

Drigard & Castro
Abogados

AS: 97.402

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conn. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827978
(57.1) 3802700

E-Mail:bricas@brigardycastro.com.co

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05070253 00000003 Folios: 48
Fecha (MM): 2005-11-28 15:55:18
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RESPUESTA A OFICIO 013 DE SEPTIEMBRE 30, 2005

REF: Expediente No. 05 070.253 - Solicitud de Patente Entrada en Fase Nacional
Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/US2004/000037
a favor de WYETH

Titulada: EL USO DE MODULADORES DE RECEPTOR α DE ESTROGENO PARA EL
TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MULTIPLE

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 57492, obrando como apoderado de la sociedad WYETH, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 30 de Septiembre de 2005, de acuerdo con los Artículos 38 y 39 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 SIC, me permito allegar:

1. Informe Preliminar Internacional sobre Patentabilidad, junto con su correspondiente traducción al castellano.
2. Fotocopia autenticada del documento donde consta la cesión del derecho a la Patente otorgado por los Inventores al solicitante, debidamente apostillado, junto con su correspondiente traducción al castellano.
3. Fotocopia autenticada del documento de poder conferido por el solicitante, incluyendo el Certificado que acredita la Existencia y Representación Legal de WYETH, debidamente apostillado, junto con su correspondiente traducción al castellano.
4. Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático.

De la señora jefe atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén
Cra 7 No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Noviembre 28, 2005
CHP/MEV/hsr.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: 05 070.253

(22) Fecha de solicitud: 15-07-2005

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) WYETH

(72) Inventor(es) M. Marie Eliso, Robert Mitchell, Douglas C. Harnish, Steven J. Adelman

(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

(32) Fecha

(33) País

60/438,123

06-01-2003

US

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(85) Fecha inicio fase nacional: 06-08-2005

(86) Datos relativos a la presentación de la solc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 05-01-2004

No. de solicitud PCT/US2004/000037

(87) Publicación internacional:

Fecha: 29-07-2004

No. Publicación: WO 2004/062653 A3

(54) Título: EL USO DE MODULADORES DE RECEPTOR α DE ESTROGENO PARA EL TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MULTIPLE

(57) Resumen: La presente invención provee métodos de tratar una patología autoinmunitaria en un mamífero, que comprende administrar un agente con actividad agonista de receptor α de estrógeno, en particular un modulador selectivo de receptor de estrógeno, al mamífero en una cantidad suficiente para disminuir la producción de citocinas TH-1 y/o TH-2. Se ofrece asimismo un método de seleccionar compuestos útiles para el tratamiento de esclerosis múltiple, que comprende seleccionar un compuesto que posee actividad agonista de receptor α de estrógeno.

CONTINUA AL RESPALDO ...

80 *[Handwritten signature]*

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2004/000037

CC:CAMBRIDGE

From the INTERNATIONAL BUREAU

BAH

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY (CHAPTER I OF THE PATENT COOPERATION
TREATY)
(PCT Rule 44bis.1)

To:

WEBSTER, Darryl, L.
Wyeth
Patent Law Department
Five Giraldi Farms
Madison, NJ 07940
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
AUG 01 2005
By

Date of mailing (day/month/year)
21 July 2005 (21.07.2005)

Applicant's or agent's file reference
M101261

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/US2004/000037

International filing date (day/month/year)
05 January 2004 (05.01.2004)

Priority date (day/month/year)
06 January 2003 (06.01.2003)

Applicant

WYETH et al

The International Bureau transmits herewith a copy of the International preliminary report on patentability (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

RECEIVED
AUG 09 2005
By *[Signature]*

WILMER CUTLER PICKERING
HALE and DORR LLP DOCKETING
RE: 36179.16429
Action Date: _____
Action to be Taken: _____
Docketed By: HAL On: 8/5/05

cc: Hale and Dorr

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

Authorized officer

Nora Lindner

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 89 65

CS
- 61

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference AM101281	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2004/000037	International filing date (day/month/year) 06 January 2004 (05.01.2004)	Priority date (day/month/year) 06 January 2003 (06.01.2003)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/00, 31/4535, 31/138, 31/40, 31/55, A61P 37/00, 37/06			
Applicant WYETH			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a). 2. This REPORT consists of a total of 13 sheets, including this cover sheet. In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) issued.																	
3. This report contains indications relating to the following items: <table border="0"> <tr> <td>☒ Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td>☒ Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td>☒ Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td>☒ Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td>☒ Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table>		☒ Box No. I	Basis of the report	☒ Box No. II	Priority	☒ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☒ Box No. IV	Lack of unity of invention	☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☐ Box No. VI	Certain documents cited	☐ Box No. VII	Certain defects in the international application	☐ Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒ Box No. I	Basis of the report																
☒ Box No. II	Priority																
☒ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																
☒ Box No. IV	Lack of unity of invention																
☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																
☐ Box No. VI	Certain documents cited																
☐ Box No. VII	Certain defects in the international application																
☐ Box No. VIII	Certain observations on the international application																
4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis.2).																	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 749 14 35	Date of issuance of this report 08 July 2005 (08.07.2005)
	Authorized officer Nora Lindner Telephone No. +41 22 338 89 65

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

RECEIVED

16 SEP 2004

WIPO

PCT

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43b/s.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/000037

International filing date (day/month/year)
05.01.2004

Priority date (day/month/year)
08.01.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/00, A61K31/535, A61K31/138, A61K31/40, A61K31/55, A61P37/00, A61P37/06

Applicant
WYETH

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

- ☒ Box No. I: Basis of the opinion
- ☒ Box No. II: Priority
- ☒ Box No. III: Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV: Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V: Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI: Certain documents cited
- ☐ Box No. VII: Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII: Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1 bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5518 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 apo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Hoff, P

Telephone No. +31 70 340-3520



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/000037

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language . . . , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ in written format
☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

84 ~~85~~
~~70~~

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/000037

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).
- ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/000037

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial
applicability

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

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1-25 (partially)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-25 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1-25 (partially)
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

86 08
P

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/000037

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
- ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☒ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-25 (partially)

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/a.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-25
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-25
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	see separate sheet
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US04/00037

Re Item III

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

1. Claims 1-25 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

2. In reply to the objection to lack of unity, the applicant has not paid additional search fees. The international search report has been established for the first invention only.

3. Present claims 1-21, 23-25 relate to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "agent having estrogen receptor alpha agonist activity" and "selective estrogen receptor modulator".

The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to its pharmacological profile. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search for the first invention has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the selective estrogen receptor modulator raloxifene.

No international Preliminary Examination will be carried out in respect of subject-matter which is not covered by the search report (Rule 66.1(e) PCT).

90
78
88

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US04/00037

Re item IV

Lack of unity of invention

This Authority considers that there are four inventions covered by the claims indicated as follows:

I: Claims 1-25 (partially)

A method of treating an autoimmune pathology comprising administering an estrogen receptor alpha (ERalpha) agonist to a mammal in an amount sufficient to decrease production of TH-1 and/or TH-2 cytokines, wherein the ERalpha agonist is raloxifene.

Method of selecting compounds for the treatment of multiple sclerosis, comprising selecting an ERalpha agonist which is raloxifene.

2. Claims: 1-25 (partially)

A method of treating an autoimmune pathology comprising administering an estrogen receptor alpha (ERalpha) agonist to a mammal in an amount sufficient to decrease production of TH-1 and/or TH-2 cytokines, wherein the ERalpha agonist is selected from tamoxifen, idoxifene, droloxifen and toremifene.

Method of selecting compounds for the treatment of multiple sclerosis, comprising selecting an ERalpha agonist which is selected from tamoxifen, idoxifene, droloxifen and toremifene.

3. Claims: 1-25 (partially)

A method of treating an autoimmune pathology comprising administering an estrogen receptor alpha (ERalpha) agonist

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US04/00037

to a mammal in an amount sufficient to decrease production of TH-1 and/or TH-2 cytokines, wherein the ERalpha agonist is lasofoxifene.

Method of selecting compounds for the treatment of multiple sclerosis, comprising selecting an ERalpha agonist which is lasofoxifene.

4. Claims: 1-25 (partially)

A method of treating an autoimmune pathology comprising administering an estrogen receptor alpha (ERalpha) agonist to a mammal in an amount sufficient to decrease production of TH-1 and/or TH-2 cytokines, wherein the ERalpha agonist is bazedoxifene.

