en la información proveída aquí.

Ventajosamente, en las formulaciones de la invención, la precipitación de CCI-779 a la dilución con soluciones de infusión acuosas o sangre se evita a través del uso de un surfactante contenido en la solución diluyente. El componente más importante del diluyente es un surfactante parenteralmente aceptable. Un surfactante particularmente deseable es polisorbato 20 o polisorbato 80. Sin embargo, el experto en la técnica puede seleccionar fácilmente otros surfactantes adecuados de sales de ácidos biliares (taurocolato, glicocolato, colato, deoxicolato, etc.) que están opcionalmente combinados con lecitina. Alternativamente, se pueden usar aceites vegetales etoxilados, tales como aceite de ricino peglado [e.g., como aceite de ricino PEG-35, que se vende, e.g., bajo el nombre de Cremofor EL, BASF], vitamina E tocoferon propilen glicol succinato (vitamina E TGPS), y copolímeros de bloque de polioxietilén-polioxipropileno, en el diluyente como un surfactante, así como otros miembros de la familia de polisorbatos tales como polisorbato 20 o 60. Otros componentes del diluyente pueden incluir agua, etanol, polietilén glicol 300, polietilén 400, polietilén 600, polietilén 1000, o mezclas que contienen uno o más de estos polietilén glicoles, propilen glicol y otros cosolventes o agentes parenteralmente aceptables para ajustar la osmolaridad de la solución, como cloruro de sodio, lactosa, manitol u otros azúcares, polioles o electrolitos parenteralmente aceptables. Se espera que el surfactante comprenda de 2 a 100% p/v de la solución diluyente, 5 a 80% p/v, 10 a 75% p/v, 15 a 60% p/v y, preferiblemente, al menos 5% p/v, o al menos 10% p/v de la solución diluyente.

La formulación parenteral se puede preparar como una solución simple, o preferiblemente se puede preparar como un concentrado cosolvente que contiene CCI-779, un solvente alcohólico, y un antioxidante, que es posteriormente combinado con un diluyente que contiene un solvente diluyente y un surfactante adecuado. Antes de uso, el concentrado cosolvente es mezclado con un diluyente que comprende un solvente

diluyente, y un surfactante. Cuando el CCI-779 se prepara como un concentrado cosolvente según esta invención, el concentrado puede contener concentraciones de CCI-779 desde 0.05 mg/mL, desde 2.5 mg/mL, desde 5 mg/mL, desde 10 mg/mL o desde 25 mg/mL hasta aproximadamente 50 mg/mL. El concentrado puede ser mezclado con el diluyente hasta aproximadamente 1 parte de concentrado a 1 parte de diluyente, para dar las formulaciones parenterales que tienen concentraciones de CCI-779 desde 1 mg/mL, desde 5 mg/mL, desde 10 mg/mL, desde 20 mg/mL, hasta aproximadamente 25 mg/mL. Por ejemplo, la concentración de CCI-779 en la formulación parenteral puede ser desde aproximadamente 2.5 a 10 mg/mL. Esta invención también cubre formulaciones que tienen concentraciones menores de CCI-779 en el concentrado cosolvente, y formulaciones en las cuales una parte de concentrado se mezcla con más de 1 parte de diluyente, e.g., concentrado:diluyente en una relación de aproximadamente 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 o 1:9 v/v y así sucesivamente, hasta formulaciones parenterales de CCI-779 que tiene una concentración de CCI-779 por debajo de los niveles más bajos de detección.

Típicamente, el antioxidante puede comprender de aproximadamente 0.0005 a 0.5% p/v de la formulación. El surfactante puede, por ejemplo, comprender desde aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% p/v de la formulación. El solvente alcohólico puede comprender, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% p/v de la formulación.

Las formulaciones parenterales de esta invención se pueden usar para producir una forma de dosis que es adecuada para administración ya sea por inyección directa o por adición de fluidos de infusión estériles para infusión intravenosa.

A continuación se proveen ejemplos representativos de las formulaciones de esta invención. La preparación de CCI-779 está descrita en la Patente US 5,362,718, que está incorporada aquí como referencia. Una preparación regioselectiva de CCI-779 está descrita en la Patente US 6,277,983 que está incorporada aquí como referencia.

