



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-33799

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "FORMULACIONES ORALES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/00 A61K31/445 ; A61K31/615

71. SOLICITANTE WYETH

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

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA ILOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 12 ABR 2005

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05033799 00000000 Folios: 53
 Fecha (AMD): 2005-04-12 16:47:44
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL 17-04-2005

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,
 NJ 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: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

4

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **ASHRAF, Muhammad y BENJAMIN, Eric, J.**

Dirección: 67 Boulevard, Elmwood Park, NJ 07407 y 3211 Morris Farm Drive
 Jamestown, North Carolina 27282.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/029228

Fecha: 15-09-2003

Publicación Internacional No. WO 2004/026280 A2

Fecha: 01-04-2004

6

Título (54) "FORMULACIONES ORALES" ver folio 63

7

Clasificación Internacional (51) A61K9/00 A61K31/445; A61K31/695

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

17-09-2002

(31) Número de Solicitud

60/411,264

9

Comprobante de Pago No. 05-21,231

Fecha: Marzo 23 de 2005

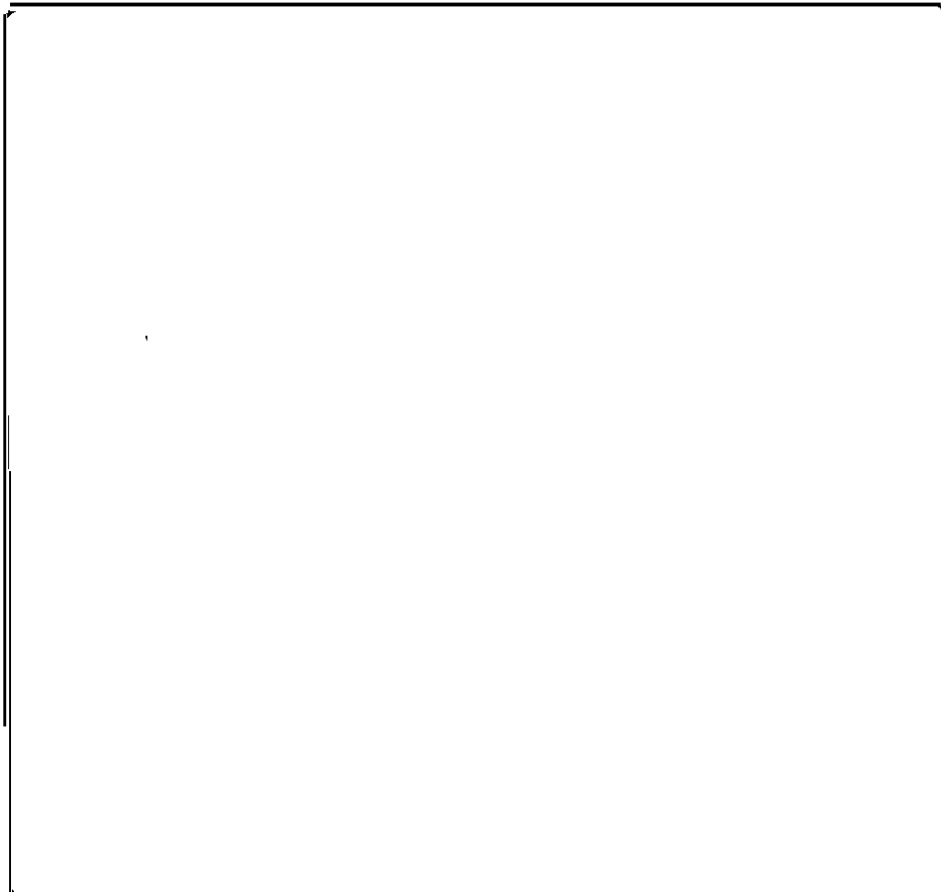
ANEXOS

10

- ☒ 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)
- ☐ 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: Solicitud de Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación con su traducción, Solicitud de cambio de dirección de inventor con su traducción, Opinión escrita con su traducción y Solicitud de Examen Preliminar Internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

NOMBRE: _____

FIRMA: _____

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 21,231
FECHA : MARZO 23 DE 2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 8033799 00000000 Folios: 53
Fecha (IMP): 2005-04-12 16:47:44
Tramite : 011 PAT-PAVENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29721114	23/03/2005	7,562,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.
	TOTAL :	443,000.

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

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 esta 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

3

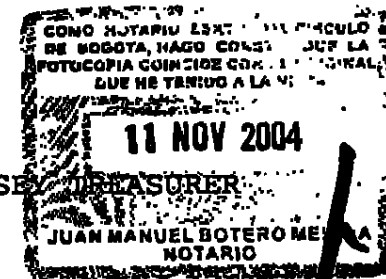
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

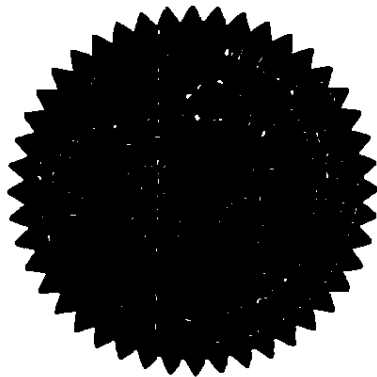
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

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



10. SIGNATURE



John E McCormac

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 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 creyeren 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 hicieran 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 Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 6th 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, 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


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 el apia 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 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
duty 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

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.