Method of selecting compounds for the treatment of multiple sclerosis, comprising selecting an ERalpha agonist which is bazedoxifene.

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

The problem to be solved by the present invention is to provide medicaments for treating an autoimmune pathology (including multiple sclerosis) in a mammal.

The proposed solution is to use an agent having estrogen receptor alpha agonist activity in particular selective estrogen receptor modulator (SERM), in an amount sufficient to decrease production of TH-1 and/or TH-2 cytokines, such as:

1. the benzothioophene derivative raloxifene
2. the tri-aryl-alkyl-alkene derivatives tamoxifene, idoxifene, droloxifene, toremifene
3. the tetrahydronaphthalene derivative lasofoxifene
4. the indole derivative bazedoxifene

The property of exhibiting estrogen receptor alpha (ERalpha) activity, represents the technical feature which may, a priori, unify the different compounds 1 to 4 mentioned above.

90 42
57

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US04/00037

Compounds exhibiting ERalpha activity such as 17beta-estradiol, estriol or ERalpha agonists have been already used in the treatment of TH1-mediate autoimmune pathology, in particular multiple sclerosis (WO-A-01/85154: page 8, lines 6-15; page 12, lines 11-30; examples I and IV; WO-A-02/085374: page 8, paragraphs 34 and 35; example 1; claims). These effects on TH-1 autoimmune pathology (and more particularly on multiple sclerosis) are mediated, in part, by down-regulation of TH-1 cytokines secretion (TNF-alpha and IFN-gamma).

Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator (SERM), is known to inhibit secretion of IL-6 (a TH-2 secreting Interleukin) and has been used in the treatment of various autoimmune diseases (EP724879).

Furthermore, the idea to use raloxifene in the treatment of autoimmune disorders has been widely disclosed in the prior art (EP-A-664123; US-A-6075321; WO-A-9605823; EP664125; EP668075; EP966985; XP1190866).

The use of a compound for the manufacture of a medicament for the treatment of a specified disease can only be patented once and cannot be patented again under the guise of another or newly specified pharmacological mechanism. In fact, the discovery of such a new way of action is not an invention under Rule 38.1(I) PCT, as the technical effect obtained remains the same (treating the same disease). In the present case the discovery of an alternative mechanism of action (decreasing production of TH-1 and/or TH-2 cytokines) does not add a new or better technical effect to the known treatment. The technical effect being identical the use is not changed by the discovery of an alternative mechanism.

Consequently, the idea of using an ERalpha agonist, including a SERM, for treating autoimmune pathology is known in the state of the art, and cannot serve as a single general inventive concept linking the different groups of compounds 1 to 4 which have no special technical features in common (their structures are markedly different). Therefore, the use of the compounds 1 to 4 in the treatment of an autoimmune pathology represents each a distinct invention, characterised by its own special technical feature, i.e. the structural feature of the compounds.

In the present application no further technical feature(s) can be distinguished that can

91 23
~~91~~

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US04/00037

be regarded as a "special technical feature" involved in the technical relationship among the different inventions.

Consequently, the present application lacks unity of invention, and the different solutions not belonging to a common inventive concept are identified as the different subjects listed above. Each of the inventions listed is a distinct invention, characterised by its own special technical feature, defining the contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art, i.e. the specific features of the individual compounds.

As the applicant has not had a search report drawn up on the other inventions, the present opinion will be established on the basis of the invention in respect of which a search has been carried out, in other words the first invention.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A-0 664 123 (LILLY CO ELI) 26 July 1995 (1995-07-26)
- D2: EP-A-0 664 125 (LILLY CO ELI) 26 July 1995 (1995-07-26)
- D3: WO 96/05823 A (LILLY CO ELI) 29 February 1996 (1996-02-29)
- D4: EP-A-0 668 075 (LILLY CO ELI) 23 August 1995 (1995-08-23)
- D5: EP-A-0 724 879 (LILLY CO ELI) 7 August 1996 (1996-08-07)
- D6: US-A-5 075 321 (SCHREIBER ALAN D) 24 December 1991 (1991-12-24)
- D7: EP-A-0 966 965 (LILLY CO ELI) 29 December 1999 (1999-12-29)
- D8: APELGREN L D ET AL: 'The effect of a selective estrogen receptor modulator on the progression of spontaneous autoimmune disease in MRL lpr/lpr mice' CELLULAR IMMUNOLOGY 1996 UNITED STATES, vol. 173, no. 1, 1996, pages 55-63, XP001190866 ISSN: 0008-8749

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US04/00037

D9: WO 01/85154 A (UNIV OREGON HEALTH SCIENCES ;OFFNER HALINA
(US); US GOVERNMENT (US) 15 November 2001 (2001-11-15)
D10: WO 02/085374 A (UNIV CALIFORNIA ;VOSKUHL RHONDA R (US)) 31
October 2002 (2002-10-31)

The Applicant's attention is drawn to the fact that the present opinion expressed as to novelty, inventive step and industrial applicability refers only to matter for which an international search report has been drawn up (i.e. the use of raloxifene for treating an autoimmune pathology).

1. The subject-matter of claims 1-25 is directed to a method of treatment of the human/animal body.

For the assessment of the present claims 1-25 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but will allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

2. Documents D1 and D2 disclose the use of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator (SERM), for treating various autoimmune diseases (e.g. multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, Hashimoto's thyroiditis).

Document D3 discloses the use of raloxifene for treating multiple sclerosis. The treatment of multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, psoriasis with raloxifene is also disclosed in D4.

It is pointed out, that the mere explanation of an effect obtained when using a compound in a known process, even if the explanation relates to a pharmaceutical effect which was not known for that compound, cannot confer novelty to said process. In the present case, the newly discovered technical effect of decreasing production of TH-1 and/or TH-2 cytokines does not confer novelty on the claims directed to the use of a known SERM derivative (raloxifene) for a known purpose (treatment of autoimmune disorders, including multiple sclerosis). No novelty exists, if the claim is directed to the use of a known compound for a known purpose, even if a newly discovered technical

93 45
78

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US04/00037

effect (decreasing the production of TH-1 and/or TH-2 cytokines) underlying said known use is indicated in that claim.

Therefore, in view of D1, D2, D3, D4 the subject-matter of claims 1-25 cannot be regarded as being novel and does not meet the requirements of Article 33(2) PCT.

3. Moreover, document D5 discloses the use of raloxifene for inhibiting secretion of IL-6 (a TH-2 secreting Interleukin) and treating various autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, Hashimoto's autoimmune thyroiditis, autoimmune haemolytic anaemia). D6 describes the treatment of autoimmune disorders such as thrombocytopenia purpura, haemolytic anaemia, lupus erythematosus or rheumatoid arthritis with raloxifene. The treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) by raloxifene is also disclosed in D7 and D8.

Therefore, the lack of novelty of claims 1-22 in sense of Article 33(2) PCT is further emphasized by the disclosure of documents D5 to D8 (taking in account the remark made in point 2 above).

4. Although the present opinion will refer only to the compound raloxifene (i.e. only to matter for which an international search report has been drawn up), the attention of the Applicant is drawn to the fact that D9 and D10 disclose the use of compounds exhibiting ERalpha activity such as 17beta-estradiol, estriol or ERalpha agonists for treating TH1-mediated autoimmune pathology, in particular multiple sclerosis. These effects on TH-1 autoimmune pathology (and more particularly on multiple sclerosis) are mediated, in part, by down-regulation of TH-1 cytokines secretion (TNF-alpha and IFN-gamma). Consequently, D9 and D10 are also relevant for novelty for the subject-matter of claims 1-21, 23-25.

5. Should the Applicant have overcome the objections of lack of novelty raised above, an inventive step could not be acknowledged over D1 to D10 as the present subject-matter of claims 1-25, as far as novel, appears to be an obvious alternative over said documents (Article 33(3) PCT).

