



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-17792.

54. TÍTULO "FORMULACIONES LIOFILIZADAS DE CCI-779"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/436, 47/14, 47/15, 47/16, 47/20, A61P 35

71. SOLICITANTE WYETH

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

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

22. BOGOTÁ, D.C. 2 FEB. 2006

PETITORIO



REGISTRARÍA Y DISEÑO
 Radicación: 66617792 66666666 Folios: 66
 Fecha (9900): 2005-02-22 17:25:07
 Trámite: 1 011 PCT-PATENT 376 FASE NAC 411 PRESENTA
 Dependencia: 2009 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 25/02/2006

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,
 Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 30.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: RUBINO, Joseph, T.

Dirección: 4 Sunrise Way, Towaco, NJ 07082.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/023773

Fecha: 15/07/04

Publicación Internacional No. WO 2005/011688 A1

Fecha: 10/02/05

⑥

Título (54) "FORMULACIONES LIOFILIZADAS DE CCI-779"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/438, A61P 35/00, A61K 9/19, 47/10,
 47/16, 47/18.

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

25/07/2003

(31) Número de Solicitud

60/490,293

⑨

Comprobante de Pago No. 06-3.975

Fecha: 18-01-06

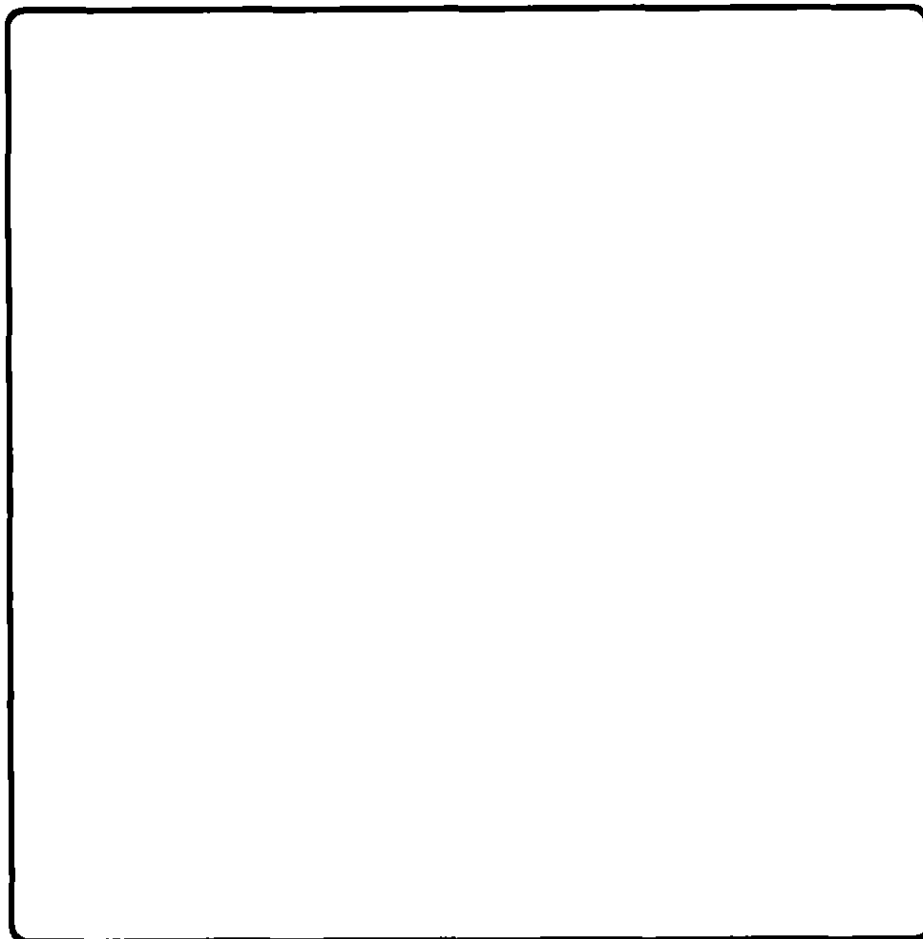
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión Escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.719

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 3,975
FECHA : ENERO 19 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 06-017/92 00000000 Folios: 66
Fecha (CND): 2006-02-22 17:25:07
Tramite : 011 PCI-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENYAC
Dependencia: 2460 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309441	19/01/2006	7,892,200.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

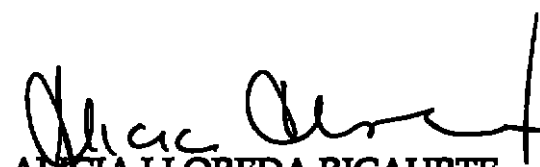
RESPONSABLE : _____

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

14

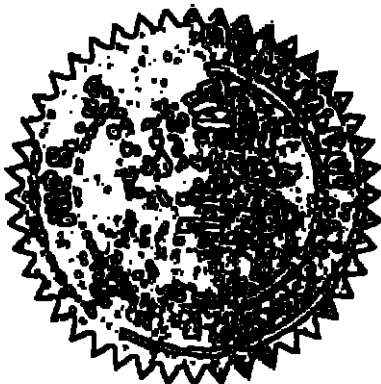
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

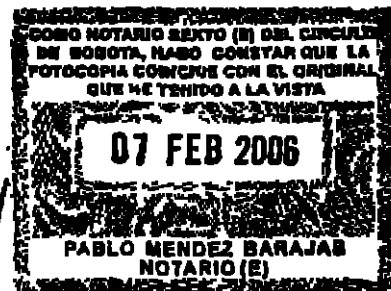
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

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



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 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que 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 hicieren en nuestro beneficio.

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

Dado y firmado

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

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

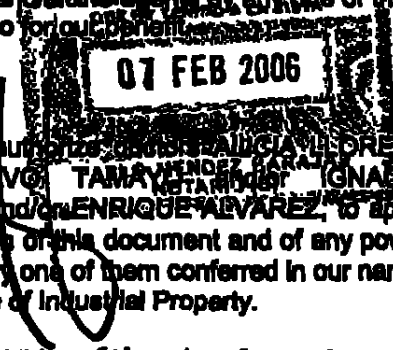
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 8th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial 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 and forever that the said representatives and agents or any one of them appointed may do for our benefit, in our name,

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

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


William H. Calnan
Assistant Secretary



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

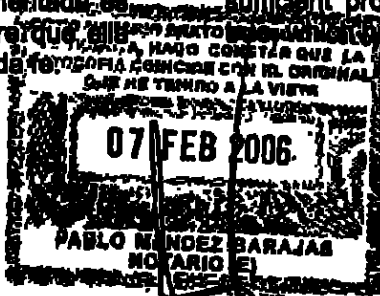
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

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

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

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

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Calnan
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing Instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America; that the deponent is authorized by
said Company to confer this power of attorney; that
the seal affixed hereunto by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the
corporate seal thereof; and that the purpose for which
this Instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

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

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 8, 2005

6

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

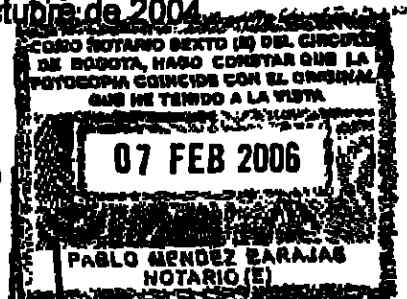
APOSTILLA

(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

6

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 NOV 10 12:40

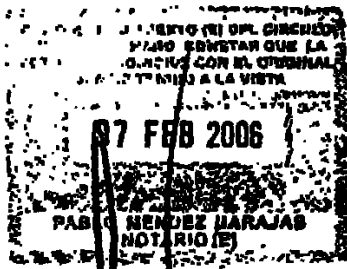
1403
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

283161

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

folio 7 PUBLICACION
folios 8 y 9 TRIJETERO 2006.06.28



TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AM-101406 PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/023773	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15/07/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 25/07/2003
Solicitante WYETH		

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

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

1. Bases del reporte

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

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

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

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

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

6. Respecto a los dibujos,

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

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US2004/023773**Casilla No. IV Texto del Resumen (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)**