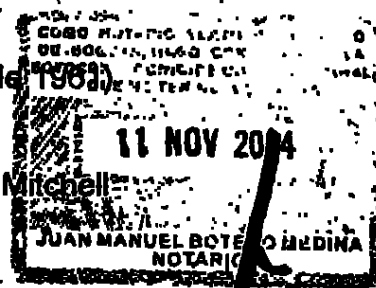
Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

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

2004 NOV 10 12 10 40

783161

Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
BOGOTA, MAGO CONSULTA QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME ENTREGO
11 NOV 2004
JUAN MANUEL
NOTARIO



**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

**SOLICITUD
INTERNACIONAL No. PCT/US2003/029228**

(51) INT. CL.: A61K 9/00

(21) No. SOLICITUD:

(71) SOLICITANTE: WYETH

**(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 12/04/2005**

(30) PRIORIDAD:

**(72) INVENTOR(ES): ASHRAF, Muhammad y
BENJAMIN, Eric, J.**

(31) No. DE SOLICITUD: 60/411,264

**(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 17-09-2002**

**(74) REPRESENTANTE
LEGAL: ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(33) PAÍS: US

(54) TÍTULO:

FORMULACIONES ORALES

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Una composición farmacéutica para administración oral que comprende una granulación, dicha granulación comprende CCI-779, un polímero soluble en agua, un surfactante, un antioxidante y un agente modificador de pH.

Reivindicación número 7.-

Un proceso para preparar una composición oral de CCI-779, que comprende:

- (a) disolver CCI-779 y un antioxidante en un alcohol;
- (b) disolver PVP, un agente modificador de pH, y un surfactante en agua;
- (c) combinar las soluciones acuosa y alcohólica para proporcionar una solución hidrohólica;
- (d) adicionar la solución hidrohólica a un mezclador que contiene uno o más excipientes intragranulares;
- (e) granular la mezcla; y
- (f) secar la granulación resultante.

PATENTE



MODELO DE UTILIDAD



DISEÑO INDUSTRIAL



8

SOLICITANTES, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES WYETH

SOLICITUD INTERNACIONAL NO. PCT/US2003/029228

DOMICILIO Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América

REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

TITULO "FORMULACIONES ORALES"

CLASIFICACION A61K 9/00

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD 12-04-2005 ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTORES ASHRAF, Muhammad y BENJAMIN, Eric, J.

OTROS _____

(FORMA P-104)	
EXTRACTO	
Solicitud Internacional No. PCT/US2003/029228	
21	
22	12-04-2005
31	60/411,264
32	17-09-2002
33	US
51	
74	ALICIA LLORED A RICAURTE
ASHRAF, Muhammad y BENJAMIN, Eric, J.	

Dibujo Característico
se puede pegar aquí
6 cms. x cms.

Título No.

Fecha

(57) Reivindicación número 1.-
Una composición farmacéutica para administración oral que comprende una granulación, dicha granulación comprende CCI-779, un polímero soluble en agua, un surfactante, un antioxidante y un agente modificador de pH.

Reivindicación número 7.-
Un proceso para preparar una composición oral de CCI-779, que comprende:
(a) disolver CCI-779 y un antioxidante en un alcohol;
(b) disolver PVP, un agente modificador de pH, y un surfactante en agua;
(c) combinar las soluciones acuosa y alcohólica para proporcionar una solución hidrofóbica;
(d) adicionar la solución hidrofóbica a un mezclador que contiene uno o más excipientes intragranulares;
(e) granular la mezcla; y
(f) secar la granulación resultante.

Continúa al respaldo

71 WYETH

Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América.

54 TITULO "FORMULACIONES ORALES"

AM-101106PCT

PARA LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.)
 PCT/US2003/029228)
 Solicitante:)
 Wyeth)
 Fecha de Presentación Internacional:)
 15 de septiembre de 2003)
 Para: FORMULACIONES ORALES) 04 de febrero de 2005

International Searching Authority
 European Patent Office
 Patentlaan 2
 P.B. 5818
 NL-2280 HV Rijswijk

SOLICITUD DE REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Y DE REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR

Señores:

La Oficina Europea de Patentes fue escogida como la Autoridad de Búsqueda (ISA) para la solicitud de patente internacional anteriormente identificada. Recibimos el Formato de Comunicación PCT/ISA/224, fechado el 12 de diciembre de 2003, de ISA en relación con la demora del reporte de búsqueda internacional.

El 07 de abril de 2004, una Demanda para el Examen Preliminar fue presentada ante la Oficina Europea de Patentes como la Autoridad de Examen Preliminar Internacional (IPEA). Recibimos un Formato de Notificación PCT/IPEA/402 de IPEA, fechado el 15 de abril de 2004.

Sin embargo, no hemos recibido el Reporte de Búsqueda Internacional o el Reporte de Examen Preliminar Internacional hasta la fecha para esta solicitud. Estamos solicitando que se expida un reporte de búsqueda internacional y un reporte de examen preliminar internacional para esta solicitud lo más pronto posible.

Presentado respetuosamente,

HOWSON AND HOWSON
 Apoderados para Solicitantes
 Por (firma: ilegible)
 Cathy A. Kodroff
 Registro No. 33.980
 Spring House Corporate Center
 P.O. Box 457
 Spring House, PA 19477
 (215) 540-9200

cc: Ferro Vasconcelos M
 Oficina Europea de Patentes
 Munich

TO THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International Application No.)
)
 PCT/US2003/029228)
)
 Applicant:)
)
 -Wyeth)
)
 International Filing Date:)
)
 15 September 2003)
)
 For: ORAL FORMULATIONS) 04 February 2005

International Searching Authority
 European Patent Office
 Patentlaan 2
 P.B. 5818
 NL-2280 HV Rijswijk

REQUEST FOR INTERNATIONAL SEARCH REPORT
AND PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Sirs:

The European Patent Office was chosen as the Searching Authority (ISA) for the above-identified International patent application. We received Communication Form PCT/ISA/224, dated 12 December 2003, from the ISA regarding the delay of the international search report.

On 07 April 2004, a Demand for Preliminary Examination was filed with the European Patent Office as the International Preliminary Examining Authority (IPEA). We received a Notification Form PCT/IPEA/402 from the IPEA, dated 15 April 2004.

However, to date we have not received the International Search Report or the International Preliminary Examination Report for this application. We are requesting an international search report and an international preliminary examination report be issued for this application at the earliest possibility.