The effect of ERalpha agonists on the production of TH-1 and/or TH-2 cytokines as well as the use of the SERM raloxifene in the treatment of autoimmune disorders are well known in the state of the art.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION CONCERNIENTE A LA
TRANSMISION DE LA COPIA DEL
INFORME PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD (CAPITULO I DEL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE
PATENTES)
(Regla 44bis.1 del PCT)

A:

WEBSTER, Darryl L.
Wyeth
Patent Law Department
Five Giralda Faros
Madison, NJ 07940
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Fecha de envío (día/mes/año) 21 de Julio de 2005 (21.07.2005)		COMUNICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia del solicitante o el agente: AM101281			
Solicitud Internacional No: PCT/US2004/000037	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 05 de enero de 2004 (05.01.2004)	Fecha de prioridad (día/mes/año): 06 de enero de 2003 (06.01.2003)	
Solicitante WYETH y colaboradores			
La Oficina Internacional transmite con el presente una copia del Informe Internacional sobre patentabilidad (Capítulo I del Tratado de Cooperación de Patentes)			
La Oficina Internacional de la OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza Facsimile No. +41 22 740 14 35		Funcionario autorizado : Nora Lindner Teléfono No. : +41 22 388 89 70	

Formulario PCT/IB/226 (Enero 2004)

95 97

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo 1 del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Regla 44 bis)

Referencia del solicitante o el agente: AM101281	PARA ACCION POSTERIOR	Ver ítem 4 debajo
Solicitud Internacional No: PCT/US2004/000037	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año): 05 de enero de 2004 (05.01.2004)	Fecha de prioridad (día/mes/año): 08 de enero de 2003 (08.01.2003)
Clasificación Internacional de patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC: A61K 31/00, 31/4535, 31/138, 31/40, 31/55, A61P 37/00, 37/06		
Solicitante COLGATE-PALMOLIVE COMPANY		

1. Este informe preliminar internacional sobre patentabilidad (Capítulo I) lo emite la Oficina Internacional a nombre de la Autoridad de Búsqueda Internacional bajo la Regla 44 bis. 1(a).
2. Este INFORME consiste de un total de 13 hojas, incluyendo esta portada. En las hojas anexas, cualquier referencia a la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional debe en su lugar leerse como referencia al informe preliminar internacional sobre patentabilidad (Capítulo I).
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Base de este informe. ☒ Casilla No. II Prioridad. ☒ Casilla No. III Sin establecer opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. ☒ Casilla No. IV Falta de unidad de invención. ☒ Casilla No. V Declaración justificada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan tal declaración. ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional.
4. La Oficina Internacional comunicará este informe a las oficinas designadas de acuerdo con las Reglas 44 bis.3(c) y 93 bis.1 pero no, excepto donde el solicitante hace una solicitud expresa bajo el Artículo 23(2), antes del vencimiento de los 30 meses desde la fecha de prioridad (Regla 44 bis.2).

	Fecha de emisión de este Informe 8 de Julio de 2005 (8.07.2005)
La Oficina Internacional de la OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genva 20, Suiza Facsimile No. +41 22 740 14 35	Funcionario autorizado : Nora Lindner Teléfono No. : +41 22 388 89 70

Formulario PCT/IB/37 (Enero 2004)

De
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

96 98
PCT

A:

Ver formulario PCT/ISA/220

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA
INTERNACIONAL
(Regla 43bis.1 del PCT)

Fecha de envío
(día/mes/año) ver formulario PCT/ISA/210 (segunda
hoja)

Referencia del solicitante o el agente:
ver formulario PCT/ISA/220

PARA ACCIÓN POSTERIOR
ver párrafo 2 debajo

Solicitud internacional No.

Fecha presentación internacional (día/mes/año)

Fecha de prioridad (día/mes/año)

PCT/US2004/000037

05.01.2004

06.01.2003

Clasificación internacional de patentes (IPC) o tanto la clasificación internacional como la IPC

A61K 31/00, 31/4535, 31/138, 31/40, 31/55, A61P 37/00, 37/06

Solicitante

WYETH

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

- ☒ Casilla No. I Base de este informe.
☒ Casilla No. II Prioridad.
☒ Casilla No. III Sin establecer opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.
☒ Casilla No. IV Falta de unidad de invención.
☒ Casilla No. V Declaración justificada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan tal declaración.
☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados
☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional.

2. ACCION ADICIONAL

Si se hace una solicitud de un examen preliminar internacional, esta opinión usualmente se considerará una opinión escrita de la Autoridad del Examen Preliminar Internacional (IPEA). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a esta para que sea la IPEA y la IPEA seleccionada ha notificado a la Oficina Internacional bajo la Regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de la Autoridad de Búsqueda Internacional no se considerarán como tales.

Si esta opinión es, como se proporciona arriba, considerada una opinión escrita de la IPEA, el solicitante está invitado a presentar a la IPEA una respuesta escrita junto con, según sea apropiado, correcciones, antes del vencimiento de tres meses desde la fecha de envío del Formulario PCT/ISA/220 o antes del vencimiento de 22 meses desde la fecha de prioridad, cualquiera que venza primero.

Para opciones adicionales, ver Formulario PCT/ISA/220

3. Para detalles adicionales, ver notas al Formulario PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de ISA:

Oficina Europea de Patentes - P.P. 5818 Patentien 2
NL-2280 HV Rijswijk - Países Bajos
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Funcionario Autorizado:

Hoff, P
Teléfono No. +31 70 340 - 3520

Formulario PCT/ISA/237 (Hoja de portada) (Enero 2004)

97 99
97

Casilla No. I Base de esta opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión ha sido establecida en base a la solicitud internacional en el idioma en el que se presentó, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.
☐ Esta opinión se ha establecido en base a una traducción del idioma original al siguiente idioma , el cual es el idioma de la traducción presentada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos divulgada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido en base a:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de la secuencia
☐ tabla(s) relacionada(s) con el listado de la secuencia
 - b. formato del material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/entrega:
☐ contenido en la solicitud internacional como se presentó
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ presentado subsiguientemente a esta Autoridad para propósito de la búsqueda.
3. ☐ Además, en caso que se halla presentado o entregado más de una versión o copia de un listado de la secuencia y/o tabla relacionada con ello, se han presentado las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a las de la solicitud como se presentó o no van más allá de la solicitud como se presentó, según sea apropiado.
4. Comentarios adicionales:

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No.
PCT/US2004/000037

98
72
100

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ No se han presentado los siguientes documentos

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad ha sido reivindicada (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad ha sido reivindicada (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Consecuentemente no ha sido posible considerar la validez del reclamo de prioridad. Esta opinión sin embargo se ha establecido sobre la suposición que la fecha relevante es la fecha de prioridad reivindicada.

2. ☐ Esta opinión se ha establecido como si no se hubiera reivindicado prioridad debido al hecho que el reclamo de prioridad se halló inválido (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por lo tanto para propósito de esta opinión, la fecha internacional de presentación indicada arriba se considerará como la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, de ser necesarias

99
101
[Signature]

Casilla No. III Sin establecer opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La pregunta si la invención reivindicada parecer ser novedosa, involucra un nivel inventivo (no es obvia), o es industrialmente aplicable no se ha examinado respecto de:

- ☐ la totalidad de la solicitud internacional,
☒ las reivindicaciones Nos. 1 – 25 (parcialmente)

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1 – 25 respecto a la aplicabilidad industrial se relacionan con la siguiente materia que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja aparte

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares debajo*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se pudo formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. están tan inadecuadamente sustentadas por la descripción que no se pudo formar una opinión significativa.
- ☒ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para la totalidad de dicha solicitud o para dichas reivindicaciones 1 – 25 (parcialmente).
- ☐ el listado de la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas porque:
- la forma escrita ☐ no se ha proporcionado
☐ no cumple con el estándar
- la forma legible por computador ☐ no se ha proporcionado
☐ no cumple con el estándar
- ☐ las tablas relacionadas con la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos, aunque solos e encuentra en forma legible por computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados en el anexo C-bis. de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver hoja aparte para detalles adicionales.

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No.
PCT/US2004/000037

100-102
471

Casilla No. IV Falta de Unidad de Invención

1. ☒ En respuesta a una invitación (Formulario PCT/ISA/206) a pagar tarifas adicionales, el solicitante:
☐ ha pagado las tarifas adicionales.
☐ ha pagado las tarifas adicionales bajo protesta.
☒ no ha pagado las tarifas adicionales.
2. ☐ Esta Autoridad encontró que no se cumple con el requisito de unidad de invención y escoge no invitar al solicitante para que pague tarifas adicionales.
3. Esta autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con la Regla 13.1, 13.2 y 13.3:
☐ se cumple
☒ no se cumple por las siguientes razones:
ver hoja aparte
4. Consecuentemente, este informe se ha establecido respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:
☐ todas las partes
☒ las partes relacionadas con las reivindicaciones Nos. 1 – 25 (parcialmente)

Casilla No. V Declaración justificada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1 – 25
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1 – 25
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones ver hoja aparte
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones
ver hoja aparte

101 103
103

Con relación al ítem III

Sin establecer opinión respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial.

1. Las reivindicaciones 1 – 25 se relacionan con materia que esta Autoridad considera cubierta por las condiciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Consecuentemente, no se formulara ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

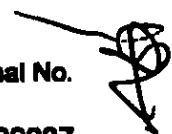
2. En respuesta a la objeción por falta de unidad de invención, el solicitante no ha pagado las tarifas de búsqueda adicionales. El informe de búsqueda internacional solamente se ha establecido para la primera invención.

3. La actuales reivindicaciones 1 – 21, 23 – 25 se relacionan con un compuesto definido en referencia a características o propiedades deseables, a saber "agente que tiene actividad agonista del receptor alfa del estrógeno" y "modulador selectivo del receptor de estrógeno".

Las reivindicaciones cubren todos los compuestos que tienen esta característica o propiedad, mientras que la solicitud proporciona sustento dentro del significado del Artículo 6 del PCT y divulgación dentro del significado del Artículo 5 del PCT solo para un número limitado de tales componentes. En el caso presente, las reivindicaciones carecen de sustento, y la solicitud carece de divulgación, para que realizar una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado sea imposible. Independiente del razonamiento anterior, las reivindicaciones también carecen de claridad (Artículo 6 del PCT). Se intenta definir el compuesto por referencia a su perfil farmacológico. Nuevamente, esta falta de claridad en el presente caso es tal que hace imposible lograr una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado. Consecuentemente, la búsqueda de la primera invención se ha llevado a cabo para aquellas partes de las reivindicaciones que parecen claras, sustentadas y divulgadas, a saber aquellas partes relacionadas con el raloxifen modulador selectivo del receptor de estrógeno.

No se llevará a cabo un Examen Preliminar Internacional respecto a la materia que no esta cubierta por el Informe de búsqueda (Regla 66.1(e) del PCT).

102/104



Con relación al ítem IV

Falta de unidad de invención

Esta autoridad considera que hay cuatro invenciones cubiertas por las reivindicaciones como se indica a continuación:

1: Reivindicaciones 1 – 25 (parcialmente)

Un método para tratar una patología autoinmune que comprende administrar un agonista del receptor alfa del estrógeno (ERalpha) a un mamífero en cantidad suficiente para disminuir la producción de citoquinas TH-1 y/o TH-2, en donde el agonista ERalpha es raloxifen.

Método para seleccionar los compuestos para el tratamiento de esclerosis múltiple, que comprende seleccionar un agonista ERalpha el cual es raloxifen.

2. Reivindicaciones: 1 – 25 (parcialmente)

Un método para tratar una patología autoinmune que comprende administrar un agonista del receptor alfa del estrógeno (ERalpha) a un mamífero en una cantidad suficiente para disminuir la producción de citoquinas TH-1 y/o TH-2, en donde el agonista ERalpha se selecciona de tamoxifen, idoxifen, droloxifen y toremifen.

Método para seleccionar los compuestos para el tratamiento de esclerosis múltiple, que comprende seleccionar un agonista ERalpha el cual se selecciona de tamoxifen, idoxifen, droloxifen y toremifen.

3. Reivindicaciones: 1 – 25 (parcialmente)

Un método para tratar una patología autoinmune que comprende administrar un agonista del receptor

103 105

alfa del estrógeno (ERalpha) a un mamífero en cantidad suficiente para disminuir la producción de citoquinas TH-1 y/o TH-2, en donde el agonista ERalpha es lasofoxifen. Método para seleccionar los compuestos para el tratamiento de esclerosis múltiple, que comprende seleccionar un agonista ERalpha el cual es lasofoxifen.

4. Relivindicaciones: 1 – 25 (parcialmente)

Un método para tratar una patología autoinmune que comprende administrar un agonista del receptor alfa del estrógeno (ERalpha) a un mamífero en cantidad suficiente para disminuir la producción de citoquinas TH-1 y/o TH-2, en donde el agonista ERalpha es bazedoxifen.

Método para seleccionar los compuestos para el tratamiento de esclerosis múltiple, que comprende seleccionar un agonista ERalpha el cual es bazedoxifen.

La razón por la cual las invenciones no están enlazadas tal que forman un concepto inventivo general, como lo requiere la Regla 13.1 del PCT, son las siguientes:

El problema a resolver por la presente invención es proporcionar medicamentos para tratar una patología autoinmune (incluyendo esclerosis múltiple) en un mamífero. La solución propuesta es usar un agente que tiene actividad agonista del receptor alfa del estrógeno en el modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), en una cantidad suficiente para disminuir la producción de citoquinas TH-1 y/o TH-2, tal como:

1. el raloxifen derivado del benzotiofeno
2. los derivados del tri-alkil-alkeno: tamoxifen, idoxifen, droloxifen, toremifen
3. el lasofoxifen derivado del tetrahidronaftaleno
4. el indol derivado del bazedoxifen

La propiedad de exhibir actividad de receptor alfa del estrógeno (ERalpha) representa una característica técnica que puede, a priori, unificar los diferentes compuestos 1 a 4 mencionados arriba.

104/156

Los compuestos que exhiben actividad ERalpha tales como 17 beta-estradiol, estriol o agonistas ERalpha ya han sido utilizados en el tratamiento de patologías autoinmunes mediadas por el TH-1, en particular la esclerosis múltiple (WO-A01/85154: página 6, líneas 6 – 15; página 12, líneas 11 – 30; ejemplos I y IV; WO-A-02/085374: página 8, párrafos 34 y 35; ejemplo 1; reivindicaciones). Estos efectos sobre la patología autoinmune del TH-1 (y más particularmente sobre la esclerosis múltiple) son intermediados, en parte, por el descenso regulado de la secreción de citoquinas TH-1 (TNF-alfa y TFN-gamma).

El Raloxifen, un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), es conocido por inhibir la secreción de IL-6 (una interleuquina que secreta TH-2) y se ha utilizado en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes (EP724879).

Además, la idea de usar raloxifen en el tratamiento de desordenes autoinmunes ha sido divulgada ampliamente en el arte previo (EP-A-864123; US-A-9605823; EP664125; EP966965; XP1190866).

El uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad específica solo puede patentarse una vez y no puede patentarse de nuevo pajo la aparición de un mecanismo farmacológico diferente o recientemente especificado. De hecho, el descubrimiento de tal nuevo modo de acción no es una invención bajo la regla 39.1(I) del PCT, ya que el efecto técnico obtenido sigue siendo el mismo (tratar la misma enfermedad). En el presente caso el descubrimiento de un mecanismo alternativo de acción (disminuir la producción citoquinas TH-1 y/o TH-2) no agrega un efecto técnico nuevo o mejor al tratamiento conocido. El efecto técnico es idéntico si el uso no es cambiado por el descubrimiento de un mecanismo alterno.

Consecuentemente, la idea de usar agonistas ERalpha, incluyendo un SERM, para tratar una patología autoinmune es conocida en el arte, y no puede servir como concepto inventivo único que enlaza los diferentes grupos de compuestos 1 a 4 los cuales no tienen características técnicas en común (sus estructuras son marcadamente diferentes). Por lo tanto, el uso de los compuestos 1 a 4 en el tratamiento de una patología autoinmune representan cada uno una invención distinta, caracterizada por su característica técnica especial, en otras palabras la característica estructural de los compuestos.

En la presente solicitud no puede(n) identificarse una(s) característica(s) técnica(s)

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA
INTERNACIONAL (HOJA APARTE)**

Solicitud internacional No.

PCT/US2004/000037

adicional(es) que pueda(n) considerarse como una "característica técnica especial" involucrada en la relación técnica entre las diferentes invenciones.

Consecuentemente, la presente solicitud carece de unidad de invención, y las diferentes soluciones que no pertenecen a un concepto inventivo común se identifican como las diferentes materias enumeradas arriba. Cada una de las invención enumeradas es una invención distinta, caracterizada por su propia característica especial, definiendo la contribución que cada una de las invenciones reivindicadas, consideradas como un todo, hace sobre el arte previo, en otras palabras las características especiales de los compuestos individuales.

Ya que el solicitante no hizo que el informe de búsqueda se dirigiera a las otras invenciones, la presente opinión se establecerá en base a la invención respecto de la cual se llevó a cabo la búsqueda, en otras palabras la primera invención.

Con relación al ítem V

Declaración sustentada respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración.

Se hace referencia a los siguientes documentos

- D1: EP-A-0 664 123 (LILLY CO ELI) 26 de julio de 1995 (1995-07-26)
- D2: EP-A-0 664 125 (LILLY CO ELI) 26 de julio de 1995 (1995-07-26)
- D3: WO 96/05823 A (LILLY CO ELI) 29 de febrero de 1996 (1996-02-29)
- D4: EP-A-0 668 075 (LILLY CO ELI) 23 de agosto de 1995 (1995-08-23)
- D5: EP-A-0 724 879 (LILLY CO ELI) 7 de agosto de 1996 (1996-08-07)
- D6: US-A-5 075 321 (SCHREIBER ALAN D) 24 de diciembre de 1991 (1991-12-24)
- D7: EP-A-0 966 965 (LILLY CO ELI) 29 de diciembre de 1999 (1999-12-24)
- D8: APELGREN L D Y COLABORADORES: "The effect of selective estrogen receptor modulator on the progresión of spontaneous autoimmune disease in MRL lpr/lpr mice" CELLULAR IMMUNOLOGY 1996 UNITED STATES, vol. 173, no. 1, 1996, páginas 55 – 63, XP001190866 ISSN: 0008-8749

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA
INTERNACIONAL (HOJA APARTE)**

Solicitud Internacional No. 

PCT/US2004/000037

D9: WO 01/85154 A (UNIV OREGON HEALTH SCIENCES; OFFNER HALINA (US); US GOVERNMENT (US)) 15 de noviembre de 201 (2001-11-15)

D10: WO 02/085374 A (UNIV CALIFORNIA; VOSHKUHL RHONDA R (US)) 31 de octubre de 2002 (2002-10-31).

Se llama la atención del solicitante al hecho que la presente opinión expresada en cuanto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial se refiere solamente a la materia para la que se hizo un informe de búsqueda internacional (en otras palabras el uso de raloxifen para tratar una patología autoinmune).

1. La materia de las reivindicaciones 1 – 25 se dirige a un método para el tratamiento del cuerpo humano/animal.

Para la evaluación de las reivindicaciones 1 – 25 presentes sobre la pregunta si son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en el PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia de las reivindicaciones de uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero permitirá, sin embargo, reivindicar un compuesto conocido para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

2. Los documentos D1 y D2 divulgan el uso de raloxifen, un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), para tratar varias enfermedades autoinmunes (por ejemplo esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, tiroiditis de Hashimoto).

El documento D3 divulga el uso de raloxifen para tratar esclerosis múltiple. El tratamiento de la esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, soriasis con raloxifen también se divulga en D4.

Se señala que la mera explicación de un efecto obtenido al usar un compuesto en un proceso conocido, aun si la explicación se relaciona con un efecto farmacéutico que no se conoce para ese compuesto, no puede conferir novedad a dicho proceso. En el caso presente, el efecto técnico recientemente descubierto de disminuir la producción de citoquinas TH-1 y TH-2 no confiere novedad sobre las reivindicaciones dirigidas al uso de un derivado SERM (raloxifen) para un propósito conocido (tratamiento de desordenes autoinmunes, incluyendo esclerosis múltiple). No existe novedad si la

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA
INTERNACIONAL (HOJA APARTE)**

Solicitud Internacional No. 

PCT/US2004/000037

reivindicación se dirige al uso de un compuesto conocido para un propósito conocido, aun si el efecto técnico recién descubierto (disminuir la producción de citoquinas TH-1 y/o TH-2) que subyace a dicho uso conocido es indicado en esa reivindicación.

Por lo tanto, en vista de D1, D2, D3, D4 la materia de las reivindicaciones 1 – 25 no puede ser considerada novedosa y por lo tanto no cumple los requerimientos del Artículo 33(2) del PCT.

3. Además, el documento D5 divulga el uso de raloxifen para inhibir la secreción de IL-6 (una interleuquina que secreta TH-2) y tratar varias enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea, tiroiditis autoinmune de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune). D6 describe el tratamiento de desordenes autoinmunes tales como trombocitopenia púrpura, anemia hemolítica, lupus eritematoso o artritis reumatoidea con raloxifen. El tratamiento de lupus eritematoso sistémico (SLE) con raloxifen también se divulga en D7 y D8.

Por lo tanto la divulgación de los documentos D5 a D8 enfatiza aun más la carencia de novedad de las reivindicaciones 1 – 22 en el sentido del Artículo 33(2) (tomando en cuenta lo que se dijo en el punto 2 arriba).

4. Aunque la presente opinión se referirá solamente al compuesto raloxifen (en otras palabras solo a la materia para la cual se ha escrito un informe de búsqueda internacional), se llama la atención del solicitante a l hecho que D9 y D10 divulgan el uso de compuestos que exhiben actividad ERalpha tal como 17beta-estradiol, estriol o agonistas ERalpha para tratar patologia autoinmune intermediada por TH-1, en particular la esclerosis múltiples. Estos efectos sobre la patología autoinmune del TH-1 (y más particularmente sobre la esclerosis múltiple) son mediados, en parte, por la reducción regulada de secreción de citoquinas TH-1 (TNF-alfa y IFN-gamma). Consecuentemente, D9 y D10 también son relevantes para la novedad de la materia de las reivindicaciones 1 – 21, 23 – 25.

5. Si el solicitante hubiera superado las objeciones de falta de novedad elevadas arriba, no se habría podido reconocer un nivel inventivo sobre D1 a D10 ya que la materia actual de las reivindicaciones 1 – 25, aun cuando novedosas, parece ser una alternativa obvia sobre dichos documentos (Artículo 33(3) del PCT).

El efecto de los agonistas ERalpha sobre la producción de citoquinas TH-1 y/o TH-2 así como el uso de raloxifen SERM en el tratamiento de desordenes autoinmunes son bien conocidos en el estado del arte.

Formulario PCT/Hoja aparte/237 (Hoja 7) (EPO-Enero 2004)

AS: 97.4

97402

108
H
22

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

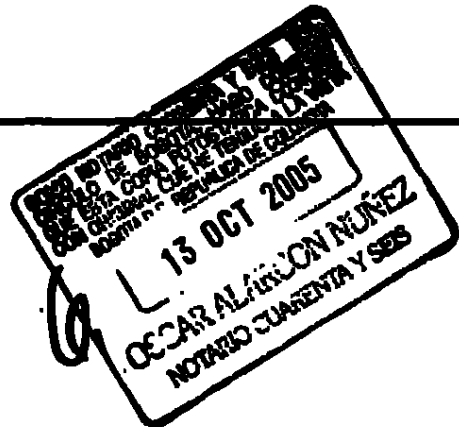
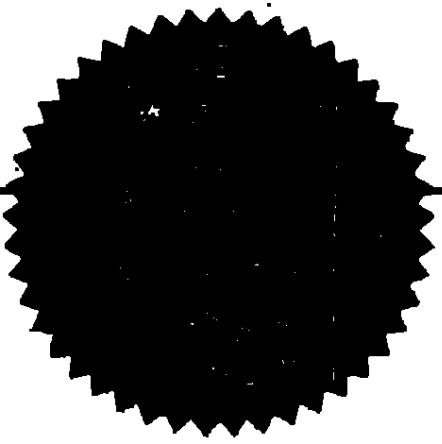
1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by KATHLEEN M PAPPAS
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp KATHLEEN M PAPPAS, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 29th day of August, 2005
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200531551
9. Seal/Stamp
10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



109117
2

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

Notary Public

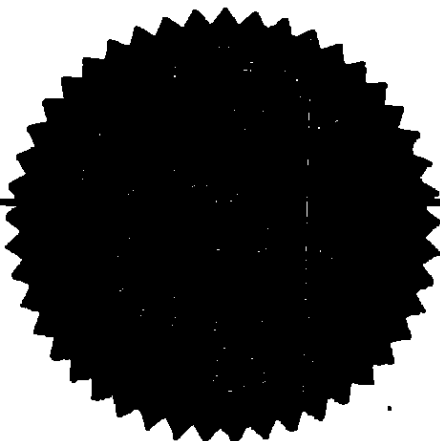
1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by NEIL D OETTEL
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp NEIL D OETTEL, NOTARY PUBLIC, CHESTER COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 29th day of August, 2005
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200531552
9. Seal/Stamp
10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



110-42
7/

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

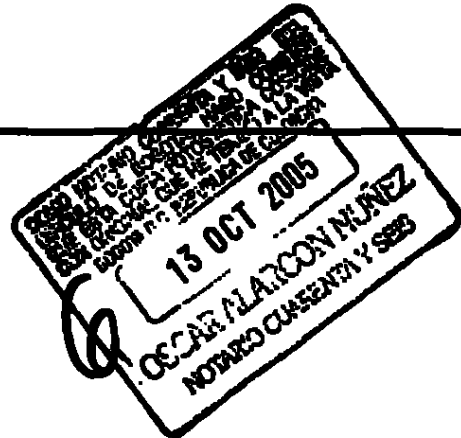
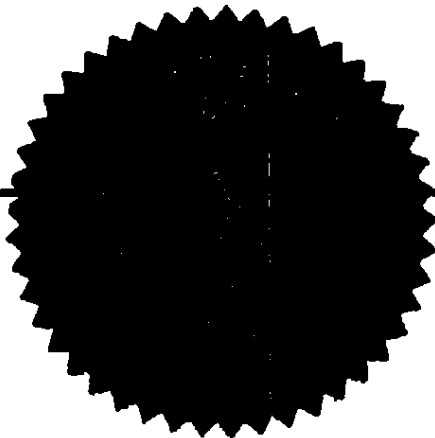
1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by **JORDAN S MALTZ**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **JORDAN S MALTZ, NOTARY PUBLIC, BUCKS COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 29th day of August, 2005
7. by **Pedro A. Cortés**, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200531553
9. Seal/Stamp
10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



Am101281 Colombia
111
H

**DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION**

ASSIGNMENT

The Undersigned Merle M. Eliso; Robert
Michell; Douglas C. Hamish and Steven J.
Adelman.

acting as inventors

of the Colombian Patent Appln. No. 05070253
Entitled: Use of Estrogen Receptor Alpha
Modulators for the Treatment of Multiple
Sclerosis.

with domicile in 311 Spencer Road, Devon, PA
19333 (US); 26 Lenape Lane, Doylestown, PA
18901 (US); 2715 Kutztown Road, Pennsburg,
PA 18073 (US); 342 Windy Run Drive,
Doylestown, PA 18901 (US).

hereby declares that it assigns all rights of
ownership as well as all rights and privileges
relating thereto without exception over the
following patent application in Colombia:

the Colombian Patent Appln. No. 05070253
Entitled: Use of Estrogen Receptor Alpha
Modulators for the Treatment of Multiple
Sclerosis.

to WYETH

domiciled in Five Giralda Farms, Madison, NJ
07940, United States of America.

The assignor and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of the
assignment.

Given and signed on the 12th day of July
of 2005

Douglas C. Hamish
Douglas C. Hamish
Robert C. Michell
Robert C. Michell
Signature of Assignor

M. Andrea Ryan, Assistant Secretary
Signature of Assignee

**DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE**

CESION

El Suscrito Merle M. Eliso; Robert Michell;
Douglas C. Hamish and Steven J. Adelman.

en calidad de Inventores.

de la Sol. de Patente Colombiana No. 05070253
Titulada:

con domicilio en 311 Spencer Road, Devon, PA
19333 (US); 26 Lenape Lane, Doylestown, PA
18901 (US); 2715 Kutztown Road, Pennsburg,
PA 18073 (US); 342 Windy Run Drive,
Doylestown, PA 18901 (US).

declara por el presente documento que cede
todos los derechos de propiedad que le
correspondan, así como las prerrogativas, sin
excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de
patente en Colombia:

Sol. de Patente Colombiana No. 05070253
Titulada:

a WYETH

domiciliada en Five Giralda Farms, Madison, NJ
07940, Estados Unidos de América.

El cedente y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación de la
cesión.

Dado y firmado a los _____ días del mes de
de 200_

Firma del Cedente
Firma del Cesionario
13 OCT 2005
OSCAR ALAI CONNUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

112 ~~114~~

On this 12th day of July, 2005 of personally appeared before me Kathleen M. Papas 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 (she) is the Inventors they are

Hoy de personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

of the Columbian Patent Appin, No. Entitled Use of Estrogen Receptor Alpha Modulators for the treatment of Multiple Sclerosis.

de

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Assignment document: 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 purpose of company.

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este documento de Cesión; que el sello estampado por él al pie de tal cesión, en nombre y 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 objeto social de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

State of Pennsylvania Montgomery Cty. under date of July 12, 2005

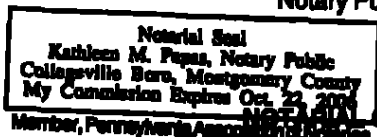
Estado de con fecha

and that ~~he (she)~~ they who grants the present Assignment document is its Representative.

y que quien confiere el presente documento de cesión es su representante.

Kathleen M. Papas
Notary Public (Seal)

Notario Público (sello)



CERTIFICATE
NATURAL PERSON

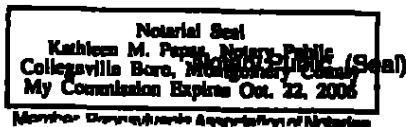
CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

On this 12th day of July of 2005 personally appeared before me ~~Kathleen M. Papas~~ Notary Public Robert Michell; Douglas C. Hamish and ~~Stacy A. Adelman~~

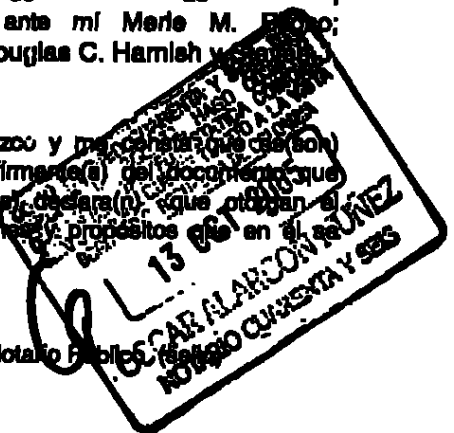
Hoy de de comparció(aron) ante mí Marie M. F. No; Robert Michell; Douglas C. Hamish y Stacy A. Adelman.

who la(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

a quien (se) conozco y me consta que (se) son la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos en el se expresan.

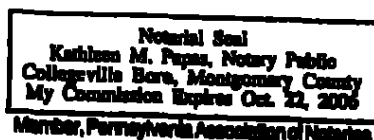


Notario Público (sello)



LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.



DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned^m Merle M. Eliso; Robert
Michell; Douglas C. Hamish and Steven J.
Adelman.

acting as Inventors

of the Colombian Patent Appn. No. 05 070 253
Entitled: Use of Estrogen Receptor Alpha
Modulators for the Treatment of Multiple
Sclerosis.

with domicile in 311 Spencer Road, Devon, PA
18333 (US); 28 Lanape Lane, Doylestown, PA
18901 (US); 2715 Kutztown Road, Pennsburg,
PA 18073 (US); 342 Windy Run Drive,
Doylestown, PA 18901 (US).

hereby declares that it assigns all rights of
ownership as well as all rights and privileges
relating thereto without exception over the
following patent application in Colombia:

the Colombian Patent Appn. No. 05 070 253
Entitled: Use of Estrogen Receptor Alpha
Modulators for the Treatment of Multiple
Sclerosis.

to WYETH

domiciled in Five Giralda Farms, Madison, NJ
07940, United States of America.

The assignor and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of the
assignment.

Given and signed on the 28 day of
July of 2005

Signature of Assignor

m. merle eliso

Signature of Assignee

US1DOCS 5177493v1

DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE

CESION

El Suscrito^m Merle M. Eliso; Robert Michell;
Douglas C. Hamish and Steven J. Adelman.

en calidad de Inventores.

de la Sol. de Patente Colombiana No. 05 070 253
Titulada:

con domicilio en 311 Spencer Road, Devon, PA
18333 (US); 28 Lanape Lane, Doylestown, PA
18901 (US); 2715 Kutztown Road, Pennsburg,
PA 18073 (US); 342 Windy Run Drive,
Doylestown, PA 18901 (US).

declara por el presente documento que cede
todos los derechos de propiedad que le
correspondan, así como las prerrogativas, sin
excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de
patente en Colombia:

Sol. de Patente Colombiana No. 05 070253
Titulada:

a WYETH

domiciliada en Five Giralda Farms, Madison, NJ
07940, Estados Unidos de América.

El cedente y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación de la
cesión.

Dado y firmado a los
de 200_



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

114 ~~116~~

Firma del Cesionario

On this 28th day of July 2005
personally appeared before me

M. Merle Elloso

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 (she) is
the

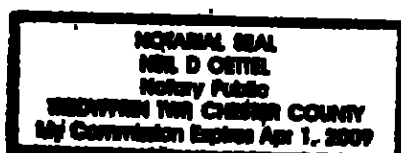
Co-Inventor of the Columbian
of Patent Appln. No.

Which is legally constituted for a term not yet
expired, that deponent is authorized by said
Company to confer this Assignment document; 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 purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has
seen the documents that prove the existence of the
company.

State of Pennsylvania; County of Chester
under date of July 28, 2005

and that he (she) who grants the present
Assignment document is its Representative.

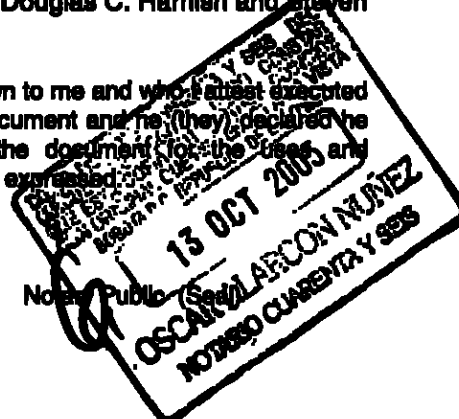
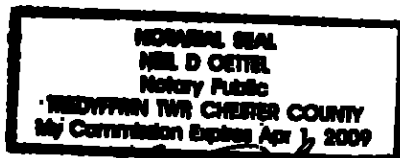


Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this 28 day of July of 2005
personally appeared before me Merle M. Elloso;
Robert Michell; Douglas C. Hamish and Steven
J. Adelman.

who is(are) known to me and who have executed
the foregoing document and he (they) declared he
(they) grant(s) the document for the uses and
purposes therein expressed.



LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA

115 ~~115~~
10

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó
el anterior documento, debidamente juramentado
declaró y dijo que él (ella) es

de

Sociedad legalmente constituida para un período
de duración que aún no ha terminado; que el
declarante está autorizado por dicha compañía
para conferir este documento de Cesión; que el
sello estampado por él al pie de tal cesión, en
nombre y 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 objeto social de la
sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista
las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente documento de
cesión es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de
compareció(eron) ante mí Marie M. Eliso;
Robert Michell; Douglas C. Harnish y Steven
J. Adelman.

a quien (es) conozco y me consta que es(son)
la(s) persona(s) firmante(s) del documento que
precede y quien(es) declara(n) que otorgan el
mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

Notario Público (sello)



ASSIGNMENT

The Undersigned Marie M. Eliso; Robert Michell; Douglas C. Hamish and Steven J. Adelman.

acting as inventors

of the Colombian Patent Appin. No. 05 070 253
Entitled: Use of Estrogen Receptor Alpha
Modulators for the Treatment of Multiple
Sclerosis.

with domicile in 311 Spencer Road, Devon, PA
19333 (US); 26 Lenape Lane, Doylestown, PA
18901 (US); 2715 Kutztown Road, Pennsburg,
PA 18073 (US); 342 Windy Run Drive,
Doylestown, PA 18901 (US).

hereby declares that it assigns all rights of
ownership as well as all rights and privileges
relating thereto without exception over the
following patent application in Colombia:

the Colombian Patent Appin. No. 05 070 253
Entitled: Use of Estrogen Receptor Alpha
Modulators for the Treatment of Multiple
Sclerosis.

to WYETH

domiciled in Five Giralda Farms, Madison, NJ
07940, United States of America.

The assignor and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of the
assignment.

Given and signed on the 30th day of Aug
of 2005


Steven J. Adelman
Signature of Assignor

Signature of Assignee

US10XCS 5177495v1

**DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE**

CESION

El Suscrito Marie M. Eliso; Robert Michell;
Douglas C. Hamish and Steven J. Adelman.

en calidad de Inventores.

de la Sol. de Patente Colombiana No. 05 070 253
Titulada:

con domicilio en 311 Spencer Road, Devon, PA
19333 (US); 26 Lenape Lane, Doylestown, PA
18901 (US); 2715 Kutztown Road, Pennsburg,
PA 18073 (US); 342 Windy Run Drive,
Doylestown, PA 18901 (US).

declara por el presente documento que cede
todos los derechos de propiedad que le
correspondan, así como las prerrogativas, sin
excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de
patente en Colombia:

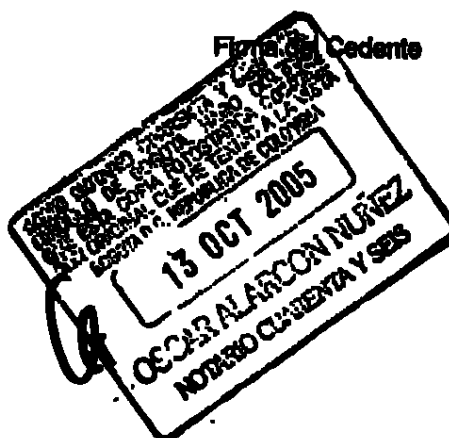
Sol. de Patente Colombiana No. 05 070 253
Titulada:

a WYETH

domiciliada en Five Giralda Farms, Madison, NJ
07940, Estados Unidos de América.

El cedente y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación de la
cesión.

Dado y firmado a los _____ días del mes de
de 200_



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

117 #1

Firma del Cesionario

On this 22nd day of August of 2005
personally appeared before me
Steven S. Adelman
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 (she) is
the

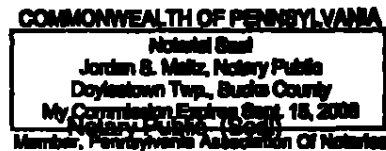
of

Which is legally constituted for a term not yet
expired, that deponent is authorized by said
Company to confer this Assignment document; 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 purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has
seen the documents that prove the existence of the
company.

State of
under date of

and that he (she) who grants the present
Assignment document is its Representative.

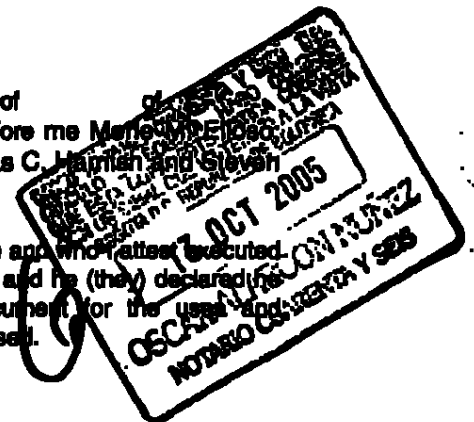


NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of
personally appeared before me
Robert Michell; Douglas C. Hapten and Steven
J. Adelman.

who is(are) known to me and who attested executed
the foregoing document and he (they) declared he
(they) grant(s) the document for the use and
purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)



LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

118 ~~128~~

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

11

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó
el anterior documento, debidamente juramentado
declaró y dijo que él (ella) es

de

Sociedad legalmente constituida para un período
de duración que aún no ha terminado; que el
declarante está autorizado por dicha compañía
para conferir este documento de Cesión; que el
sello estampado por él al pie de tal cesión, en
nombre y 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 objeto social de la
sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista
las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente documento de
cesión es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de
compareció(eron) ante mí Merle M. Eliso;
Robert Michell; Douglas C. Hamish y Steven
J. Adelman.

a quien (ee) conozco y me consta que es(son)
la(s) persona(s) firmante(s) del documento que
precede y quien(ee) declara(n) que otorgan el
mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

Notario Público (sello)



TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a WYETH firmado por los cedentes y el cesionario:

25

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1981)