Se describen formulaciones y soluciones de CCI-779 liofilizadas útiles para la preparación de formulaciones secadas por congelación de CCI-779 compuestas de CCI-779 y un solvente seleccionado de dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etanol, isopropanol o t-butil alcohol. También se proveen los métodos para preparar las formulaciones de CCI-779 liofilizadas, los métodos para reconstituirlas y sus usos.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/023773

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K 31/436 A61P 35/00 A61K 9/19 A61K 47/10 A61K 47/16
A61K 47/20

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 A61K A61P

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

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

EPO-Interno, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, SCISEARCH

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 02/40000 A (WYETH CORP) 23 de Mayo de 2002 (2002-05-23) página 3, línea 25 – línea 28 página 8, línea 20 – línea 28 -----	1, 3, 5, 15-17, 19
X	WO 02 26746 A (AMERICAN HOME PROD) 4 de Abril 2002 (2002-04-04) ejemplo 2 -----	1, 3
P,X	WO 2004/011000 A (GANDHI POOJA; RUBINO JOSEPH T (US); WYETH CORP (US); HARRISON MAUREEN) 5 de Febrero de 2004 (2004-02-05) citado en la solicitud el documento completo ----- --/--	1-3, 5, 7-12, 15-19

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

27 de Octubre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

05/11/2004

Nombre y dirección de correo de ISA

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

Funcionario autorizado

Hornich, E

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/023773

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	WO 2004/026280 A (ASHRAF MUHAMMAD; BENJAMIN ERIC J (US); WYETH CORP (US)) 1 de Abril de 2004 (2004-04-01) el documento completo	1-3, 5, 7-12, 15-19
E	WO 2004/078133 A (SHERMAN MATTHEW L; BERGER MARK (US); FRIEDMAN ROBERT (US); WYETH CORP) 16 de Septiembre de 2004 (2004-09-16) página 8 – página 12	1-3, 5, 7-12, 15-19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/023773

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0240000	A	23-05-2002	AU	2731302	A	27-05-2002
				BR	0115323	A	17-02-2004
				CA	2429020	A1	23-05-2002
				EP	1335725	A2	20-08-2003
				HU	0400521	A2	28-06-2004
				JP	2004517065	T	10-06-2004
				NO	20032181	A	14-05-2003
				WO	0240000	A2	23-05-2002
				US	2002091137	A1	11-07-2002
				US	2003153593	A1	14-08-2003
WO	0226746	A	04-04-2002	AU	9273901	A	08-04-2002
				WO	0226746	A2	04-04-2002
				US	2002061903	A1	23-05-2002
WO	2004011000	A	05-02-2004	WO	2004011000	A1	05-02-2004
				US	2004167152	A1	26-08-2004
WO	2004026280	A	01-04-2004	WO	2004026280	A2	01-04-2004
				US	2004077677	A1	22-04-2004
WO	2004078133	A	16-09-2004	US	2004176339	A1	09-09-2004
				WO	2004078133	A2	16-09-2004

544-

NOV - 8 2004

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

HOWSON AND HOWSON
Spring House Corp. Center, Ste 200
Attn. Kodroff, Cathy A.
321 Norristown Road, P.O. Box 457
Spring House PA 19477
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

ENTILED
DUE 5/25/05
17/3/05 (PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

05/11/2004

Applicant's or agent's file reference

AN-101406PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2004/023773

International filing date
(day/month/year)

15/07/2004

Applicant

WYETH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the international search report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Nicolas Michaleczek

PCT

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM-101406 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/023773	International filing date (day/month/year) 15/07/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 25/07/2003
Applicant WYETH		

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

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

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

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2004/023773

14

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Lyophilized CCI-779 formulations and solutions useful for preparing freeze-dried CCI-779 formulations composed of CCI-779 and a solvent selected from dimethylsulfoxide, acetonitrile, ethanol, isopropanol or t-butyl alcohol are described. Also provided are the methods of preparing the lyophilized CCI-779 formulations, methods of reconstituting same and uses for same.

14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/023773

15

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/436 A61P35/00 A61K9/19 A61K47/10 A61K47/16 A61K47/20		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, SCISEARCH		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/40000 A (WYETH CORP) 23 May 2002 (2002-05-23) page 3, line 25 - line 28 page 8, line 20 - line 28	1,3,5, 15-17,19
X	WO 02/26746 A (AMERICAN HOME PROD) 4 April 2002 (2002-04-04) example 2	1,3
P,X	WO 2004/011000 A (GANDHI POOJA ; RUBINO JOSEPH T (US); WYETH CORP (US); HARRISON MAUREEN) 5 February 2004 (2004-02-05) cited in the application the whole document	1-3,5, 7-12, 15-19
-/--		
☒ Further documents are filed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 October 2004		Date of mailing of the international search report 05/11/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5518 Patentkanal 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3010		Authorized officer Hornich, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

page 1 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/023773

16

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/026280 A (ASHRAF MUHAMMAD ; BENJAMIN ERIC J (US); WYETH CORP (US)) 1 April 2004 (2004-04-01) the whole document	1-3,5, 7-12, 15-19
E	WO 2004/078133 A (SHERMAN MATTHEW L ; BERGER MARK (US); FRIEDMAN ROBERT (US); WYETH CORP) 16 September 2004 (2004-09-16) page 8 - page 12	1-3,5, 7-12, 15-19

1

Form PCT/ISA/E16 (continuation of second sheet) (January 2004)

page 2 of 2

A9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2004/023773

17

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0240000	A	23-05-2002	AU 2731302 A	27-05-2002
			BR 0115323 A	17-02-2004
			CA 2429020 A1	23-05-2002
			EP 1335725 A2	20-08-2003
			HU 0400521 A2	28-06-2004
			JP 2004517065 T	10-06-2004
			NO 20032181 A	14-05-2003
			WO 0240000 A2	23-05-2002
			US 2002091137 A1	11-07-2002
			US 2003153593 A1	14-08-2003
WO 0226746	A	04-04-2002	AU 9273901 A	08-04-2002
			WO 0226746 A2	04-04-2002
			US 2002061903 A1	23-05-2002
WO 2004011000	A	05-02-2004	WO 2004011000 A1	05-02-2004
			US 2004167152 A1	26-08-2004
WO 2004026280	A	01-04-2004	WO 2004026280 A2	01-04-2004
			US 2004077677 A1	22-04-2004
WO 2004078133	A	16-09-2004	US 2004176339 A1	09-09-2004
			WO 2004078133 A2	16-09-2004

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
Febrero 10 de 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/011688 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61P 35/00, A61K 9/19, 47/10, 47/16, 47/20

A61K 31/436,

(81) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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/US2004/023773

(22) Fecha de Registro Internacional: Julio 15 de 2004 (15.07.2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(84) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60490,293

Julio 25 de 2003 (25.07.2003)

US

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional.

(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, refiérase a "Las Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventor: e

(75) Inventor/Solicitante (para Estados Unidos de América solamente) RUBINO, Joseph, T. [US/US]; 4 Sunrise Way, Towaco, NJ 07082 (US).

(74) Agentes: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and Howson, 321 Norristown Road, Suite 200, Spring House Corporate Center, P.O. Box 457, Spring House, PA 19477 (US).

(54) Título: "FORMULACIONES DE CCI-779 LIOFILIZADAS"

(57) Resumen: Se describen formulaciones y soluciones de CCI-779 liofilizadas útiles para la preparación de formulaciones secadas por congelación de CCI-779 compuestas de CCI-779 y un solvente seleccionado de dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etanol, isopropanol o t-butil alcohol. También se proveen los métodos para preparar las formulaciones de CCI-779 liofilizadas, los métodos para reconstituirlas y sus usos.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/011688 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/436,
A61P 35/00, A61K 9/19, 47/10, 47/16, 47/20

(21) International Application Number:
PCT/US2004/023773

(22) International Filing Date: 15 July 2004 (15.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 25 July 2003 (25.07.2003) US
60/490,293

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

(72) Inventor, and

(75) Inventor/Applicant (for US only): RUBINO, Joseph, T.
[US/US]; 4 Sunrise Way, Townson, NJ 07062 (US).

(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and How-
son, 321 Norristown Road, Suite 200, Spring House Corpo-
rate Center, P.O. Box 457, Spring House, PA 19477 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

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

Published:
— with international search report

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

WO 2005/011688 A1

(54) Title: CCI-779 LYOPHILIZED FORMULATIONS

(57) Abstract: Lyophilized CCI-779 formulations and solutions useful for preparing freeze-dried CCI-779 formulations composed of CCI-779 and a solvent selected from dimethylsulfoxide, acetonitrile, ethanol, isopropanol or t-butyl alcohol are described. Also provided are the methods of preparing the lyophilized CCI-779 formulations, methods of reconstituting same and uses for same.

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/023773	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15.07.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 25.07.2003																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/436, A61P35/00, A61K9/19, A61K47/10, A61K47/16, A61K47/20																											
Solicitante WYETH																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.				☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☒	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases de la opinión																									
☒	Casilla No. II	Prioridad																									
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																									
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																									
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Hornich, E Teléfono No. +49 89 2399-8721																									

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

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/023773

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
- ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
- ☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
- ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
- ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

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

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/023773

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ El siguiente documento no se ha presentado:

- ☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).
- ☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

- | | |
|-------------------------------|--|
| Novedad (N) | Si: Reivindicaciones 2, 4, 6-22 |
| | No: Reivindicaciones 1, 3, 5 |
| Nivel Inventivo (IS) | Si: Reivindicaciones 2, 4, 6-14, 18, 20-22 |
| | No: Reivindicaciones 1, 3, 5, 15-17, 19 |
| Aplicabilidad Industrial (IA) | Si: Reivindicaciones 1-22 |
| | No: Reivindicaciones |

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

- 1. Se publicaron ciertos documentos (Regla 43bis.1 y 70.10)
y/o
- 2. Revelaciones no-escritas (Reglas 43bis.1 y 70.9)
ver forma 210

SECCION V

1. Referencias

D1: WO02/40000

D2: WO02/26746

2. Novedad (Art. 33(2) PCT)

- 2.1 D1 revela una formulación usada para CCI-779 que comprende 50% de etanol, 49% de fosal, 1% de vehículo tween 80 para resuspender CCI-779, en donde el patrón fue resuspendido en una dilución 1:10 del vehículo antes de la dosificación.

Parecería que la formulación es adecuada para liofilización. D1 hubiera por lo tanto, anticipado el objeto de las reivindicaciones 1, 3 y 5.

- 2.2. Ejemplo 2 de D2 revela una solución de CCI-779 en acetonitrilo. Tal solución sería adecuada para ser liofilizada y por lo tanto, anticiparía el objeto de las reivindicaciones 1 y 3.

3. Mérito Inventivo (Art. 33(3) PCT)

- 3.1 Con respecto a la revelación de D1, el objeto de las reivindicaciones 15 a 17 y 19 (la formulación comprende agua) *no* puede considerarse que involucra un nivel inventivo. En este respecto, se indica que la reivindicación 15 no se refiere a la solución definida en la reivindicación 1.

- 3.2 El objeto de las reivindicaciones 2, 4, 6-14, 18 y 20-22 no se puede derivar de la técnica previa y podría entonces considerarse inventivo.

4. Aplicabilidad Industrial (Art. 33(4) PCT)

Los requerimientos de aplicabilidad Industrial se cumplirían para el objeto de las reivindicaciones 1-22.

SECCION VI

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/0237773

5. Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de registro (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO2004/011000	05/02/04	25/07/03	30/07/02
WO2004/026280	01/04/04	15/09/03	17/09/02
WO2004/078133	18/09/04	01/03/04	05/03/03

WO2004/011000 y WO2004/078133 revela formulaciones parenterales de CCI-779 que comprenden, entre otros, solventes alcohólicos y sufactantes. Las formulaciones son adecuadas para liofilización. El solvente alcohólico puede por ejemplo, comprender de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% p/v de la formulación.

WO2004/026280 describe formulaciones orales sólidas que comprenden CCI-779. Se usan soluciones etanólicas de CCI-779 para preparar las formulaciones.

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.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/220FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/US2004/023773International filing date (day/month/year)
15.07.2004Priority date (day/month/year)
25.07.2003International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/436, A61P35/00, A61K9/19, A61K47/10, A61K47/16, A61K47/20Applicant
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 43bis.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 86.1bis(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
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523655 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Homich, E

Telephone No. +49 89 2369-6721



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/023773

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:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/023773

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:

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2, 4, 6-22
	No: Claims	1, 3, 5
Inventive step (IS)	Yes: Claims	2, 4, 6-14, 18, 20-22
	No: Claims	1, 3, 5, 15-17, 19
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	
2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or
2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

32

SECTION V

1. References:

D1: WO02/40000

D2: WO02/26746

2. Novelty (Art. 33(2) PCT)

2.1 D1 discloses a formulation used for CCI-779 comprising '50% ethanol, 49% phosal, 1% tween 80 vehicle for resuspending CCI-779, where the stock was resuspended into a 1: 10 dilution of the vehicle prior to dosing'.

It would appear that the formulation is suitable for lyophilisation. D1 would therefore anticipate the subject-matter of claims 1, 3 and 5.

2.2 Example 2 of D2 discloses a solution of CCI-779 in acetonitrile. Such solution would be suitable to be freeze-dried and would therefore anticipate the subject-matter of claims 1 and 3.

3. Inventive Step (Art. 33(3) PCT)

3.1 With regard to the disclosure of D1, the subject-matter of claims 15 to 17 and 19 (formulation comprises water) *cannot* be considered involving an inventive step. In this respect, it is indicated that claim 15 does not refer to the solution defined in claim 1.

3.2 The subject-matter of claims 2, 4, 6-14, 18 and 20-22 is *not* derivable from the prior art and could thus be considered inventive.

4. Industrial Applicability (Art. 33(4) PCT)

The requirements of industrial applicability would be fulfilled for the subject-matter of claims 1-22.

SECTION VI

5. Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2004/011000	05/02/04	25/07/03	30/07/02
WO2004/026280	01/04/04	15/09/03	17/09/02
WO2004/078133	16/09/04	01/03/04	05/03/03

WO2004/011000 and WO2004/078133 disclose parenteral formulations of CCI-779 comprising, among others, alcoholic solvents and surfactants. The formulations are suitable for lyophilisation. 'The alcoholic solvent may for example comprise from about 10% to about 90% w/v of the formulation'.

WO2004/026280 describes solid oral formulations comprising CCI-779. Ethanolic solutions of CCI-779 are used in preparing the formulations.

FORMULACIONES LI FILIZADAS DE CCI-779**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

Se describen formulaciones de CCI-779 liofilizadas y soluciones útiles para preparar formulaciones de CCI-779 secadas por congelamiento compuestas de CCI-779, y un solvente seleccionado de dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etanol, isopropanol o alcohol t-butílico. También se proporcionan los métodos para preparar las formulaciones de CCI-779 liofilizadas, métodos para reconstituir las mismas y usos para las mismas.

FORMULACIONES LIOFILIZADAS DE CCI-779

Antecedentes de la invención

CCI-779 es el éster de ácido 42-bis-hidroximetilpropiónico de rapamicina que se evalúa en pruebas clínicas para actividad contra el cáncer, esclerosis múltiple y artritis reumatoide. La CCI-779 exhibe propiedades citostáticas, que son opuestas a citotóxicas y puede retrasar el tiempo de progresión de los tumores o tiempo para la recurrencia del tumor. Se considera que CCI-770 tiene un mecanismo que es similar a aquel de sirolimus (rapamicina). CCI-779 se enlaza a y forma un complejo con la proteína citoplásmica FKBP, la cual inhibe una enzima, mTOR (objetivo mamífero de la rapamicina, también conocida como proteína asociada a FKBP12 rapamicina [FRAP]. La inhibición de la actividad de la mTOR quinasa inhibe una variedad de trayectorias de transducción de señal, incluyendo proliferación celular estimulada por citosinas, traducción de los ARNm para varias proteínas clave que regulan la fase G1 del ciclo celular, y la transcripción inducida por IL-2, lo cual lleva la inhibición progresiva del ciclo celular a partir de G1 a S. El mecanismo de acción de CCI-779 resulta en el bloqueo de la fase G₁ a S que es novedoso para un fármaco anticáncer.

CCI-779 in vitro, ha sido mostrado para inhibir el crecimiento de un número de células tumorales histológicamente diversas. El cáncer del sistema nervioso central (SNC), leucemia (células T), cáncer de mama, cáncer de próstata, y líneas de melanoma están entre los más sensibles a CCI-779. El compuesto detiene las células en la fase G1 del ciclo celular.

Los estudios in vivo en ratones desnudos ha demostrado que CCI-770 tiene actividad contra xenoinjertos de tumores humanos de diversos tipos histológicos. Los gliomas son particularmente sensibles a CCI-779 y el compuesto es activo en un modelo de glioma ortotópico en ratones desnudos. La estimulación inducida por el factor de crecimiento (derivado de plaquetas) de una línea celular de glioblastoma humano in vitro es suprimido marcadamente por CCI-779. El crecimiento de varios tumores pancreáticos humanos en ratones desnudos así como también una de las dos líneas de cáncer de mama estudiadas in vivo son inhibidas por CCI-779.

Las propiedades físico-químicas de CCI-779 que resultan en retos para la formulación exitosa de formas de dosis orales y líquidas incluyen la solubilidad deficiente en agua e inestabilidad química debido a varios mecanismos.

Sumario de la Invención

La presente invención proporciona formulaciones de CCI-779 liofilizadas que solucionan las propiedades físico-químicas no adecuadas de las formulaciones anteriores de CCI-779. El material resultante puede ser usado para producir formas de dosis que son adecuadas para la administración por medio de rutas parentales o como un intermediario para ser suministrada oralmente.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención llegarán a ser fácilmente aparentes a partir de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona formulaciones de prelioofilización que proporcionan CCI-779 secada por congelamiento de la invención con retención y estabilidad de potencia mejorada bajo condiciones de almacenamiento.

Más particularmente, usando las formulaciones de prelioofilización de la invención, se ha encontrado que la CCI-779 secada por congelamiento retiene más de 95% de potencia inicial después de un mes de almacenamiento en 40°C y después de seis meses de almacenamiento en temperatura ambiente. La presente invención también proporciona formulaciones de CCI-779 reconstituidas adecuadas para suministrarse parentalmente o por otras rutas de suministro.

La preparación de CCI-779 se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No.: 5,362,718, la cual es incorporada en la presente para referencia. Una preparación regioselectiva de CCI-779 es descrita en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6,277,983, la cual se incorpora en la presente para referencia.

Una solución de prelioofilización de CCI-779 de la invención se forma por disolver CCI-779 en un solvente orgánico adecuado o mezcla de solvente orgánico y agua. Adecuadamente, el solvente es suficientemente volátil para ser removido bajo condiciones de temperatura y presión típicas que son usadas en un secador de congelación comercial. Además, la solubilidad de CCI-779 en el solvente orgánico o mezcla de solvente-agua es suficientemente alta para producir material que se concentra lo suficiente para permitir las aplicaciones prácticas del fármaco. Típicamente, la concentración de CCI-770 en las soluciones prelioofilizadas está en el intervalo de 0.1 a 250 mg/ml para proporcionar una forma liofilizada de CCI-779 la cual es adecuada para preparar dosis de CCI-779 de 1 a 500 mg. Ejemplos de solvente efectivos incluyen dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etanol, isopropanol, alcohol t-butilico, y mezclas que

contienen los mismos solos o con agua. De estos solventes, se prefiere el alcohol t-butílico. El etanol es también esperado para ser particularmente deseable porque, como el alcohol t-butílico, tiene un orden relativo bajo de toxicidad y puede ser combinado con agua y removido bajo vacío en temperaturas bajas.

Estos solventes o mezclas que contienen estos solventes están presentes en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 40%, a aproximadamente 50%, a aproximadamente 60%, a aproximadamente 70%, a aproximadamente 80%, a aproximadamente 90%, a aproximadamente 95%, a aproximadamente 100 v/v aunque cantidades menores de los solventes individuales pueden ser seleccionadas para proporcionar una mezcla para proporcionar una cantidad de solvente total en el intervalo proporcionado. El agua puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 70% v/v de una mezcla de solvente. Preferentemente, sin embargo, la mezcla de solvente contiene menos de 40% v/v (es decir, 0% peso/volumen a 40% v/v de agua), y preferentemente, menos de 30% v/v de agua (es decir, 0% v/v a 30% v/v de agua) en base al % de v/v de la solución total.

Deseablemente, cuando una cantidad significativa de agua (por ejemplo, 40% de v/v o más) está presente en la mezcla de solvente de la solución preliofilizada, es ventajoso ajustar el pH a 4 a 6 ya que está en el intervalo de estabilidad máxima para CCI-779. En una modalidad, se ajusta el pH a un pH de aproximadamente 5.5.

En ciertas modalidades, la solución de preliofilización puede además contener agentes de volumen o antioxidantes. Estos componentes pueden ser fácilmente

55

seleccionados por un experto en la técnica en vista del solvente o mezcla de solventes seleccionados. En particular, la solubilidad de agentes de volumen solubles en agua típicos tales como azúcares o polioles es reducida por la presencia de solventes orgánicos. En estas modalidades, una mezcla de solvente orgánico y agua es usada y la composición es ajustada con el fin de equilibrar una concentración adecuada de fármaco con una concentración efectiva de sustancia agregada. Agentes de volumen adecuados incluyen manitol y sacarosa. Materiales adicionales, opcionales, incluyen polivinilpirrolidona, dextrano, almidón, lactosa, trehalosa o hidroxietilalmidón y glicerol. Pueden ser usadas combinaciones de los agentes de volumen anterior. Los agentes de volumen pueden ser usados en un intervalo de 0.5 a 10% p/v en la solución prelioofilizada.

Opcionalmente, las soluciones prelioofilizadas de la invención contienen un componente antioxidante en una concentración en el intervalo de 0.001% a 1% p/v, ó 0.01% a 0.5% p/v, aunque pueden ser deseadas concentraciones menores o superiores.

Ejemplos de antioxidantes adecuados y concentraciones óptimas incluye BHT (0.005-0.02% p/v), BHA (0.05-0.02%), alfa-tocoferol (0.05-0.075% p/v), ácido ascórbico (0.02-0.5% p/v), ácido eritórbico (0.1-1.05 p/v), ditiotreitól (0.01-0.1% p/v), ditioeritreitól (0.01-0.1% p/v), glutatióna (0.01-0.1% p/v), palmitato de ascorbilo ((0.01-0.02% p/v), monotioglicerol (0.1-0.5% p/v), galato de propilo (0.05-0.15 p/v), bisulfito de sodio (0.05-1.0% p/v), metabisulfito de sodio (0.025-0.1% p/v).

En ciertas modalidades, el componente antioxidante de la formulación de la invención también

exhibe actividad quelante. Ejemplos de tales agentes quelantes incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido adípico. Otros agentes acidificantes los cuales inhiben las reacciones catalizadas por metal pero no necesariamente actúan como agentes quelantes incluyen ácido acético, y ácido ascórbico (0.001-0.1% p/v) (el cual puede funcionar tanto como un antioxidante clásico e inhibe la catálisis de metal en las presentes formulaciones). Otras agentes de quelación incluyen tales materiales, siempre y cuando sean capaces de enlazar iones metálicas en solución, tales como ácido etilendiamintetraacético (EDTA por sus siglas en inglés) y sus sales (0.002-0.1% p/v), glicina, ácido glutámico, u otros aminoácidos (0.002-0.1% p/v) son capaces de incrementar la estabilidad de CCI-779.

En algunas modalidades, los componentes con actividad de quelación son incluidos en las formulaciones de la invención como el único "componente antioxidante". Típicamente, tales componentes de enlace metálico, cuando actúan como agentes de quelación son usados en el extremo inferior del intervalo de concentraciones para el componente antioxidante proporcionado en la presente. En un ejemplo, el ácido cítrico incrementa la estabilidad de CCI-779 cuando se usa en una concentración de menos de 0.01% p/v. Las concentraciones superiores resultan en menos soluciones estables y de esta forma, menos deseables para que los productos sean sometidos a almacenamiento a largo plazo en forma líquida. Adicionalmente, tales agentes de quelación pueden ser usados en combinación con otro antioxidante como parte del componente antioxidante de la invención. Por ejemplo, una formulación aceptable puede

contener tanto un ácido cítrico, y d,l- α -tocoferol. Concentraciones óptimas para el antioxidante seleccionado pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la técnica, en base a la información proporcionada en la presente. Todos los porcentajes son expresados en % p/v en la solución preliofilizada.

Deseablemente, la solución de preliofilización tiene un pH en el intervalo de 4 a 6, el cual se ha encontrado por el inventor para mejorar la estabilidad de CCI-779. Dependiendo del componente de la solución de preliofilización, el pH puede ser ajustado usando cualquier ácido o base inorgánico u orgánico adecuado, como sea necesario. Después de esto, la solución de preliofilización es sometida a secado por congelamiento.

El secado por congelamiento puede ser realizado usando secadores de congelamiento comerciales, tales como son disponibles a partir de una variedad de fuentes que usan parámetros recomendados por el fabricante. Deseablemente, el producto es secado por congelamiento de tal forma que el producto liofilizado contiene menos de 1% p/v de solvente/diluyente. En un ejemplo, el producto es cargado en aproximadamente 20°C congelado en aproximadamente -40°C en aproximadamente 30 grados/hora, mantenido en -40°C por seis horas, y la solución congelada es tratada térmicamente por incrementar la temperatura media a -20°C y mantenerla por 2 a 8 horas. Alternativamente, la solución congelada puede ser tratada térmicamente por recircular la temperatura de -40°C a -5°C y de nuevo a -20°C. Después de esto, el condensador puede ser iniciado y el vacío ajustado (por ejemplo, a 100 mTorr) y la temperatura media es incrementada a +10°C. Opcionalmente, cuando la temperatura del producto alcanza

6

+10°C, el producto se somete a secado secundario. Tal secado secundario puede empezar cuando la vida media ha alcanzado aproximadamente 40°C. El secado secundario es realizado bajo presión, por ejemplo, aproximadamente 100 mTorr, durante la noche (por ejemplo, aproximadamente e 12 a 18 horas), o por hasta aproximadamente 24 horas. Alternativamente, esta etapa puede ser realizada por un tiempo más corto o más largo. Adecuadamente, el secado por congelación resulta en un producto que tiene un solvente residual en una cantidad de menos de 1% en peso del peso final de los sólidos en la CCI-779 liofilizada. Además o alternativamente a la segunda etapa, otras técnicas de procesamiento pueden ser usadas para reducir además el solvente residual en el material liofilizado resultante. Tales técnicas de procesamiento incluyen barridos de nitrógeno.

Ventajosamente, la CCI-779 liofilizada de la invención retiene más de 95% de potencia por un periodo extendido de tiempo bajo una variedad de condiciones de almacenamiento. Esta composición liofilizada es útil para preparar una variedad de formas de dosis para suministrar al sujeto, y es particularmente ventajosa para formulación de formas de dosis líquidas y orales.

Cuando se prepara la CCI-779 secada por congelamiento para reconstitución, se selecciona un solvente adecuado. Un solvente efectivo para reconstitución es biocompatible, disuelve cantidades adecuadas de fármaco en volúmenes relativamente pequeños y evita la precipitación del fármaco durante la inyección en los fluidos corporales o dilución en soluciones de infusión intravenosa. En una modalidad, los compuestos anfifílicos parenteralmente aceptables son combinados con agua, solventes

orgánicos, o una mezcla de agua con solventes orgánicos. Ejemplos de compuestos anfifílicos adecuados incluyen polisorbato 20, 60 u 80, aceites etoxilados, tales como aceite de ricino PEG-35 (por ejemplo Cremophor EL), ésteres de ácido graso-PEG, tales como Solutol HS,], tocoferolsuccinato de propilenglicol vitamina E (vitamina E TPGS por sus siglas en inglés), ésteres de ácidos grasos y sacarosa, sales biliares, fosfolípidos y combinaciones de sales biliares con fosfolípidos. La concentración del producto anfifílico puede estar en el intervalo de 2% a 100% p/v en el solvente de reconstitución. Alternativamente, en ciertas modalidades, el producto anfifílico puede ser incorporado con CCI-779 en la formulación de preliofilización. En tales modalidades, la reconstitución puede ser realizada usando ya sea agua o una combinación de agua y solvente orgánico.

Cuando CCI-770 se reconstituye de acuerdo a esta invención, la formulación reconstituida puede contener concentraciones de CCI-779 a partir de 0.05 mg/ml, de 2.5 mg/ml, de 5 mg/ml o de 10 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml. El concentrado puede ser mezclado con el diluyente hasta aproximadamente 1 parte de concentrado para 1 parte de diluyente, para dar formulaciones que tienen concentraciones de CCI-779 a partir de 1 mg/ml, de 5 mg/ml, de 10 mg/ml, de 20 mg/ml, hasta aproximadamente 25 mg/ml. Esta invención también cubre las formulaciones que tienen menos concentraciones de CCI-779 en el concentrado cosolvente, y formulaciones en las cuales una parte del concentrado es mezclado con más de 1 parte del diluyente, por ejemplo, concentrado, diluyente en una proporción de aproximadamente 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:4 ó 1:5 v/v, y así sucesivamente, para formulaciones de CCI-779 que tienen una

concentración de CCI-779 descendente para los niveles más bajos de detección. Un diluyente adecuado puede ser fácilmente seleccionado por un experto en la técnica, en vista de la ruta de suministro. Por ejemplo, el diluyente puede ser acuoso, principalmente acuoso, por ejemplo, solución de glucosa, solución salina, solución salina amortiguada, 0.9% de inyección de cloruro de sodio, 5% de inyección de dextrosa, inyección de ringer lactozada, o no acuosa.

En una modalidad, la CCI-779 liofilizada es reconstituida por administración por la ruta parental con un diluyente que contiene 5 a 10% p/v de polisorbato 80, o aproximadamente 8% p/v de polisorbato 80, 35 a 45% p/v de alcohol deshidratado o aproximadamente 40% p/v de alcohol deshidratado, y el resto de agua para producir un concentrado que tiene 5 a 10 mg/ml de CCI-779. Alternativamente, la CCI-779 liofilizada es reconstituida por administración por la ruta parental usando aproximadamente 5 a 10% p/v de polisorbato 80 y agua. Opcionalmente, el concentrado reconstituido es diluido con una solución de cloruro de sodio para proporcionar la concentración deseada de CCI-779 para inyección.

Las formulaciones reconstituidas de esta invención pueden ser usadas para producir una forma de dosis parental. Tal forma de dosis puede ser adecuada para administración por ya sea inyección directa o por adición a fluidos de infusión estériles para infusión intravenosa.

Ejemplos de formas de dosis parentales adecuadas son proporcionadas en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º 10/626,943, y su Solicitud de Patente Internacional correspondiente No. WO 2004/011000.

Formulaciones inyectables adecuadas

42

particularmente para 42-éster de rapamicina con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico son descritas en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 10/626,943 y la Publicación de Patente Internacional WO 2004/011000, las cuales son incorporadas en la presente para referencia.

En esta modalidad, la formulación inyectable útil en la invención proporciona un concentrado cosolvente de CCI-779 el cual contiene un solvente aceptable parentalmente y un antioxidante como se describe anteriormente y una formulación parental la cual contiene CCI-779, compuesta de CCI-779, un cosolvente aceptable parentalmente, un antioxidante, un solvente diluyente, y un tensioactivo. Cualquier formulación dada útil en esta invención puede contener ingredientes múltiples de cada clase de componente. Por ejemplo, un solvente aceptable parentalmente puede incluir un solvente no alcohólico, un solvente alcohólico o mezclas de los mismos. Ejemplos de solventes no alcohólicos adecuados incluyen, por ejemplo dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, o mezclas de los mismos. Un "solvente alcohólico" puede contener uno o más alcoholes como el componente solvente de la formulación. Ejemplos de solventes útiles en las formulaciones de la invención, incluyen, sin limitación, etanol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polietilenglicol 1000, o mezclas de los mismos. El etanol y propilenglicol son particularmente deseables porque la degradación por medio de oxidación y escisión de lactona ocurre a un grado menor para estos cosolventes. Además, el etanol y propilenglicol pueden ser combinados.

Ventajosamente, en ciertas modalidades de las

formulaciones parentales útiles en la invención, la precipitación de CCI-779 ante dilución con soluciones de infusión acuosas o sangre es prevenida a través del uso de un tensioactivo contenido en la solución del diluyente. Un tensioactivo particularmente deseable es polisorbato 20 ó polisorbato 80. Sin embargo, un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente otros tensioactivos adecuados. Otros componentes del diluyente pueden incluir agua, etanol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polietilenglicol 1000, o mezclas que contienen uno más de estos polietilenglicoles, propilenglicol y otros cosolventes aceptables parentalmente o agentes para ajustar la osmolaridad de la solución tal como cloruro de sodio, lactosa, manitol u otros azúcares parentalmente aceptables, polioles y electrolitos. Se espera que el tensioactivo comprenderá 2 a 100% p/v de la solución diluyente, 5 a 80% p/v, 10 a 75% p/v, 15 a 60% p/v, y preferentemente, por lo menos 5% p/v, o por lo menos 10% p/v, de la solución diluyente.

Una formulación parental útil en la invención puede ser preparada como una solución simple, o preferentemente puede ser preparada como un concentrado cosolvente el cual contiene CCI-779, un solvente alcohólico, y un antioxidante, el cual es combinado subsecuentemente con un diluyente que contiene un solvente diluyente y tensioactivo adecuado.

Las formulaciones parentales útiles en esta invención pueden ser usadas para producir una forma de dosis que es adecuada para administración por ya sea inyección directa o por adición a los fluidos de infusión estéril para infusión intravenosa.

En algunos casos puede ser deseable administrar

los componentes directamente a las vías respiratorias en la forma de un aerosol.

Alternativamente, las formulaciones reconstituidas de la invención pueden ser usadas para producir una dosis la cual es adecuada para administración oral. Ejemplos de formas de dosis orales adecuadas son proporcionados en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 10/663,506 y su Solicitud de Patente Internacional correspondiente WO 2004/026280, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica 6,197,781 y la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica 6,004,973, la cual se incorpora en la presente para referencia. Tal formulación oral contiene CCI-779, un polímero soluble en agua, un agente de modificación de pH, un tensioactivo, y un antioxidante.

Las composiciones de la invención pueden ser producidas en la forma de un equipo de partes. Tal equipo es útil para preparar una composición farmacéutica acuosa. Típicamente, el equipo contendrá, como mínimo, un primer recipiente el cual tiene la composición de CCI-779 liofilizada de la invención y un segundo recipiente que tiene un solvente aceptable fisiológicamente aceptable mencionado anteriormente. Otros componentes pueden incluir viales, agitadores, tapas, instrucciones para reconstitución, mezclado, almacenamiento y/o, uso. Opcionalmente, otros ingredientes activos a ser administrados en un régimen con la CCI-779 reconstituida o liofilizada pueden también ser proporcionados. La invención también incluye un empaque farmacéutico el cual contiene un curso de tratamiento para un mamífero individual, en donde el empaque contiene CCI-779 y uno o más de los componentes del equipo descrito anteriormente.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la

46

presente invención. La presente invención no se limita a los porcentajes, componentes y técnicas descritos en la presente.

EJEMPLOS

Los Ejemplos 1 a 8 proporcionan formulaciones de prelioofilización ilustrativas de la invención las cuales han sido secadas por congelamiento de acuerdo al método de la invención.

Ejemplo 1:

CCI-779	100 mg
70% de alcohol t-butílico en agua	Cant. suf. para 1 ml

Se filtra la solución anterior, se llena en viales de vidrio y se seca por congelamiento para remover la mezcla de alcohol t-butílico-agua. Los viales son rellenados de nuevo con gas nitrógeno antes al tapado. Los patrones de difracción de rayos X indican que el material resultante es bastante amorfo. El material secado por congelamiento es encontrado para retener más de 98% de potencia después de 5 meses de almacenamiento en 40°C.

Ejemplo 2:

CCI-779	100 mg
Manitol	2% p/v
HCl 0.01 N ajustar el pH a 5.5	Cant. Suficiente
60% de alcohol t-butílico en agua	Cant. suf. para 1 ml

Se filtra la solución anterior, se llena en viales de vidrio y se seca por congelamiento para remover la mezcla de alcohol t-butílico -agua. Los viales son rellenados de nuev con gas nitrógeno antes al tapado. Los

patrones de difracción de rayos X cercanamente se igualan a formulaciones de placebo de manitol secadas por congelamiento sin evidencia de fármaco cristalino. Se encontró que el material secado por congelamiento retiene más de 95% de potencia inicial después de un mes de almacenamiento en 40°C y después de 6 meses de almacenamiento en temperatura ambiente.

Ejemplo 3:

CCI-779	100 mg
Manitol	2-5% p/v
HCl 0.01 N ajustar el pH a 5.5	Cant. Suficiente
40% de alcohol t-butílico en agua	Cant. suf. para 1 ml

En la fórmula anterior, la concentración inferior de alcohol t-butílico permite que se incorpore un intervalo más amplio del agente de volumen, el manitol, en la solución preliofilizada. En un experimento, una solución la cual contiene 2% p/v de manitol se filtra, se llena en viales de vidrio y se seca por congelamiento para remover la mezcla de alcohol t-butílico-agua. Los viales se rellenan de nuevo con gas nitrógeno antes al tapado. Los patrones de difracción de rayos X cercanamente se acoplan a formulaciones de placebo de manitol secadas por congelamiento sin evidencia de fármaco cristalino.

En los ejemplos 1 y 3 (el ejemplo 3 usado 5% p/v de manitol), una temperatura de secado secundario de 40°C bajo una presión de 100 mTorr por hasta 24 horas se usa para reducir el alcohol t-butílico a niveles de menos de 1% del peso final de los sólidos.

Los Ejemplos 4-8 ilustran otras formulaciones de preliofilización de la invención.

Ejemplo 4:

CCI-779	100 mg
Alcohol deshidratado	Cant. suf. para 1 ml

Como se usa en estos ejemplos, el alcohol deshidratado, USP, consiste de no menos de 98% de etanol (alcohol etílico).

Ejemplo 5:

CCI-779	100 mg
BHT	0.2 mg
Ácido cítrico anhidro	0.05 mg
Alcohol deshidratado	Cant. suf. para 1 ml

Ejemplo 6:

CCI-779	25 mg
D,1-alfa tocoferol	0.75 mg
Glicina HCl	0.1 mg
Manitol	20 mg
HCl 0.01 N	Ajustar el pH a 5.5 cant. Suf.
60% de alcohol t-butílico en agua	Cant. suf. para 1 ml

Ejemplo 7:

CCI-779	25 mg
BHT	0.75 mg
Glicina HCl	0.1 mg
Manitol	20 mg
HCl 0.01 N	Ajustar el pH a 5.5 cant. Suf.

60% de alcohol t-butílico en agua	Cant. suf. para 1 ml
-----------------------------------	----------------------

Ejemplo 8:

CCI-779	25 mg
D,1-alfa tocoferol	0.75 mg
Ácido cítrico anhidro	0.1 mg
Manitol	20 mg
HCl 0.01 N	Ajustar el pH a 5.5 cant. Suf.
60% de alcohol t-butílico en agua	Cant. suf. para 1 ml

Las soluciones anteriores serán filtradas, llenadas en viales de vidrio y secadas por congelamiento para remover la mezcla de alcohol y agua. Los viales serán llenados de nuevo con gas de nitrógeno antes al tapado. Los patrones de difracción de rayos X son anticipados para indicar que los materiales resultantes son bastante amorfos. Los materiales secados por congelamiento son esperados para retener la potencia después de varios meses de almacenamiento en 40°C.

Los Ejemplos 9 y 10 ilustran la reconstitución de las fórmulas CCI-779 liofilizadas para administración por rutas parentales.

Ejemplo 9:

Polisorbato 80	8% p/v
Alcohol deshidratado	39.5% p/v
Agua para inyección	Cant. Suf. 100%

Se agrega el diluyente anterior al Ejemplo 3 para producir 10 mg/ml de solución reconstituida de CCI-779. La solución reconstituida puede ser diluida 1:10 con 0.9% de inyección de cloruro de sodio para producir una mezcla que

está libre de precipitados visuales.

En algunos casos, un diluyente con un contenido de agua superior puede ser usado para reconstituir material secado por congelamiento en una concentración que es menor que la solución preliofilizada.

Ejemplo 10:

Polisorbato 80	5% p/v
Agua para inyección	Cant. suficiente

Se agrega el diluyente anterior al Ejemplo 2 para producir 5 mg/ml de solución reconstituida de CCI-779. La solución puede potencialmente ser inyectada directamente o diluida en una inyección de cloruro de sodio al 0.9% para infusión intravenosa.

Los documentos identificados en la presente se incorporan para referencia. Una variedad de modificaciones a las técnicas y componentes descritas serán fácilmente aparentes para un experto en la técnica y están comprendidas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Una solución útil para preparar CCI-779 secada por congelamiento, caracterizada porque comprende 0.1 mg/ml, a 250 mg/ml de CCI-779 y por lo menos 30% v/v de solvente seleccionado del grupo que consiste de dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etanol, isopropanol, alcohol t-bufílico y mezclas de los mismos que opcionalmente además contienen agua.

2. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución comprende 40% v/v de agua y tiene un pH en un intervalo de 4 a 6.

3. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución comprende 40% a 70% v/v de solvente.

4. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el solvente comprende alcohol t-bufílico.

5. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el solvente es etanol.

6. La solución de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el solvente comprende alcohol t-bufílico que está en el intervalo de 40 a 60% v/v de alcohol t-bufílico en agua.

7. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque contiene agua en donde el pH es aproximadamente 5.5.

8. La solución de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque comprende 10 mg/ml a 100 mg/ml de CCI-779.

9. La solución de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la solución además comprende 2 a 5% p/v de un agente de volumen.

10. La solución de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el agente de volumen es manitol.

11. La solución de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque la solución además comprende un antioxidante.

12. Un método para preparar una formulación de CCI-779 liofilizada, el método caracterizado porque comprende la etapa de secar por congelamiento una solución de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. El método para preparar una formulación de CCI-779 liofilizada, el método caracterizado porque comprende las etapas de:

- (a) preparar una solución que tiene un pH en el intervalo de 4 a 6 y que comprende 10 mg/ml a 100 mg/ml de CCI-779, 2 a 5% p/v de manitol, y alcohol t-butílico en agua; y
- (b) secar por congelamiento la solución para formar CCI-779 liofilizada.

14. Una formulación de CCI-779 liofilizada caracterizada porque se forma por secado por congelamiento de una solución de conformidad con cualquier de las reivindicaciones 1 a 11.

15. Un método para preparar CCI-779 para suministro en forma líquida, el método caracterizado porque

comprende la etapa de reconstituir CCI-779 con solvente aceptable parentalmente para formar una solución de CCI-779 concentrada y mezclar la solución concentrada con un diluyente que comprende agua para formar una forma de dosis líquida de CCI-779.

16. El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el diluyente además comprende 5 a 8% p/v de polisorbato 80.

17. Un método de conformidad con la reivindicación 15 ó reivindicación 16, caracterizada porque el diluyente además comprende alcohol deshidratado.

18. El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la solución de concentrado se diluye 1:9 con 0.9% de solución de cloruro de sodio.

19. Una forma de dosis líquida de CCI-779 caracterizada porque es formada de acuerdo con el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18.

20. Un método para incrementar la estabilidad de almacenamiento de CCI-779, el método caracterizado porque comprende la etapa de liofilizar una solución que comprende 25 mg/ml a 100 mg/ml de CCI-779, alcohol t-butílico, y un pH de 4 a 6.

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque la solución además comprende 2 a 5% p/v de manitol.

22. Un equipo caracterizado porque comprende un recipiente para la CCI-779 liofilizada de conformidad con la reivindicación 14 y un solvente para reconstitución de la misma.

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-02-01-072
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

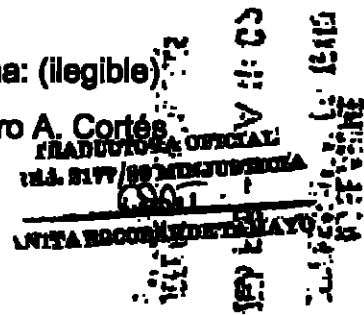
APOSTILLA

(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 como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Melody L. Marsden, Notario, Condado de Montgomery, Commonwealth de Pennsylvania

Certificado

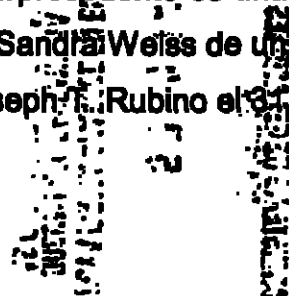
5. en Harrisburg, Pennsylvania
6. el día 8 de diciembre de 2005
7. por Pedro A. Cortés, Secretario del Commonwealth de Pennsylvania
8. No. 200545187
9. Sello/Estampilla
Sello dorado.
10. Firma: (ilegible)
Pedro A. Cortés



Estado de Pennsylvania
Condado de Montgomery

El 7 de diciembre de 2005, certifico que el documento adjunto/precedente es una fotocopia verdadera, exacta, completa e inalterada hecha por Sandra Weiss de un documento de Cesión ejecutado por el Cedente nombrado Joseph M. Rubino el 3 de julio de 2003.

(firma: ilegible)
Notario Público



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

57247.
Anita Escobar.
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEDIA
LAS FUENTES INDICADAS

2056 FEB -2 A 11: 02
1403
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Commonwealth de Pennsylvania

Sello Notarial

**Melody L. Marsden, Notario Público
Lower Gwyned Twp. Condado de Montgomery
MI Comisión Expira el 26 de julio de 2008**

Sello Notarial

Miembro, Asociación de Notarios de Pennsylvania

2008

2008

AM-101406L1

CESIÓN

POR CUANTO, Joseph T. Rubino, en adelante llamado CEDENTE, ha inventado y es el propietario de una invención llamada FORMULACIONES LIOFILIZADAS DE CCI-779, habiendo sido dicha invención expresada y descrita en la solicitud de Patente de Invención de los Estados Unidos que ha sido preparada en conexión con dicha invención, y que ha sido firmado por el CEDENTE; y

POR CUANTO, Wyeth, una corporación organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware y comprometida en negocios en Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, en adelante llamada CESIONARIO, desea adquirir dicha invención y cualquiera y todas las solicitudes de Patentes de Invención y cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos y los países extranjeros que pudiese expedirse para ello;

AHORA, POR LO TANTO, EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR que en contraprestación de la suma de Un Dólar (\$1.00) pagada al CEDENTE por el CESIONARIO, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, y por otras causas contractuales adecuadas, el CEDENTE ha vendido, cedido y transferido, y por el presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios, todo el derecho, título e interés para, de y dentro de los Estados Unidos y todos los países extranjeros, en y de la invención anteriormente mencionada y en y de cualquier solicitud de Patente de Invención que el CESIONARIO a costo propio puede ocasionar que se presente en los Estados Unidos, bajo un tratado internacional, o en cualquier país extranjero, y en cualquier patente de los Estados Unidos o extranjera que pudiese otorgarse sobre

dicha invención, incluyendo cualquier extensiones, divisiones, reemisiones, continuaciones o continuaciones en parte.

Y el CEDENTE por el presente autoriza y solicita al Director de Patentes y Marcas de los EE.UU. para que expida cualquiera y todas las Patentes de Invención al CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios, como el propietario de todo derecho, título e interés en ello.

Y por dicha contraprestación, por el presente se conviene y acuerda que a solicitud y costa del CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios, el CEDENTE ejecutará cualquier documento adicional y hará dichas otras acciones y cosas según sean necesarias y adecuadas para obtener Patentes de Invención para dicha invención en los Estados Unidos y en dichos países extranjeros según el CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios elijan, y traspasará el título de ello al CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, esta cesión ha sido firmada en las fechas indicadas a continuación.

Fecha: 31 de julio de 2003

(firma: ilegible)

(SELLO)

Joseph T. Rubino

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de Nueva York)
) ss:
 Condado de Rockland)

Ante mí, el suscrito, un notario público, en y para el condado anteriormente mencionado, en este día 31 de julio de 2003, **Joseph T. Rubino** compareció personalmente quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y quien reconoció que la ejecución del mismo era un acto y acción libre de su parte y que deseaba que el mismo fuese registrado como tal.

Roseann D. Jastrow
No. 01JA6085816
 Calificado en el Condado de Rockland
 Mi Comisión Expira el 01-08-2007

(firma: ilegible)
 Notario Público

Solicitud de Patente de Invención de los Estados Unidos Número Serial 60/490.293, presentada el 7-25-03.

 Howson and Howson

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Bajo el Secretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de Los Estados Unidos

02 de marzo de 2004

PTAS

HOWSON AND HOWSON

CATHY A. KODROFF

SPRING HOUSE CORPORATE CENTER, BOX 457

SPRING HOUSE, PA 19477

**OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO**

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE CARRETEL Y MARCO CUYAS REFERENCIAS SE MENCIONAN MAS ADELANTE.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE CONTIENE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA

NOTIFICACION EN EL TELEFONO 703-308-9723. POR FAVOR ENVIE LAS SOLICITUDES DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

FECHA DE REGISTRO: 08/14/2003 CARRETEL / MARCO: 014378/0359

NUMERO DE PAGINAS: 3

RESUMEN: TRASPASO DE LOS INTERESES DEL CEDENTE(S) (VER DOCUMENTO PARA DETALLES).

CEDENTE:

RUBINO, JOSEPH T.

FECHA DEL DOCUMENTO: 07/31/2003

CESIONARIO:

WYETH

FIVE GIRALDA FARMS

MADISON, NEW JERSEY 07940

NUMERO DE SERIE: 60490293

FECHA DE PRESENTACION: 07/25/2003

PATENTE NUMERO:

FECHA DE EXPEDICION:

MARY BENTON, EXAMINADOR

DIVISION DE TRASPASOS

OFICINA DE REGISTROS PUBLICOS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 1 de febrero de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

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**bears the seal/stamp **MELODY L MARSDEN, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania

6. The 8th day of December, 2005

7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania

8. No : 200545187

9. Seal/Stamp

10. Signature

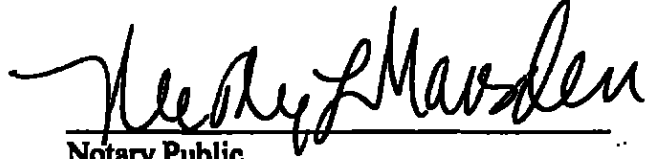
Pedro A. Cortés

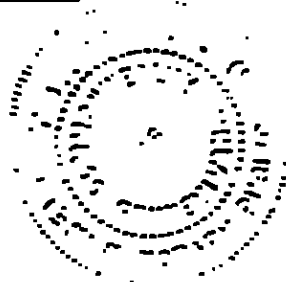
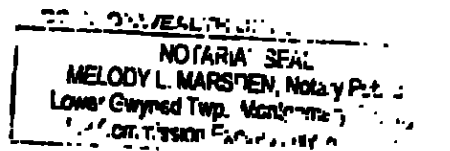
Pedro A. Cortés

State of Pennsylvania

County of Montgomery

On December 7, 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 Assignor Joseph T. Rubino on July 31, 2003.


Notary Public



ASSIGNMENT

WHEREAS, Joseph T. Rubino, hereinafter referred to as ASSIGNOR, has invented and is the owner of an invention entitled CCI-779 LYOPHILIZED FORMULATIONS, said invention being fully set forth and described in the application for Letters Patent of the United States which has been prepared in connection with said invention, and which has been signed by ASSIGNOR; and

WHEREAS, Wyeth, a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the state of Delaware and engaged in business at Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, hereinafter referred to as ASSIGNEE, is desirous of acquiring the said invention and any and all applications for Letters Patent and any and all Letters Patent of the United States and foreign countries which may be issued therefore;

NOW, THEREFORE, THIS IS TO WITNESS that in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00) paid to ASSIGNOR by ASSIGNEE, the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good and valuable consideration, ASSIGNOR has sold, assigned and set over, and hereby do sell, assign and set over, unto ASSIGNEE, its successors and assigns, the entire right, title and interest for, to and within the United States and all foreign countries, in and to the aforesaid invention and in and to any application for Letters Patent which ASSIGNEE at its expense may cause to be filed in the United States, under an international treaty, or in any foreign country, and in any United States or foreign patent which may be granted on said invention, including any extensions, divisions, reissues, continuations, or continuations-in-part.

And ASSIGNOR hereby authorize and request the Director of the USPTO to issue any and all Letters Patent of the United States to ASSIGNEE, its successors and assigns, as owner of all right, title and interest therein;

And for said consideration, it is hereby covenanted and agreed that at the request and expense of ASSIGNEE, its successors and assigns, ASSIGNOR will execute any further papers and do such other acts and things as may be necessary and proper to procure Letters Patent of said invention in the United States and in such foreign countries as ASSIGNEE, its successors and assigns may elect, and vest the full title thereto in ASSIGNEE, its successors and assigns;

66

IN WITNESS WHEREOF, this assignment has been executed on the dates indicated below.

Date 31-July-2003

Joseph T. Rubino (SEAL)
Joseph T. Rubino

NOTARIAL CERTIFICATE

State of New York :
County of Rockland : ss.

Before me, the undersigned, a notary public, in and for the country aforesaid, on this 31st day of July, 2003, personally appeared Joseph T. Rubino to me known to be the person described in and who executed the foregoing instrument and who acknowledged the execution of the same as a free act and deed and desired the same to be recorded as such.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007

Rose Ann D. Jastrow
Notary Public

Application for United States Letters Patent Serial Number 60/490,293, filed 7-25-03

Howson and Howson

[Handwritten mark]



63

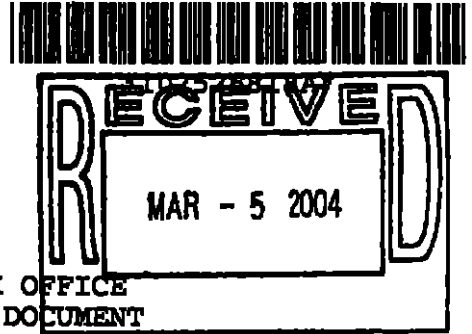
UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

MARCH 02, 2004

PTAS

HOWSON AND HOWSON
CATHY A. KODROFF
SPRING HOUSE CORPORATE CENTER, BOX 457
SPRING HOUSE, PA 19477



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 08/14/2003

REEL/FRAME: 014378/0359
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
RUBINO, JOSEPH T.

DOC DATE: 07/31/2003

ASSIGNEE:
WYETH
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NEW JERSEY 07940

SERIAL NUMBER: 60490293
PATENT NUMBER:

FILING DATE: 07/25/2003
ISSUE DATE:

MARY BENTON, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

66

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 33
- ◆ 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 []

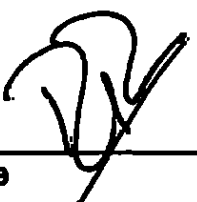
INCOMPLETA []

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 68

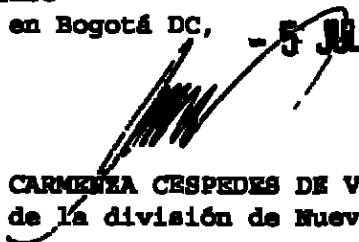
2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	06 17792
	Solicitud internacional	US2004/023773
	Fecha inicio fase nacional	25/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	871
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, - 5 JUL 2006


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

Jramos