Cuando el fármaco es administrado mediante inyección directa, lo más adecuado es una formulación de diluyente que es principalmente acuosa. Ver, e.g., Ejemplo 3. Cuando el fármaco es administrado mediante adición a soluciones de infusión estériles, la formulación de diluyente puede ser principalmente acuosa, e.g, agua, solución de glucosa, solución salina, solución salina amortiguada, y similares, o no acuosa. En el último caso, un cosolvente miscible con agua reemplaza el agua en el diluyente. El Ejemplo 4 es una formulación que es no acuosa y está destinada para ser agregada a soluciones de infusión estériles, tales como inyección de cloruro de sodio al 0.9%, inyección de dextrosa al 5%, inyección de ringers lactada, y otras soluciones de infusión intravenosas usadas comúnmente antes de la administración vía infusión intravenosa.

Concentrado Cosolvente

Ejemplo 1

CCI-779	25 mg
Ácido cítrico, anhidro	0.005% p/v
Etanol deshidratado, USP	c. s. 1.0 ml

La formulación anterior fue empacada en una ampolla de vidrio con un espacio de cabeza de nitrógeno/aire y tenía una vida de conservación de 18-30 meses cuando se almacenó a 2-8°C.

Ejemplo 2

CCI-779	25 mg
Etanol deshidratado, USP	0.395 g
Ácido cítrico, anhidro, USP	0.025 mg [0.0025% p/v]
d-1- α -tocoferol, USP	0.75 mg [0.075%, p/v]
propilen glicol, USP	c.s. 1.0 mL

La formulación anterior fue empacada en un vial con un espacio de cabeza de nitrógeno/aire. Demostró buena estabilidad después de 24 meses de almacenamiento a 2-8°C y temperatura ambiente. No se observó degradación significativa después de 24 meses a 5°C. Ambas formulaciones

presentadas en los Ejemplos 1 y 2 se pueden esterilizar mediante filtración aséptica.

El Ejemplo 3 es una formula que contiene un cosolvente no alcohólico como vehículo primario:

Ejemplo 3

CCI-779	25 mg
Ácido cítrico, anhidro	0.025 mg
D-L- α -tocoferol, USP	0.75 mg
N,N-dimetilacetamida	c. s. 1.0 ml

La exposición a esfuerzo de temperatura de corto plazo indicó que la formula anterior era estable (más del 97% de potencia se retuvo después de la exposición a las condiciones de temperatura de esfuerzo (e.g., 70°C) por el menos 24 horas).

Ejemplo 4

Pollisorbato 80, NF	5% p/v
Poliétilen glicol 400 NF	5% p/v
Agua para inyección, USP	c. s. 100%

Esta formulación puede ser empacada en viales, sellados y esterilizados mediante autoclave. La formulación anterior puede ser combinada preferiblemente en una relación de 9:1 v/v con el concentrad cosolvente del Ejemplo 1 o 2 para producir una solución de CCI-779 a una concentración de 2.5 mg/ml. La mezcla resultante puede ser inyectada directamente o diluida adicionalmente con Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9% o Inyección de Dextrosa al 5%, para dar una solución para infusión intravenosa. Tales mezclas son estables físicamente y químicamente por varias horas a temperatura ambiente. El diluyente anterior, cuando es combinado con las formulaciones de CCI-779 en los Ejemplos 1 y 2, se han usado para entregar dosis de 0.5 a 500 mg de CCI-779 via Inyección intravenosa directa o Infusión intravenosa.

Ejemplos adicionales de formulas de diluyente que tienen una composición principalmente acuosa se dan a continuación:

Ejemplo 5

Cremofor EL	10 % p/v
Agua para inyección	c.s. 100% p/v

En este ejemplo, el diluyente fue combinado con un volumen igual de un concentrado de CCI-779 (e.g., Ejemplo 2 anterior) para producir un vehículo en gran parte acuoso que fue físicamente estable por varias horas a temperatura ambiente. Esta mezcla podría ser adecuada para inyección intravenosa directa.