Respectfully submitted,
 HOWSON AND HOWSON
 Attorneys for Applicants

By 
 Cathy A. Kdroff
 Registration No. 33,980
 Spring House Corporate Center
 P.O. Box 457
 Spring House, PA 19477
 (215) 540-9200

cc: Ferro Vasconcelos M
 European Patent Office
 Munich

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
Abril 1 de 2004 (01.04.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/026280 A2

(31) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 9/00, (81) Estados Designados (nacionales): 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, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/029228

(22) Fecha de Registro Internacional: Septiembre 15 de 2003 (15.09.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: Publicado:
60/411,264 Septiembre 17 de 2002 (17.09.2002) US - sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado a la recepción de ese reporte.

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto Estados Unidos de América): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US). Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): ASHRAF, Muhammad [US/US]; 67 Boulevard, Elmwood Park, NJ 07407 (US). BENJAMIN, Eric, J. [US/US]; 4 Hobbs Court, Pomona, NY 10979 (US).

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

(54) Título: "FORMULACIONES ORALES"

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 April 2004 (01.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/026280 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00

(21) International Application Number:
PCT/US2003/029228

(22) International Filing Date:
15 September 2003 (15.09.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/411,264 17 September 2002 (17.09.2002) US

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

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): ASHRAF, Muham-
mad [US/US]; 67 Boulevard, Elmwood Park, NJ 07407
(US). BENJAMIN, Eric, J. [US/US]; 4 Hobbs Court,
Pomona, NY 10979 (US).

(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and How-
son, Spring House Corporate Center, P.O. Box 457, Spring
House, PA 19477 (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, 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, SI, 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, NI, 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 "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ORAL FORMULATIONS

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

WO 2004/026280 A2

EN LA OFICINA INTERNACIONAL DE LA OMPI

Solicitud Internacional No.)
PCT/US03/29228)
Solicitante:)
Wyeth)
Fecha de Presentación Internacional:)
15 de septiembre de 2003)
Para: FORMULACIONES ORALES) 24 de enero de 2005

International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

**SOLICITUD DE REGISTRO DE
CAMBIO DE DIRECCION DEL INVENTOR**

Señor:

Los solicitantes solicitan el registro de un cambio de dirección del inventor, Eric J. Benjamin, en la solicitud de patente anteriormente identificada. La dirección actual del inventor es así:

Benjamin, Eric J.
3211 Morris Farm Drive
Jamestown, North Carolina 27282 USA

Según las disposiciones de la Regla 92*bis.1* del PCT, se solicita registro de este cambio y notificación a las oficinas designadas/seleccionadas apropiadas.

Presentado respetuosamente,

HOWSON AND HOWSON
Apoderados para Solicitantes
Por (firma: ilegible)
Cathy A. Kodroff
Registro No. 33.980
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
(215) 540-9200

Ref: AM-101106PCT

IN THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

International Application No.)
)
PCT/US03/29228)
)
Applicant:)
)
Wyeth)
)
International Filing Date:)
)
15 September 2003)
)
For: ORAL FORMULATIONS) 24 January 2005

International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

REQUEST FOR RECORDATION
OF CHANGE OF ADDRESS OF INVENTOR

Sir:

Applicants request the recording of a change of address of the inventor, Eric J. Benjamin, in the above-identified patent application. The current address of the inventor is as follows:

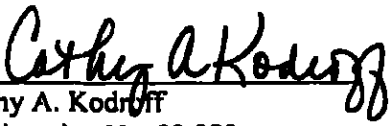
Benjamin, Eric J.
3211 Morris Farm Drive
Jamestown, North Carolina 27282 USA

Pursuant to the provisions of PCT Rule 92bis.1, recordation of this change and notification of the appropriate designated/elected offices are requested.

Respectfully submitted,

HOWSON AND HOWSON
Attorneys for Applicants

By


Cathy A. Kodruff
Registration No. 33,980
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
(215) 540-9200

Ref: AM-101106PCT

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference AM-101106PCT	
International application No. PCT/US03/29228	International filing date (day/month/year) 15 September 2003 (15.09.03)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 17 September 2002 (17.09.02)	
Title of invention ORAL FORMULATIONS	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
Wyeth Five Giralda Farms Madison, New Jersey 07940 US	
Telephone No. 973-680-5000	
Facsimile No. 973-683-2112	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
Ashraf, Muhammad 67 Boulevard Elmwood Park, New Jersey 07407 US	
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
Benjamin, Eric J. 4 Hobbs Court Pomona, New York 10979 US	
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)Kodroff, Cathy A.
Howson and Howson
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, Pennsylvania 19477 US

Telephone No.

215-540-9200

Facsimile No.

215-540-5818

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

33,980

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received	not received
----------	--------------

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

By: Cathy A. Kedroff
Cathy A. Kedroff
Attorney for Applicants

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

19

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: KODROFF, Cathy A. HOWSON & HOWSON Spring House Corporate Center P.O. Box 457 Spring House, PA 19477 Estados Unidos de América		OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)																									
		Fecha de envío (día/mes/año) 30.03.2005																									
Registro de referencia del solicitante o agente AM-101106 PCT		RESPUESTA VENCE Dentro de 3 meses/días desde la fecha anterior de envío																									
Solicitud Internacional No. PCT/US 03/29228	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15.09.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 17.09.2002																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC : A61 K31/4745, A61K9/16, A61P37/06																											
Solicitante WYETH 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 border="0"> <tr> <td>I</td> <td>☒</td> <td>Bases de opinión</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☐</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>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> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión. ¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d). ¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3. Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9 También Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4. Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis. Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6. Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión. 4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el reporte del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 17.01.2005				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 Sindel, U Funcionario Formal (inc. extensión de los límites) Ruiz Fernandez, J Teléfono No.+49 89 2399-7960																									

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

1-8 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-19 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:

V. Afirmación razonada bajo la regla 66.2 (a) (ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	9(NO); 1-8, 10-19 (SI)
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	9(NO); 1-8, 10-19 (SI)
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-19 (SI)

2. Citas y explicaciones
ver hoja separada

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US 2002/091137

D2: US 5 362 718

Item V

1 Novedad

La materia objeto de la reivindicación 9 no se considera como nueva en el sentido del Artículo 33(2) del PCT.

D1 ya describe una formulación de tableta del éster CCI-779 de rapamicina hecha mediante e.g. granulación húmeda (ver reivindicación 1 y párrafo [0038]).

2 Nivel Inventivo

La materia objeto de las reivindicaciones 1-8 y 10-19 parecen involucrar un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) del PCT.

El problema a ser resuelto en la presente solicitud es la provisión de una formulación sólida oral que comprende el éster CCI-779 de rapamicina.

La solución proporcionada es un granulado que comprende CCI-779, un polímero soluble en agua, un surfactante, un antioxidante y un agente que modifica el pH.

El arte anterior más cercano es D2 que revela una mezcla en polvo de un portador y un éster de rapamicina e.g. CCI-779. El portador puede comprender lubricantes, solubilizantes, aglutinantes o rellenos (ver columna 7, líneas 23-38). No hay dada indicación de que la mezcla pueda ser usada en la forma granulada.

3 Aplicación Industrial

La materia objeto de las reivindicaciones 1-19 es industrialmente aplicable en el sentido del Artículo 33(4) del PCT.

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

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

30.03.2005

Applicant's or agent's file reference
AM- 101106 PCT

REPLY DUE

within 1 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/US 03/29228

International filing date (day/month/year)
15.09.2003

Priority date (day/month/year)
17.09.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31A745, A61K9/16, A61P37/06

Applicant
WYETH 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 68.2(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 68.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 68.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 68.3 and 68.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 68.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 68.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 68.6.

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: 17.01.2005

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

Sindel, U

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Ruiz Fernandez, J
Telephone No. +49 89 2399-7960



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

1-8 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 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 66.2(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 03/29228**

Novelty (N)	Claims	9 (NO); 1-8, 10-19 (YES)
Inventive step (IS)	Claims	9 (NO); 1-8, 10-19 (YES)
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19 (YES)

2. Citations and explanations
see separate sheet

Reference is made to the following documents:

D1: US 2002/091137

D2: US 5 362 718

Item V

1 Novelty

The subject matter of claims 9 is not regarded as new in the sense of Article 33(2) PCT.

D1 already describes an tablet formulation of the rapamycin ester CCI-779 made by e.g. wet granulation (see claim 1 and paragraph [0038]).

2 Inventive step

The subject matter of claims 1-8 and 10-19 seems to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

The problem to be solved in the present application is the provision an oral solid formulation comprising the rapamycin ester CCI-779.

The solution provided is a granulate comprising CCI-779, a water-soluble polymer, a surfactant, an antioxidant and a pH-modifying agent.

Closest prior art is D2 disclosing a powder mixture of a carrier and a rapamycin ester like e.g. CCI-779. The carrier may comprise lubricants, solubilizers, binders or fillers (see column 7, lines 23-38).

There is no hint given that the mixture could be used in granulated form.

3 Industrial applicability

The subject matter of claims 1-19 is industrially applicable in the sense of Article 33(4) PCT.

FORMULACIONES ORALES

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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

FORMULACIONES ORALES

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

La rampamicina 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. Vezina *et al.*, *J. Antibiot.* **28**, 721 (1975); S.N. Sehgal *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 en FASEB **3**, 3411 (1989). 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 [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 intimo 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 cardíaca inflamatoria [Patente U.S. 5,496,832], y anemia [Patente U.S. 5,561,138].

La rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) es 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 han 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 humano *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.

Un obstáculo hacia la formulación de CCI-779 es su pobre solubilidad acuosa (menos de 1 $\mu\text{g/ml}$), que hace su biodisponibilidad baja. Adicionalmente, la CCI-779 muestra inestabilidad acuosa mediante el clivaje de un enlace de lactona, que produce la formación del seco-CCI-779 de anillo abierto. Las tabletas de CCI-779 preparadas mediante la compresión directa de CCI-779 no micronizado, con excipientes y rellenos estándar, en presencia o ausencia de surfactantes, proporcionó tabletas que no mostraron liberación de fármaco rápida y completa; y de esta forma proporcionaron una formulación inadecuada para CCI-779.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención evita los problemas mencionados anteriormente usando un polímero soluble en agua como povidona (PVP) y usando un proceso de granulación en húmedo para proveer una formulación no micronizada de CCI-779 altamente biodisponible, que supera el problema de disolución e inestabilidad. La inhibición de la degradación también puede ser ayudada por el uso de uno o más antioxidantes, y un agente modificador de pH para mantener un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6.

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

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En consecuencia, la invención provee una formulación sólida que comprende una granulación preparada usando un proceso de granulación en húmedo, dicha granulación comprende CCI-779, un polímero soluble en agua, un agente modificador de pH, un surfactante y un antioxidante. En una realización, la formulación contiene de 0.1 a 30%, de 0.5 a 25%, de 1 a 20%, de 5 a 15%, o de 7 a 12% (p/p) de CCI-779; de 0.5 a 50%, de 1 a 40%,

de 5 a 35%, de 10 a 25%, o de 15 a 20% (p/p) de polímero soluble en agua; de 0.5 a 10%, 1 a 8%, o 3 a 5% (p/p) de surfactante, y de 0.001% a 1%, 0.01% a 1%, o 0.1% a 0.5% (p/p) de antioxidante. Sin embargo, otras realizaciones puede contener más o menos de estos componentes.

La formulación también puede contener agentes quelantes adecuados, rellenos, aglutinantes, surfactantes, y similares para facilitar la granulación y el proceso de tableteo. Se prefiere que la granulación en frío se realice con un sistema de solvente hidroalcohólico que comprende agua y un alcohol, siendo etanol el componente alcohólico preferido.

Polímeros solubles en agua típicos incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilen glicol (PEG), y ciclodextrina o mezclas de estos. Se prefiere que el polímero soluble en agua sea PVP, y que tenga un peso molecular de entre 2.5 y 60 kilodaltons. Cualquier formulación dada de esta invención puede contener múltiples ingredientes de cada clase de componente. Por ejemplo, una formulación que contiene un antioxidante, puede contener uno o más antioxidantes como el componente antioxidante.

Agentes modificadores de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a ácido cítrico, citrato de sodio, HCl diluido, y otros ácidos biliares capaces de amortiguar una solución que contiene CCI-779 a un pH en el rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 6.

Antioxidantes aceptables incluyen, pero no se limitan a ácido cítrico, d,l- α -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico y propil galato. Se espera que los antioxidantes de las formulaciones de esta invención sean usados en concentraciones en el rango de 0.001% a 3% p/p-

Agentes quelantes, y otros materiales capaces de ligar iones de metal, como ácido etilen diamin tetra acético (EDTA) y sus sales son capaces de mejorar la estabilidad de CCI-779.

Los surfactantes pueden incluir polisorbato 80, lauril sulfato de sodio, dodecil sulfato de sodio, sales de ácidos biliares (taurocolato, glicocolato,

colato, deoxicolato, etc.) que se pueden combinar con lecitina. Alternativamente, aceites vegetales etoxilados, tales como Cremofor EL, vitamina E tocoferol propilen glicol succinato (Vitamina E TGPS), copolímeros de bloque polioxietileno-polioxipropileno y poloxámeros.

Aglutinantes, rellenos y desintegrantes tales como sucrosa, lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, goma acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, gelatina, caseína, lecitina (fosfaturos), carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, cetostearyl alcohol, cetil alcohol, ceras de cetil ésteres, dextratos, dextrina, lactosa, dextrosa, gliceril monooleato, gliceril monoestearato, gliceril palmitoestearato, alquil ésteres de polioxietileno, polietilen glicoles, derivados de aceite de ricino polioxietileno, estearatos de polioxietileno y polivinil alcohol, y similares, también se pueden incorporar en la formulación.

La formulación se puede preparar mediante la preparación de una solución alcohólica que comprende CCI-779 y un antioxidante, y una solución acuosa que comprende un polímero soluble en agua, un surfactante y un modificador de pH, en cantidad suficiente para ajustar el pH de la solución acuosa de 4 a 6. Alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol, isopropanol, y similares, en donde el etanol es el alcohol preferido. Las soluciones fueron mezcladas y adicionadas a un mezclador que contiene excipientes intragranulares. Alternativamente, las soluciones alcohólica o acuosa se pueden adicionar separadamente sin mezclarse entre sí. Tales excipientes intragranulares comprenden aglutinantes y rellenos para promover el mejoramiento de la disolución. Excipientes intragranulares típicos pueden incluir, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, lactosa, y croscarmelosa sódica. Los excipientes intragranulados sólidos son granulados con las soluciones en el mezclador hasta que se logre una granulación uniforme. El mezclador puede ser una mezclador con una barra intensificadoram, un granulador de bajo corte o un granulador de alto corte. La granulación es secada en un secador de lecho fluido a aproximadamente 50°C, y molida usando un dispositivo de molienda adecuado, como un molino Flitz. La granulación en seco se puede hacer en un granulador/secador de lecho fluido. La granulación en húmedo se puede

hacer usando un granulador/secador de lecho fluido. La granulación en húmedo se puede secar usando un horno de secado de bandeja. Si se desea, la granulación secada se puede mezclar adicionalmente con rellenos y aglutinantes extragranulares, tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio en un mezclador, como un mezclador V, antes de la compresión en tabletas.

Alternativamente, algunos de los polímeros solubles en agua pueden estar contenidos en los excipientes intragranulares, y las soluciones acuosa y alcohólica adicionadas al mezclador que contiene los excipientes intragranulares paso a paso. Por ejemplo, el orden de adición al mezclador puede ser una mitad de la solución acuosa, seguida por toda la solución alcohólica, y luego el resto de la solución acuosa, Otras secuencias de adición son posibles y permisibles bajo esta invención.

Lo siguiente provee ejemplos representativos de las formulaciones de esta invención. La preparación de CCI-779 está descrita en la Patente U.S: 5,362,718, que está incorporada aquí para referencia. Una preparación regioselectiva de CCI-779 está descrita en la Patente U.S. 6,277,983, que está incorporada aquí para referencia. Estos ejemplos son ilustrativos solamente, y no limitan la invención.

EJEMPLOS

Procedimiento A

El siguiente procedimiento se usó para preparar una tableta que contiene 2 mg de CCI-779, que contiene los siguientes componentes; las cantidades están ajustadas para explicar baja potencia:

Ingrediente	Porcentaje p/p
CCI-779	1.77
Hidroxianisol butilado	0.10
Hidroxitolueno butilado	0.05
PVP, 17PF	8.85

Acido Edético	0.01
Lauril Sulfato de Sodio	3.0
Citrato de Sodio (anhidro)	0.75
Acido cítrico (anhidro)	0.25
Celulosa microcristalina	50.4
Croscarmelosa sódica	4.0
Lactosa anhidra	30.32
Estearato de magnesio	0.5
Alcohol deshidratado (etanol)*	
Agua purificada*	

* Usada en el procesamiento, pero no aparece en el producto final.

La celulosa microcristalina, lactosa anhidra y la croscarmelosa sódica fueron tamizadas a través de un tamiz de malla 20, transferidas a un mezclador V con una barra intensificadora, y mezcladas. Se disolvieron lauril sulfato de sodio, ácido edético, citrato de sodio, ácido cítrico y PVP en una cantidad suficiente de agua purificada para lograr una solución. El hidroxianisol butilado, hidroxitoluen butilado y CCI-779 se disolvieron en una cantidad suficiente de alcohol deshidratado para lograr una solución. La solución de alcohol se agregó a la solución acuosa con agitación. El contenedor de solución alcohólica fue lavado con alcohol deshidratado, que se agregó a la solución hidrohólica. La solución se agitó hasta que se produjo una solución clara. El contenedor de solución hidrohólica se agregó al mezclador V y los ingredientes granulados. El contenedor de solución hidrohólica fue lavado con una solución de alcohol al 10% que se agregó a la granulación. La granulación se mezcló hasta que se logró uniformidad, seguido de secado en un secador de lecho fluido. La granulación secada se pasó a través de un tamiz de malla 30, y cualquier granulación sobredimensionada fue molida en un molino Fitz. La granulación molida fue transferida a un mezclador V. Celulosa microcristalina, lactosa anhidra y croscarmelosa sódica adicionales fueron pasadas a través de un tamiz malla 20 y agregadas al mezclador. La mezcla fue combinada, se agregó estearato de magnesio (tamizado a través de un tamiz de malla 30) al mezclador, y la mezcla es combinada. La mezcla resultante fue comprimida en tabletas.

La siguiente tabla muestra una comparación de la disolución en agua de (a) CCI-779 puro en cápsulas, (b) una tableta de la mezcla seca de los mismos ingredientes contenidos en la granulación, y (c) una tableta de la granulación preparada como se describió anteriormente. Los resultados claramente demuestran que la solución hidrohólica de esta invención proporcionó disolución mejorada en agua, y de esta forma dará biodisponibilidad mejorada.

Tiempo (min)	Porcentaje de CCI-779 disuelto		
	Cápsulas de CCI-779	Tableta de mezcla seca de CCI-779	Granulación húmeda de CCI-779
10	4	31	96
20	9	42	104
30	14	50	104
45	21	56	104

Procedimiento B

El siguiente procedimiento se usó para preparar una tableta que contiene 25 mg de CCI-779, que contiene los siguientes componentes; las cantidades están ajustadas para explicar baja potencia:

Ingrediente	Porcentaje p/p
CCI-779	4.0
Hidroxianisol butilado	0.10
Hidroxitolueno butilado	0.05
PVP, 17PF	21.0
Acido Edético	0.01
Lauril Sulfato de Sodio	3.6
Acido cítrico (anhidro)	0.025
Celulosa microcristalina	44.5
Croscarmelosa sódica	4.0
Lactosa anhidra	22.17

Estearato de magnesio	0.5
Alcohol deshidratado (etanol)*	
Agua purificada*	

* Usada en el procesamiento, pero no aparece en el producto final.

La celulosa microcristalina, lactosa anhidra y aproximadamente la mitad del PVP, y croscarmelosa sódica fueron tamizadas a través de un tamiz de malla 20, transferidas a un mezclador V con una barra intensificadora, y mezcladas. Se disolvieron lauril sulfato de sodio, ácido edético, ácido cítrico y el resto del PVP en una cantidad suficiente de agua purificada para lograr una solución. Se midió el pH de la solución, y si era mayor de 4.5, se bajó con HCl 0.1N hasta que se alcanzó un pH de 4.5. El hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y CCI-779 se disolvieron en una cantidad suficiente de alcohol deshidratado para lograr una solución. Aproximadamente la mitad de la solución acuosa se agregó al mezclador, y la granulación se mezcló por aproximadamente 4 minutos. La solución alcohólica se agregó al mezclador, y la granulación se mezcló por aproximadamente 4 minutos. Se agregó agua adicional, si era necesaria para hacer una granulación uniforme. La granulación se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aproximadamente 50°C. La granulación secada se pasó a través de un tamiz de malla 30, y cualquier granulación sobredimensionada fue molida en un molino Fitz. La granulación molida fue transferida a un mezclador V. Celulosa microcristalina, lactosa anhidra y croscarmelosa sódica adicionales fueron pasadas a través de un tamiz malla 20 y agregadas al mezclador. La mezcla fue combinada, se agregó estearato de magnesio (tamizado a través de un tamiz de malla 30) al mezclador, y la mezcla fue combinada. La mezcla resultante fue comprimida en tabletas.

Los documentos citados a lo largo de esta descripción están incorporados aquí para referencia. Variaciones y modificaciones menores de los métodos y materiales establecidos en la descripción detallada anterior, y los ejemplos ilustrativos serán fácilmente obvios para los expertos en la técnica y están abarcados dentro del alcance de la invención.



REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral que comprende una granulación, dicha granulación comprende CCI-779, un polímero soluble en agua, un surfactante, un antioxidante y un agente modificador de pH.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde el polímero soluble en agua es PVP, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilén glicol, una ciclodextrina o mezclas de estos.
3. La composición de la reivindicación 2, en donde el polímero soluble en agua es PVP.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el surfactante es polisorbato 80, lauril sulfato de sodio, dodecil sulfato de sodio, una sal de ácido biliar, un aceite vegetal etoxilado, un copolímero de bloque polioxietileno-polioxipropileno, o un poloxámero.
5. La composición de la reivindicación 4, en donde el surfactante es lauril sulfato de sodio o dodecil sulfato de sodio.
6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agente modificador de pH es seleccionado del grupo consistente de citrato de sodio, ácido cítrico, ácido clorhídrico diluido y mezclas de estos.
7. Un proceso para preparar una composición oral de CCI-779, que comprende:
 - (a) disolver CCI-779 y un antioxidante en un alcohol;
 - (b) disolver PVP, un agente modificador de pH, y un surfactante en agua;
 - (c) combinar las soluciones acuosa y alcohólica para proporcionar una solución hidrohólica;

- (d) **adicionar la solución hidrohólica a un mezclador que contiene uno o más excipientes intragranulares;**
- (e) **granular la mezcla; y**
- (f) **secar la granulación resultante.**

8. Un proceso para preparar una composición oral de CCI-779, que comprende:

- (a) **disolver CCI-779 y un antioxidante en un alcohol;**
- (b) **disolver PVP, un agente modificador de pH, y un surfactante en agua;**
- (c) **adicionar las soluciones acuosa y alcohólica por pasos, y en una o más porciones de cada una, a un mezclado que contiene uno o más excipientes intragranulares;**
- (e) **granular la mezcla; y**
- (f) **secar la granulación resultante.**

9. Una composición oral de CCI-779 preparada por granulación en húmedo.

10. Una composición oral de CCI-779 preparada, el proceso comprende:

- (a) **disolver CCI-779 y un antioxidante en un alcohol;**
- (b) **disolver PVP, un agente modificador de pH, y un surfactante en agua;**
- (c) **combinar las soluciones acuosa y alcohólica para proporcionar una solución hidrohólica;**
- (d) **adicionar la solución hidrohólica a un mezclador que contiene uno o más excipientes intragranulares;**
- (e) **granular la mezcla; y**
- (f) **secar la granulación resultante.**

11. La composición de la reivindicación 10, en donde el agente modificador de pH es seleccionado del grupo consistente de ácido cítrico, citrato de sodio, ácido clorhídrico y mezclas de estos.

12. La composición de la reivindicación 10 o reivindicación 11, en donde el alcohol es etanol.

13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde es antioxidante es hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde el surfactante es lauril sulfato de sodio.

15. Una formulación oral de CCI-779, preparada mediante el proceso que comprende:

- (a) disolver CCI-779 y un antioxidante en un alcohol;
- (b) disolver PVP, un agente modificador de pH, y un surfactante en agua;
- (c) adicionar las soluciones acuosa y alcohólica por pasos, y en una o más porciones de cada una, a un mezclado que contiene uno o más excipientes intragranulares;
- (e) granular la mezcla; y
- (f) secar la granulación resultante.

16. La composición de la reivindicación 15, en donde el agente modificador de pH es seleccionado del grupo consistente de ácido cítrico, citrato de sodio, ácido clorhídrico y mezclas de estos.

17. La composición de la reivindicación 15 o reivindicación 16, en donde el alcohol es etanol.

18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde es antioxidante es hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

19. La composición de la reivindicación 18, en donde el surfactante es lauril sulfato de sodio.

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-02-11-169 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

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 **MELODY L. MARSDEN**
- 3. actuando en calidad de Notaria Pública
- 4. lleva el sello/estampilla de Melody L. Marsden, Notaria Pública, Condado de Montgomery, Commonwealth de Pensilvania

Certificado

- 5. en Harrisburg, Pensilvania
- 6. el día 6 de abril L enero de 2005
- 7. por Pedro A. Cortés, Secretario del Commonwealth de Pensilvania
- 8. No. 200511140
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma:
- Sello del Commonwealth de Pensilvania
- Pedro A Cortés

Traducido a mi mejor saber y entender, de la cual se deja copia para futura referencia.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINISTERIO DE JUSTICIA

P

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

347499
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2685 ABR 12 A D 14
Jefe de Legalizaciones
BOGOTÁ D.C.

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)
) ss
Condado de Montgomery)

A los 4 días de abril del 2005, Yo certifico que el documento precedente/anexo es una copia auténtica, exacta, completa e inalterada realizada por Sandra Weiss de un documento de Cesión ejecutada por el Cesionarios nombrados, Muhammad Ashraf el 16 de Octubre del 2002, y Eric J. Benjamin el 16 de Octubre del 2002.

(fdo)

Notaria Pública

SELLO NOTARIAL
MELODY L. MARSDEN, Notaria Pública
Lower Gwyned Twp. Condado de Montgomery
Mi Comisión vence el 26 de Julio del 2008

[Sello Repujado]

41

42

Expediente No. AM101106 L1

Patente

Para: ☒ Derechos de los E.U. y/o ☒ Extranjeros

Para: ☒ Solicitud de los E.U. o ☐ Patente de los E.U.

Cesión de Invención

En contraprestación del pago por parte del CESIONARIO al CEDENTE de una causa contractual adecuada, el recibo de la cual se reconoce por el presente, CEDENTE:

(1) Nombre Completo del Inventor: **Muhammad Ashraf**
Residencia: 67 Boulevard, Elmwood Park, New Jersey, 07407
Ciudadanía: Estados Unidos de América

(2) Nombre Completo del Inventor: **Erick J. Benjamin**
Residencia: 4 Hobbs Court, Pomona, New York, 10979
Ciudadanía: Estados Unidos de América

(3) Nombre Completo del Inventor:
Residencia:
Ciudadanía:

98

en virtud del presente vendemos, cedemos y transferimos al CESIONARIO:

Wyeth

Five Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940

y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO todo el derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos para reivindicar prioridad, en y con la invención intitulada:

FORMULACIONES ORALES

o inventada por el CESIONARIO y los siguientes inventores adicionales, si hubiere:

y la cual se encuentra en

[Verifique y complete (a), (b), (c), (d), o (e)]

- (a) ☐ solicitud patente U.S. realizada en fecha par adjunta.
- (b) ☐ Patente U.S. ejecutada el: :
- (c) ☐ solicitud provisional U.S., todavía no presentada, que nombra al anterior inventor / a los anteriores inventores para la invención anteriormente intitulada.
- ☐ Etiqueta correo expreso no.:

(d) ☒ Solicitud Provisional U.S. No. 60/411,264 presentada el 17 de
Septiembre del 2002

(e) ☐ Patente U.S. No. emitida el:

[también verifique (f) si solicitud (es) extranjeras también está /están siendo
asignada (s)].

(f) ☒ cualquier equivalente legal del mismo el un país extranjero,

Incluyendo el derecho de reivindicar prioridad, comprendiendo cualquiera y todas
las mejoras reveladas en el presente y en y para todas las Patentes de Invención
para ser obtenidas para dicha invención por la solicitud anteriormente mencionada
o cualquier provisional, no-provisional, continuación, división, renovación o
sustituto de la misma registrada posteriormente y en cuanto a las Patentes de
Invención cualquier reemisión o re-examen de la misma.