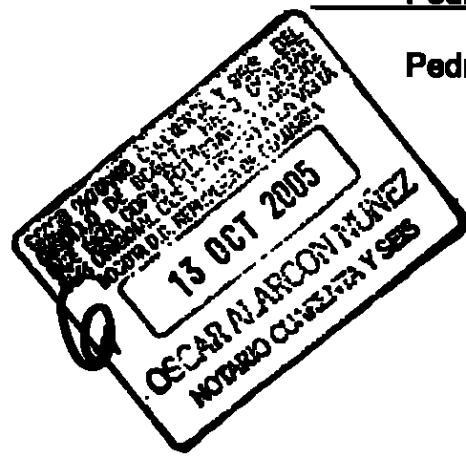
- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por **KATHLEEN M. PAPPAS**
- 3. actuando en capacidad de **NOTARIO PUBLICO**
- 4. lleva el sello/timbre de **KATHLEEN M. PAPPAS, NOTARIO PUBLICO, CONDADO DE MONTGOMERY, MANCOMUNIDAD DE PENNSYLVANIA**

CERTIFICADO

- 5. en Harrisburg, Pennsylvania
- 6. el 29º día de Agosto de 2005
- 7. por Pedro A. Cortés, Secretario de la Mancomunidad de Pennsylvania
- 8. No.: 200531551
- 9. Sello/timbre:
- 10. Firma

Pedro A. Cortés (Firma)

Pedro A. Cortés



120 ~~120~~

Handwritten mark

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1981)

1. **País: Estados Unidos de América**
2. **Este documento público ha sido firmado por NEIL O. OETTEL**
3. **actuando en capacidad de NOTARIO PUBLICO**
4. **lleva el sello/timbre de NEIL O. OETTEL, NOTARIO PUBLICO, CONDADO DE CHESTER, MANCOMUNIDAD DE PENNSYLVANIA**

CERTIFICADO

5. **en Harrisburg, Pennsylvania**
6. **el 29° día de Agosto de 2005**
7. **por Pedro A. Cortés, Secretario de la Mancomunidad de Pennsylvania**
8. **No.: 200531552**
9. **Sello/timbre:**
10. **Firma**

Pedro A. Cortés (Firma)

Pedro A. Cortés



121 123
F

APOSTILLA

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

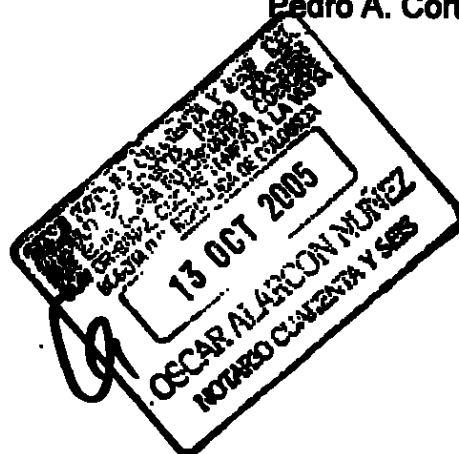
1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por **JORDAN S. MALTZ**
3. actuando en capacidad de **NOTARIO PUBLICO**
4. lleva el sello/timbre de **JORDAN S. MALTZ, NOTARIO PUBLICO, CONDADO DE BUCKS, MANCOMUNIDAD DE PENNSYLVANIA**

CERTIFICADO

5. en Harrisburg, Pennsylvania
6. el 29° día de Agosto de 2005
7. por Pedro A. Cortés, Secretario de la Mancomunidad de Pennsylvania
8. No.: 200531553
9. Sello/timbre:
10. Firma

Pedro A. Cortés (Firma)

Pedro A. Cortés



The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

122 ~~124~~
55

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country:** United States of America
This public document
2. **has been signed by:** Jill A. Edwards
3. **acting in the capacity of:** Notary Public
4. **bears the seal/stamp of:** the State of Massachusetts
whose commission expires on: February 6, 2009

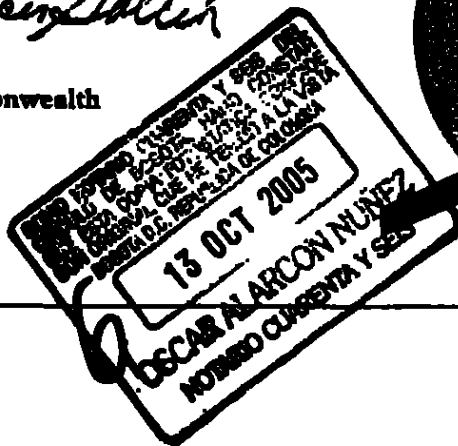
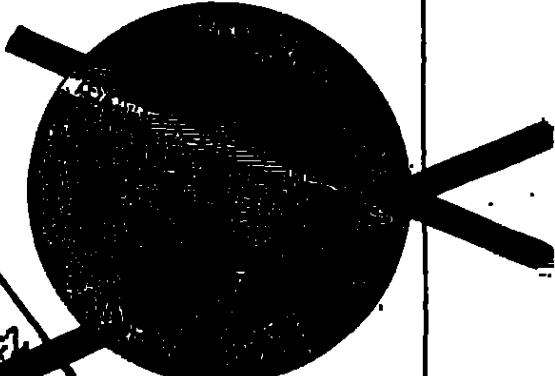
Certified

5. **at:** Boston, Massachusetts 6. **the:** 25 August, 2005
7. **by:** the Secretary of the Commonwealth
8. **No.:** 1090827
9. **Seal/stamp:** *Great Seal of the Commonwealth*

10. **Signature:**

William Francis Galvin

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



Brigard & Castro
BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros) WYETH

domiciliado(s) en Five Giralda Farms, Madison, NJ 07840, Estados Unidos de América.

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) WYETH

domiciled in Five Giralda Farms, Madison, NJ 07840, United States of America.

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

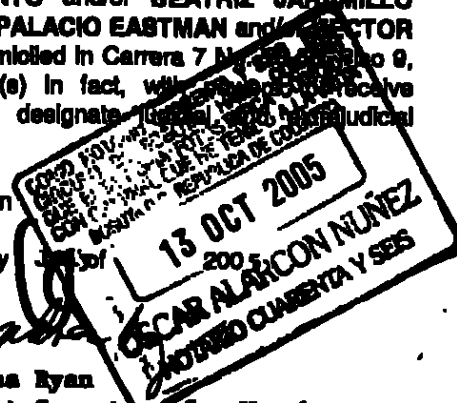
This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 13th day of October 2005

Signature

Name H. Andres Ryan
Title Assistant Secretary for Wyeth



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de WYETH

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; 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 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 objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 13th day of July of 2005 personally appeared before me

M. Andrea Ryan...

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 (she) is the

of WYETH

Which is legally constituted for a term not yet expired, that 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 purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of
under date of

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Public Notary (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

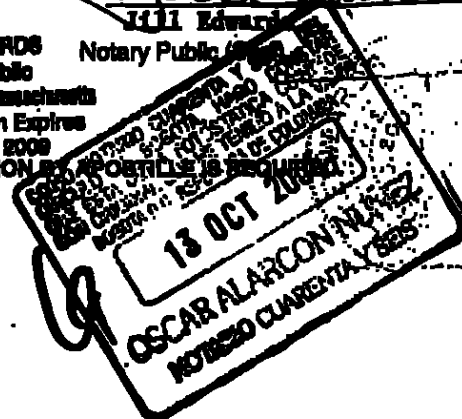
On this 13th day of July of 2005 personally appeared before me

M. Andrea Ryan

who is(are) known to me and who I attest executed foregoing document and he (they) declared he (it) grant(s) the document for the uses and purposes expressed.

JILL EDWARDS
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires
February 8, 2009

Notary Public (Seal)



125 128
\$

**TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por WYETH
domiciliada en Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de
América.**

La Mancomunidad de Massachusetts

William Francis Galvin

Secretario de la Mancomunidad

APOSTILLA

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

1. **País:** Estados Unidos de América
Este documento público
2. **ha sido firmado por:** **Jill A. Edwards**
3. **actuando en capacidad de** **Notario Público**
4. **lleva el sello/timbre de.** **Estado de Massachusetts**
cuya comisión expira el: **Febrero 6 de 2009**

Certificado

5. **en:** **Boston, Massachusetts**
6. **el:** **25 de agosto de 2005**
7. **por:** **el Secretario de la Mancomunidad**
8. **No.:** **1090827**
9. **Sello/timbre** **Gran sello de la Mancomunidad**
10. **Firma.**

(Firma)

William Francis Galvin

Secretario de la Mancomunidad