Ejemplo 6

Vitamina E TPGS NF	10 % p/v
Agua para inyección	c.s. 100% p/v

La formula anterior fue combinada con un volumen igual de concentrado de CCI-779 (e.g., Ejemplo 2 anterior) para producir un vehículo en gran parte acuoso que fue físicamente estable por varias horas a temperatura ambiente. La mezcla concentrado-diluyente resultante también se podría diluir con Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9% sin evidencia de precipitación de fármaco.

El Ejemplo 6 es un diluyente adecuado para inyección intravenosa directa de CCI-779 (e.g., presión IV) o Infusión intravenosa siguiendo la dilución en soluciones de infusión estériles.

Ejemplo 7

Pollisorbato 20	10 % p/v
Agua para inyección	c.s. 100% p/v

El diluyente en el Ejemplo 7 fue combinado con un volumen igual de concentrado de CCI-779 (e.g., Ejemplo 2) para producir una mezcla que fue físicamente estable por varias horas a temperatura ambiente. La mezcla

concentrado-diluyente se puede usar para administración de CCI-779 vía presión IV.

Ejemplo 8

Polisorbato 80, NF	40% p/v
Etanol deshidratado, USP	19.9 % p/v
Polietilen glicol 400, NF	c.s. 100%

La formula anterior fue esterilizada mediante filtración aséptica. La formula anterior se puede combinar con los concentrados cosolventes del Ejemplo 1 o 2, preferiblemente en una relación de volumen de 1.5:1 para producir una solución que contiene 10 mg/ml de CCI-779. Esto puede ser diluido adicionalmente con Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9% o Inyección de Dextrosa al 5%, para dar una solución para infusión intravenosa. Estas mezclas son estables físicamente y químicamente por varias horas a temperatura ambiente. El diluyente anterior, cuando se combinó con las formulaciones de CCI-779 en los Ejemplos 1 y 2, son útiles para dosis de entrega de 2 a 50 mg vía infusión intravenosa.

Ejemplo 9

Polisorbato 20	20% p/v
Polietilen glicol 400	c.s. 100% p/v

La formula anterior se combinó con un volumen igual de concentrado de CCI-779 (e.g., Ejemplo 2) para producir una mezcla clara. La mezcla concentrado-diluyente se puede diluir con Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9% para dar una mezcla que era físicamente estable por varias horas a temperatura ambiente. El Ejemplo 9 se puede usar para administrar CCI-779 vía infusión intravenosa.

Los ejemplos de aquí ilustran las formulaciones de la invención y su preparación, pero no son limitantes. Se entenderá fácilmente que se pueden utilizar otros solventes, antioxidantes, diluyentes y/o surfactantes en la presente invención. Además, numerosas modificaciones a los ejemplos están abarcadas por el alcance de las siguientes reivindicaciones. Todos los documentos identificados aquí están incorporados para referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un concentrado cosolvente de CCI-779 que comprende CCI-779, un solvente parenteralmente aceptable y un componente antioxidante.
2. El concentrado cosolvente de la reivindicación 1, en donde el solvente parenteralmente aceptable es dimetilacetamida.
3. El concentrado cosolvente de la reivindicación 1, en donde el solvente parenteralmente aceptable es un solvente alcohólico.
4. El concentrado cosolvente de la reivindicación 3, en donde el solvente alcohólico comprende etanol, propilen glicol, polietilen glicol 300, polietilen glicol 400, polietilen glicol 600, o polietilen glicol 1000.
5. El concentrado cosolvente de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el componente antioxidante comprende ácido cítrico, glicina, d,1- α -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico o propil galato.
6. Un concentrado cosolvente de CCI-779 que comprende CCI-779, ácido cítrico y etanol deshidratado.
7. Un concentrado cosolvente de CCI-779 que comprende CCI-779, etanol deshidratado, d,1- α -tocoferol y propilen glicol.
8. El concentrado cosolvente según la reivindicación 7, que además comprende ácido cítrico.
9. Un concentrado cosolvente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el CCI-779 comprende de aproximadamente 0.05 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL.
10. Un concentrado cosolvente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el CCI-779 comprende desde aproximadamente 25 mg/mL.