El CEDENTE en virtud del presente conviene que ninguna cesión, venta,
acuerdo o gravamen que haya sido o será hecho o celebrado entraría en conflicto
con esta cesión.

45

El CEDENTE autoriza al CESIONARIO para realizar solicitudes y para recibir Patentes de Invención para dicha invención en cualquiera de dichos países en su propio nombre o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE conviene y acuerda ejecutar o procurar cualquier aseguramiento posterior necesario del título sobre dicha invención y cualquier Patente de Invención que pueda emitir por eso y, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o procedimiento relacionado con ello y ejecutar todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título sobre dicha invención o cualquier Patente de Invención que pueda otorgarse para ello al CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, y que, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO ejecutar cualquier continuación, continuación en parte, divisional, renovación o sustituto de la misma y en cuanto a Patentes de Invención y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patentes de Invención para dicha invención o parte de la misma, todas las solicitudes y Patentes de Invención que se emitan de ello por el presente se ceden al CESIONARIO, y hará todos los juramentos o declaraciones legales y hará todos los actos legales requeridos para procurar las mismas, sin más compensación, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

f

46

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes para que emita cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos para dicha invención, que resulte de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas a su CESIONARIO.

(fdo)	16 Octubre 2002
Muhammad Ashraf	
L.S.	

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Estado de New York)
) ss
Condado de Rockland)

el día 16 de Octubre del 2002, Muhammad Ashraf compareció personalmente ante mí, quien es la persona descrita en el presente y quien ejecutó el instrumento anterior y reconoció que él ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines expresados.

(firma ilegible)
Notario Público

JANICE A. WHITE
Notaria Pública- Estado de New York
No. 01-WH6052804
Calificado en el Condado de Rockland
MI Comisión vence el 12-26-2002

96

47

(fdo)

16 Octubre 2002

Eric J. Benjamin

L.S.

Fecha

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Estado de New York

)

) ss

Condado de Rockland

)

el día 16 de Octubre del 2002, Eric J. Benjamin compareció personalmente ante mí, quien es la persona descrita en el presente y quien ejecutó el instrumento anterior y reconoció que él ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines expresados.

(firma ilegible)

JANICE A- WHITE

Notaria Pública- Estado de New York

No. 01-WH6052604

Calificado en el Condado de Rockland

MI Comisión vence el 12-26-2002

48

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by **MELODY L MARSDEN**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **MELODY L MARSDEN, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 6th day of April, 2005
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200511140
9. Seal/Stamp

10. Signature



Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés

Eric J. Benjamin
Eric J. Benjamin

L.S.

October 16, 2002
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York } ss.
County of Rockland }

On the 16th day of October 2002, Eric J. Benjamin personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

James J. White
Notary Public

**JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8052804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2012**

Serial No: AM101106L1
Patent

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Muhammad Ashraf

Muhammad Ashraf

L.S.

Date

16 October 2002

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }

ss:

County of Rockland }

On the 16 day of October 2002, Muhammad Ashraf personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Janice A. White
Notary Public

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8052804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2002

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

Oral Formulations

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in

[check and complete (a), (b), (c), (d) or (e)]

- (a) ☐ U.S. patent application executed on even date herewith.
 (b) ☐ U.S. patent application executed on:
 (c) ☐ U.S. provisional application, not yet filed, naming the above inventor(s) for the above-entitled invention
☐ Express mail label no.:
 (d) ☒ U.S. Provisional Application No. 60/411,264 filed on September 17, 2002
 (e) ☐ U.S. Patent No. issued on:

[also check (f) if foreign application(s) is(are) also being assigned]

- (f) ☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefor and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefor in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

52

For: ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights
For: ☒ U.S. Application or ☐ U.S. Patent

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Muhammad Ashraf
Residence: 67 Boulevard, Elmwood Park, New Jersey, 07407
Citizenship: USA

(2) Full Name of Inventor: Eric J. Benjamin
Residence: 4 Hobbs Court, Pomona, New York, 10979
Citizenship: USA

(3) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

(4) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

(5) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

(6) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

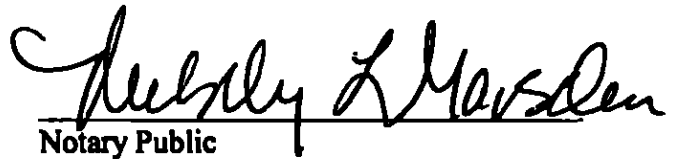
Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey, 07940

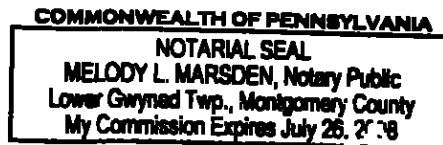
8

State of Pennsylvania

County of Montgomery

On April 4, 2005, I certify that the preceding/attached document is a true,
exact, complete and unaltered photocopy made by Sandra Weiss of an Assignment document
executed by the named Assignors, Muhammad Ashraf on October 16, 2002 and Eric J. Benjamin
on October 16, 2002.


Notary Public



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicaion : 85033799 88888888 Folios: 53
Fecha (AMD): 2005-04-12 16:47:44
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: PARA DIVISION DE MARCAS COMERCIALES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**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] 4
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 27
- ◆ 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 _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Folio 55

2020
Bogotá, D.C.,

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

Oficio N° 12758

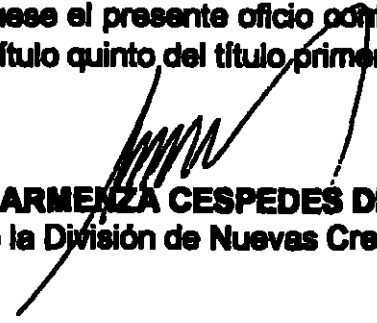
ASUNTO:	Radicación N°	05-33799
	Solicitud internacional	PCT/US2003/029228
	Fecha inicio fase nacional	17/04/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 06 MAYO 2005

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia