

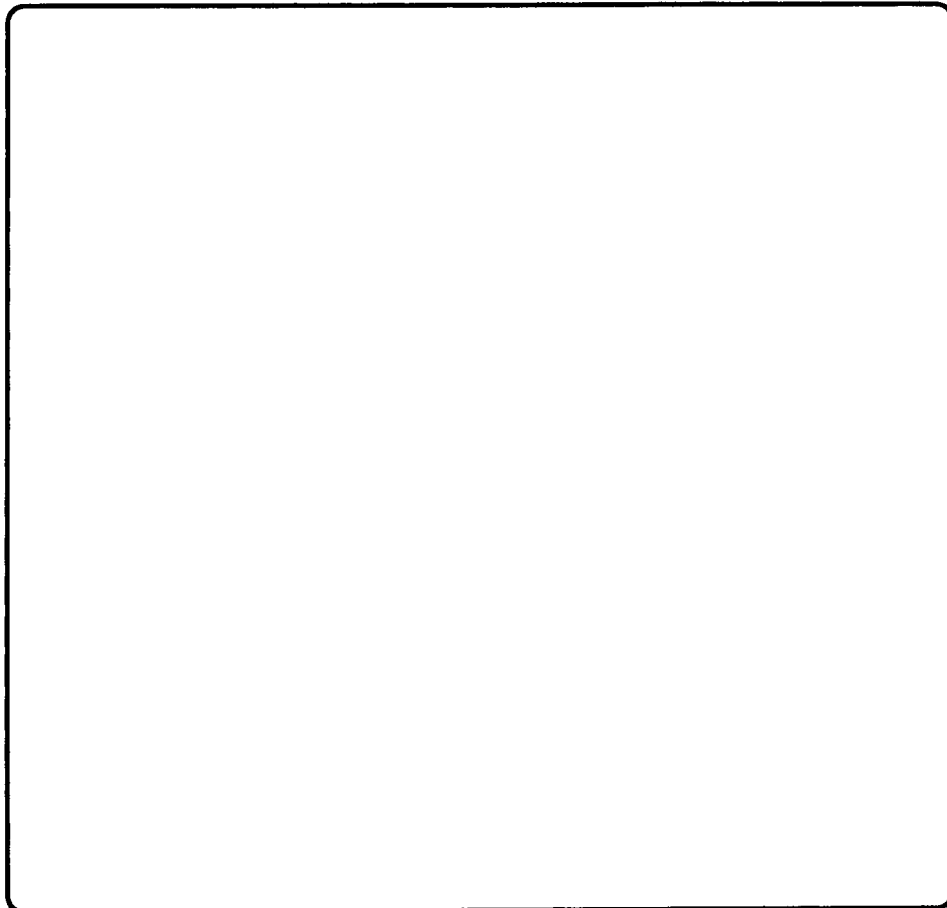
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ 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, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia 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.

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

APOSTILLE

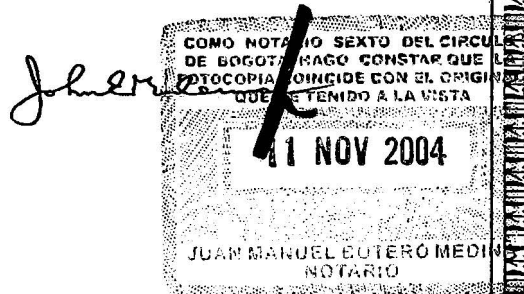
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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. A210246
9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE



Los abajo firmados, **WYETH HOLDINGS CORPORATION**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Maine, 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 6o., 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

3
The undersigned, **WYETH HOLDINGS CORPORATION**, a corporation organized and existing under the laws of State of Maine, 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 Bogota, 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 respondents, before the competent judges, with powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

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 Holdings Corporation


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 HOLDINGS CORPORATION la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Maine, 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 Maine, 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 la ciudad de Augusta, Estado de Maine, con fecha 23 de Julio, 1907 certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

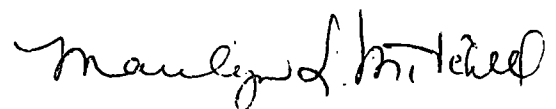
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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 HOLDINGS CORPORATION the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of State of Maine, 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 Maine, 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 the city of Augusta, State of Maine, under date of July 23, 1907 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
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

folios 8 y 9 tarjetas

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 AM 101003	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US03/31448	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03/10/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 11/10/2002
Solicitante WYETH HOLDINGS CORPORATION		

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 04 hojas.

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

1. Bases del reporte

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

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

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

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionada 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 Recuadro I).

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

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

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

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US03/31448

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 A61K9/20 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, DATO CHEM ABS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 6 002 008 A (JOHNSON BERNARD D ET AL) 14 de diciembre de 1999 (1999.12.14) citado en la solicitud * reivindicaciones*	1-34
P,A	WO 03 020266 A (WYETH) 13 de marzo de 2003 (2003-03-13) *página 17*	1-34
A	BOSCHELLI, DIANE H.: "4-Anilino-3-quinilincarbonitrilos: una clase emergente de inhibidores kinase" CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY (HILVERSUM, NETHERLANDS) (2002), 2(9), 1051-1063 , XP009026991 *página 1058, columna izquierda, última línea-página 1059, columna izquierda, segundo paragrafo*	1-34
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
° Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' 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 está 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 '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 3 de marzo de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 14/04/2004
Nombre y dirección de correo de 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		Funcionario autorizado Rodríguez-Palermo, M

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM1 01003	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 03/31448	International filing date (day/month/year) 03/10/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/10/2002
Applicant WYETH HOLDINGS CORPORATION		

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 04 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:

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

7.

ational Application No

PCT/US 03/31448

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20

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, EMBASE, 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.
A	US 6 002 008 A (JOHNSON BERNARD D ET AL) 14 December 1999 (1999-12-14) cited in the application * claims *	1-34
P, A	WO 03 020266 A (WYETH) 13 March 2003 (2003-03-13) * page 17 *	1-34
A	BOSCHELLI, DIANE H.: "4-Anilino-3-quinolinecarbonitriles: an emerging class of kinase inhibitors" CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY (HILVERSUM, NETHERLANDS) (2002), 2(9), 1051-1063, XP009026991 * page 1058, left column, last line - page 1059, left column, second paragraph *	1-34
-/--		



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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 2004

Date of mailing of the international search report

14/04/2004

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

Rodriguez-Palmero, M

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
22 de Abril de 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/032909 A2(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/031448

(22) Fecha de Registro Internacional: 3 de Octubre de 2003
(03.10.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/417,804 11 de octubre de 2002 (11.10.2002) US(71) Solicitante (para todos los Estados designados, excepto US): **WYETH HOLDINGS CORPORATION**
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (U.S.).

(72) Inventores; y

(75) Inventor/Solicitante (para US solamente): **BENJAMIN, Eric, Joel** [US/US]; 4 Hobbs Court, Pomona, NY 10970 (US).
RABAH, Maysara, Saleh [JO/US]; 17 Scandia Drive, Congers, NY 10920 (US).(74) Agentes: **GOUDIE, Joy, S.**; Wyeth Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

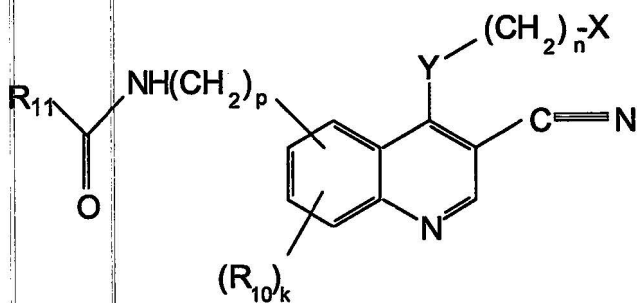
(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF,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

Publicado:

— Sin reporte de Búsqueda Internacional y para ser republicado al recibo de este reporte

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

(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABILIZADA QUE CONTIENE EXCIPIENTES BASICOS

(57) Resumen: Esta invención proporciona una composición farmacéutica estabilizada, estable, en una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de la fórmula donde; R₁₁, R₁₀, R₅, R₆, R₇, R₈, R, Y, X, k, p y n son como se definen aquí, o sus sales, ésteres o éteres del mismo, farmacéuticamente aceptables.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 April 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/032909 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/00**

(21) International Application Number:
PCT/US2003/031448

(22) International Filing Date: 3 October 2003 (03.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/417,804 11 October 2002 (11.10.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH HOLDINGS CORPORATION** [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BENJAMIN, Eric, Joel** [US/US]; 4 Hobbs Court, Pomona, NY 10970 (US). **RABAH, Maysara, Saleh** [JO/US]; 17 Scandia Drive, Congers, NY 10920 (US).

(74) Agent: **GOUDIE, Joy, S.**; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms; Madison, NJ 07940 (US).

(81) 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, EG, 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, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

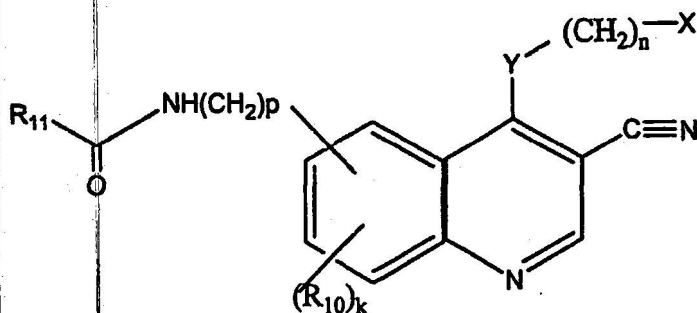
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING BASIC EXCIPIENTS



(57) Abstract: This invention provides a stable stabilized pharmaceutical composition in an oral dosage form comprising a compound of the formula wherein: R₁₁, R₁₀, R₅, R₆, R₇, R₈, R, Y, X, k, p and n are as defined herein, or its pharmaceutically acceptable salts, esters or ethers thereof.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AM101003	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US 03/31448	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03.10.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11.10.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 A61K9/20		
Solicitante WYETH HOLDINGS CORPORATION et al.		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) 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 05.05.2004	Fecha de terminación de este reporte 01.02.2005	
Nombre y dirección de IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Rodríguez-Palmero, M Teléfono No.+49 89 2399-7871	

I. Bases del Reporte

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

Descripción, Páginas:

1-32 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números.:

1-34 como se presentaron originalmente

Dibujos, Páginas:

1 / 4-4 / 4 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:

Re Ítem V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Novedad (Art. 33(2) PCT) y Paso Inventivo (Art. 33(3) PCT)

1.1 La reivindicación 1 se relaciona con una composición farmacéutica estabilizada que comprende un compuesto de la fórmula I revelado en ese respecto y al menos un excipiente básico en una concentración suficiente para traer el pH de la composición hasta al menos 8.

1.2 Nada en los documentos de la técnica anterior mencionados en el reporte de búsqueda revela composiciones que comprenden los compuestos de fórmula I según se definen en la presente reivindicación 1. Por lo tanto, la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-34 es novedosa.

1.3 Ninguno de los documentos de la técnica anterior revela que composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I según se definen en la presente reivindicación 1 son inestables y por lo tanto el problema que sustenta la presente solicitud de patente, v.g. cómo estabilizar dichas composiciones no se resuelve en la técnica anterior. Por lo tanto, se considera que la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-34 comprende un paso inventivo.

1.4 Sin embargo, lo siguiente debe tenerse en cuenta:

El Artículo 6 del PCT establece que la materia objeto de las reivindicaciones estará completamente sustentada por la descripción.

La tabla 1 en la página 13 de la presente solicitud revela la estabilidad de una solución EKB-569 con un pH diferente. Este experimento muestra que la degradación de EKB-569 en solución es mayor en condiciones básicas, como se mencionó en el párrafo que se encuentra en las páginas 14 y 15 de la presente solicitud. Esta discordancia entre la descripción y la materia objeto reivindicada resulta en una falta de sustento de las reivindicaciones, contrario al Artículo 6 del PCT, mientras su alcance incluya soluciones.

2. Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT)

Las presentes reivindicaciones 1-34 son susceptibles de aplicabilidad industrial y

PCT

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

Applicant's or agent's file reference AM101003		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/US 03/1448	International filing date (day/month/year) 03.10.2003	Priority date (day/month/year) 11.10.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/20			
Applicant WYETH HOLDINGS CORPORATION et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 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.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 05.05.2004		Date of completion of this report 01.02.2005	
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 Rodriguez-Palmero, M Telephone No. +49 89 2399-7871	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US 03/1448

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

1-32 as originally filed

Claims, Numbers

1-34 as originally filed

Drawings, Sheets

1/4-4/4 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:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/31448

Re Item V**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement****1. Novelty (Art. 33(2) PCT) and Inventive Step (Art. 33(3) PCT)**

1.1 Claim 1 concerns a stabilized pharmaceutical composition comprising a compound of the formula I disclosed therein and at least one basic excipient in a concentration sufficient to bring the pH of the composition to at least 8.

1.2 None of the prior art documents mentioned in the search report discloses compositions comprising the compounds of the formula I as defined in present claim 1. Therefore, the subject-matter of present claims 1-34 is novel.

1.3. None of the documents of the prior art discloses that compositions comprising a compound of formula I as defined in present claim 1 are unstable and thus the problem underlying the present patent application, i.e. how to stabilize such compositions, is not solved in the prior art. Therefore, the subject-matter of present claims 1-34 is considered to involve an inventive step.

1.4 However, the following should be taken into consideration:

Article 6 PCT establishes that the subject-matter of the claims shall be fully supported by the description.

Table 1 on page 13 of the present application discloses the stability of a EKB-569 solution at different pH. This experiment shows that the degradation of EKB-569 in solution is higher at basic conditions, as mentioned in the paragraph bridging pages 14 and 15 of the present application. This discordance between the description and the claimed subject-matter results in a lack of support of the claims, contrary to Article 6 PCT, as long as their scope includes solutions.

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

Present claims 1-34 are susceptible of industrial application and thus do not

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: BRADLEY, Adrian, CONNELLY, Michael. WYETH PHARMACEUTICALS Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 OPH Gran Bretaña		OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)																																	
Registro de referencia del solicitante o agente AM101003		Fecha de envío (día/mes/año) 16.11.2004																																	
		RESPUESTA VENCE Dentro de 3 meses/días desde la fecha anterior de envío																																	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/31448	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03.10.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11.10.2002																																	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 A61 K9/20																																			
Solicitante WYETH HOLDINGS CORPORATION et al.																																			
1. Esta opinión escrita la redacta <u>primero</u> (primero, etc.) la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional. 2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table><tr><td>I</td><td>☒</td><td>Bases de opinión</td><td></td></tr><tr><td>II</td><td>☐</td><td>Prioridad</td><td></td></tr><tr><td>III</td><td>☐</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y</td><td>aplicabilidad Industrial.</td></tr><tr><td>IV</td><td>☐</td><td>Falta de unidad de invención</td><td></td></tr><tr><td>V</td><td>☒</td><td colspan="2">declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td></tr><tr><td>VI</td><td>☐</td><td>Ciertos documentos citados</td><td></td></tr><tr><td>VII</td><td>☐</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td><td></td></tr><tr><td>VIII</td><td>☐</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td><td></td></tr></table> 3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión. ¿Cuándo? Ver el limite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d). ¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3. Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9 También Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4. Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis. Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6. Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión. 4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el reporte del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 17.09.2004				I	☒	Bases de opinión		II	☐	Prioridad		III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y	aplicabilidad Industrial.	IV	☐	Falta de unidad de invención		V	☒	declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.		VI	☐	Ciertos documentos citados		VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional		VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
I	☒	Bases de opinión																																	
II	☐	Prioridad																																	
III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y	aplicabilidad Industrial.																																
IV	☐	Falta de unidad de invención																																	
V	☒	declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																																	
VI	☐	Ciertos documentos citados																																	
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																																	
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																																	
Nombre y dirección de correo de IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465		Funcionario autorizado Rodriguez-Palmero, M Funcionario Formal (inc. extensión de los límites) Senkel, H Teléfono No.+49 89 2399-8071																																	

I. Bases de la Opinión

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

Descripción, Páginas

1-32 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-34 como se presentaron originalmente

Dibujos, páginas

1 / 44 / 4 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, páginas

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

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

Re ítem V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Novedad (Art. 33(2) PCT) y Paso Inventivo (Art. 33(3) PCT)

1.1 La reivindicación 1 se relaciona con una composición farmacéutica estabilizada que comprende un compuesto de la fórmula I revelado en ese respecto y al menos un excipiente básico en una concentración suficiente para traer el pH de la composición hasta al menos 8.

1.2 Nada en los documentos de la técnica anterior mencionados en el reporte de búsqueda revela composiciones que comprenden los compuestos de fórmula I según se definen en la presente reivindicación 1. Por lo tanto, la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-34 es novedosa.

1.3 Ninguno de los documentos de la técnica anterior revela que composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I según se definen en la presente reivindicación 1 son inestables y por lo tanto el problema que sustenta la presente solicitud de patente, v.g. cómo estabilizar dichas composiciones no se resuelve en la técnica anterior. Por lo tanto, se considera que la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-34 comprende un paso inventivo.

1.4 Sin embargo, lo siguiente debe tenerse en cuenta:

El Artículo 6 del PCT establece que la materia objeto de las reivindicaciones estará completamente sustentada por la descripción.

La tabla 1 en la página 13 de la presente solicitud revela la estabilidad de una solución EKB-569 con un pH diferente. Este experimento muestra que la degradación de EKB-569 en solución es mayor en condiciones básicas, como se mencionó en el párrafo que se encuentra en las páginas 14 y 15 de la presente solicitud. Esta discordancia entre la descripción y la materia objeto reivindicada resulta en una falta de sustento de las reivindicaciones, contrario al Artículo 6 del PCT, mientras su alcance incluya soluciones.

2. Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT)

PATENT COOPERATION TREATY

556
Docketed
18 NOV 2004

18

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

BRADLEY, Adrian, CONNELLY, Michael
WyETH PHARMACEUTICALS
Huntercombe Lane South
Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH
GRANDE BRETAGNE

RECEIVED

18 NOV 2004

PATENTS DEPT.

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

16.11.2004

Applicant's or agent's file reference
AM101003

REPLY DUE within 1 month(s) and 15 days
from the above date of mailing

International application No.
PCT/US 03/1448

International filing date (day/month/year)
03.10.2003

Priority date (day/month/year)
11.10.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K9/20

Applicant
WYETH HOLDINGS CORPORATION et al.

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

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

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

DOCKETED
DUE DATE 12/31/04
STAT DATE 12/30/04
BY: MDU/30/04

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: 11.02.2005

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

Rodriguez-Palmero, M

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Senkel, H
Telephone No. +49 89 2399-8071



WRITTEN OPINION

International application No. PCT/US 03/31448

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

1-32 as originally filed

Claims, Numbers

1-34 as originally filed

Drawings, Sheets

1/4-4/4 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:

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US03/31448

Re Item V**Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Novelty (Art. 33(2) PCT) and Inventive Step (Art. 33(3) PCT)**

1.1 Claim 1 concerns a stabilized pharmaceutical composition comprising a compound of the formula I disclosed therein and at least one basic excipient in a concentration sufficient to bring the pH of the composition to at least 8.

1.2 None of the prior art documents mentioned in the search report discloses compositions comprising the compounds of the formula I as defined in present claim 1. Therefore, the subject-matter of present claims 1-34 is novel.

1.3. None of the documents of the prior art discloses that compositions comprising a compound of formula I as defined in present claim 1 are unstable and thus the problem underlying the present patent application, i.e. how to stabilize such compositions, is not solved in the prior art. Therefore, the subject-matter of present claims 1-34 is considered to involve an inventive step.

1.4 However, the following should be taken into consideration:

Article 6 PCT establishes that the subject-matter of the claims shall be fully supported by the description.

Table 1 on page 13 of the present application discloses the stability of a EKB-569 solution at different pH. This experiment shows that the degradation of EKB-569 in solution is higher at basic conditions, as mentioned in the paragraph bridging pages 14 and 15 of the present application. This discordance between the description and the claimed subject-matter results in a lack of support of the claims, contrary to Article 6 PCT, as long as their scope includes solutions.

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