11. Un concentrado cosolvente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el antioxidante comprende de aproximadamente 0.001% a 1.0% p/v.
12. Una formulación parenteral que comprende CCI-779, un solvente alcohólico, un antioxidante, un solvente diluyente y un surfactante.
13. La formulación según la reivindicación 12, en donde el solvente alcohólico es etanol, propilen glicol, polietilen glicol 300, polietilen glicol 400, polietilen glicol 600, o polietilen glicol 1000.
14. La formulación según la reivindicación 12 o 13, en donde el antioxidante es ácido cítrico, glicina, d,1- α -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico o propil galato.
15. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el solvente diluyente es agua, etanol, polietilen glicol 300, polietilen glicol 400, polietilen glicol 600, polietilen glicol 1000 o propilen glicol.
16. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde el surfactante es polisorbato 20, polisorbato 80, un ácido biliar, lecitina, un aceite vegetal etoxilado, vitamina E tocoferol propilen glicol succinato, o copolímeros de bloque polioxietilen-polioxipropileno.
17. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en donde CCI-779 comprende de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 25 mg/mL.
18. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en donde CCI-779 comprende de aproximadamente 2.5 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL.
19. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en donde el antioxidante comprende de aproximadamente 0.0005 a 5% p/v de la formulación.

20. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en donde el surfactante comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% p/v de la formulación.

21. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en donde el solvente comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% p/v de la formulación.

22. Un proceso para preparar una formulación parenteral de CCI-779 que comprende

(a) mezclar CCI con un solvente parenteralmente aceptable y un componente antioxidante para dar un concentrado cosolvente;

(b) mezclar un solvente diluyente y un surfactante para producir un diluyente; y

(c) mezclar el concentrado cosolvente con el diluyente para dar la formulación parenteral de CCI-779.

23. El proceso según la reivindicación 22, en donde el solvente es un solvente alcohólico comprende etanol, propilen glicol, polietilen glicol 300, polietilen glicol 400, polietilen glicol 600, o polietilen glicol 1000.

24. El proceso según la reivindicación 22 o reivindicación 23, en donde el componente antioxidante comprende ácido cítrico, d,1- α -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico o propil galato.

25. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en donde el solvente diluyente es agua, etanol, polietilen glicol 300, polietilen glicol 400, polietilen glicol 600, polietilen glicol 1000 o propilen glicol.

26. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en donde el surfactante es polisorbato 20, polisorbato 80, un ácido biliar, lecitina, un aceite vegetal etoxilado, vitamina E tocoferol propilen glicol succinato, o copolímeros de bloque polioxietilen-polioxipropileno.

27. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en donde el solvente es etanol deshidratado, el antioxidante es ácido cítrico, los solventes diluyentes son agua y polietilén glicol 400, y el surfactante es polisorbato 20 o polisorbato 80.

28. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en donde el solvente es etanol deshidratado, el antioxidante es ácido cítrico, los solventes diluyentes son etanol deshidratado y polietilén glicol 400, y el surfactante es polisorbato 20 o polisorbato 80.

29. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en donde los solventes son etanol deshidratado y propilén glicol, el antioxidante es d,1- α -tocoferol, los solventes diluyentes son agua y polietilén glicol 400, y el surfactante es polisorbato 20 o polisorbato 80.

30. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en donde los solventes son etanol deshidratado y propilén glicol, el antioxidante es d,1- α -tocoferol, los solventes diluyentes son etanol deshidratado y polietilén glicol 400, y el surfactante es polisorbato 20 o polisorbato 80.

63
62



**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]** **1**
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud **[x]** **1**
- ◇ Descripción de la invención **[x]** **49**
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes **[]**
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas **[x]** **2**

COMPLETA **[x]** **INCOMPLETA** **[]**

DISEÑO INDUSTRIAL **[]**

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

COMPLETA **[]** **INCOMPLETA** **[]**

ESQUEMA DE TRAZADO **[]**

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

COMPLETA **[]** **INCOMPLETA** **[]**

Firma Responsable

Fecha **Radicación :** 05017056 00000000 **Folios:** 64
Fecha (GIB): 2005-02-23 16:10:30
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 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@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Folio 66

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado y/o Representante Legal
WYETH

Oficio N° **12595**

ASUNTO:	Radicación N°	05-17056
	Solicitud Internacional	PCT/US2003/023276
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2005
	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).

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.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 ABR. 2005

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 1
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: Info slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia