

P-2021/39839

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0017509**Solicitud de patente a nombre de **THE POPULATION COUNCIL, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad THE POPULATION COUNCIL, INC., domiciliada en Nueva York, Estados Unidos de América solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **20164** notificado electrónicamente el 12 de diciembre de 2022, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al título

El examinador indica que el título inicial no revela el objeto divulgado en la descripción y reivindicaciones. Al respecto, el solicitante acepta la modificación propuesta del título a: "SISTEMA VAGINAL REUTILIZABLE QUE COMPRENDE SEGESTERONA Y ETINILESTRADIOL"

2. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de diez (10) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 18 de octubre de 2022. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1** Se eliminó la expresión "para prevenir el embarazo" de todo el capítulo reivindicatorio.
- 2.2** Se eliminó el término "aproximadamente" y "aproximado" de la expresión "promedio aproximado" de todo el capítulo reivindicatorio.
- 2.3** Se incluyó el enlace gramatical "caracterizado por" para darle mayor claridad a la estructura de las reivindicaciones.
- 2.4** Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2 a 4.

- 2.5** Se reenumeraron las nuevas reivindicaciones y se ajustó la dependencia de acuerdo a su nueva correspondencia.

Al respecto, me permito señalar que dichas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, pues se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas menor, no supera las 10 cláusulas, que el presentado y estudiado inicialmente por su Despacho.

4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

- 4.1.** El examinador indica que las anteriores reivindicaciones 1, 5 a 8 y 13 indican el uso que puede darse al producto reivindicado. Frente a lo anterior, me permito informar que se ha eliminado la referencia “para prevenir el embarazo” por lo que esta objeción debe entenderse por superada.
- 4.2.** El examinador establece que los términos “aproximadamente” o “aproximado” son imprecisos. Atendiendo esta observación, el solicitante ha eliminado dichos términos, por lo que esta objeción debe verse por superada.

- 4.3.** El examinador señala que las anteriores reivindicaciones 1, 5, 6 y 8 se refieren “*únicamente a valores de liberación de fármaco*” que corresponden a resultados a alcanzar y no definen el producto. Al respecto, el solicitante llama la atención al examinador en cuanto a que la Guía para el examen de solicitudes de patente de esta Superintendencia, permite la inclusión de resultados a alcanzar. *“Cuando las reivindicaciones reclamen un producto o un procedimiento definido por sus características técnicas esenciales, el solicitante podrá incluir o acompañar dichas características con resultados a alcanzar”.*

Por lo tanto, si la reivindicación independiente menciona todas las características técnicas esenciales de la invención, es decir la cantidad de estradiol y de acetato de segesterona, y además hace referencia a resultados a alcanzar, o si estos últimos se encuentran en las reivindicaciones dependientes, no se objetará la información relativa a los resultados a alcanzar por Art. 30.” (Págs. 35 y 36, énfasis añadido).

Además, el solicitante aclara que incluir esta información no amplía el alcance de la reivindicación, ya que la cantidad del medicamento contenido en el sistema es constante. Por lo que esta objeción debe entenderse por superada.

- 4.4.** El examinador particularmente indica que en la reivindicación 8 definir el tamaño de partícula D90 es un resultado a alcanzar. Al respecto, me permito manifestar el desacuerdo del solicitante ante esta objeción, toda vez que el tamaño de partícula es una propiedad de un compuesto medible por métodos conocidos y estandarizados, de tal manera, que al identificarse el compuesto reclamado no puede abarcar un sinnúmero de alternativas, sino solamente la que está definida por el rango del tamaño de partícula. Por lo que, solicitamos la rectificación que esto no es un resultado a alcanzar sino una característica técnica que define adicionalmente los compuestos incluidos en el sistema.
- 4.5.** El examinador señala que las reivindicaciones 9 y 10 no son claras porque mencionan que la segesterona se encuentra en forma de poliformo pero no se caracterizan las formas polimórficas. Frente a lo anterior, el solicitante

manifiesta su desacuerdo, toda vez que dichas formas polimórficas ya son conocidas, como se referencia en el párrafo 126 de la descripción originalmente presentada. Véase por ejemplo la forma HU0004967 adjunta para referencia del examinador. Adicionalmente, la figura 2 de la solicitud radicada contiene los patrones DRX de las formas I y II. De tal manera, que esto al no ser parte de las características esenciales de la invención, solicitamos sea retirada la objeción.

- 4.6.** El examinador informa que la reivindicación 1 contiene más de un enlace gramatical “que comprende”. Al respecto, me permito informar que se ha incluido el enlace gramatical “caracterizado porque” para separar efectivamente el preámbulo de la parte característica.
- 4.7.** El examinador indica que el sistema vaginal de las reivindicaciones 2 a 4 y 7 está definido por su proceso de fabricación, pero un producto solo puede definirse así cuando es nuevo e inventivo y no puede definirse por sus características técnicas esenciales. Al respecto, me permito remitir al examinador al capítulo reivindicatorio modificado en donde se han retirado las características que se referían al proceso de fabricación y me permito aclarar que definir la dureza Shore A y la fatiga del elastómero es una propiedad física distinguible del polímero aceptada por la Guía de Examen de patentes de esta Superintendencia cuando se incluyen polímeros y no se refiere a características del proceso de fabricación.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye diez (10) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Nivel inventivo

El examinador establece que las anteriores reivindicaciones 1-20 no cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos **D1** (WO9804220) y **D2** (WO2016065096).

Con respecto, a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que “*se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es simplemente una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo que demuestre su altura inventiva. Es decir, para concluir que la materia reclamada no es inventiva, el análisis debe **necesariamente demostrar** que la invención estudiada hubiese sido obvia para una persona versada en la materia en vista del estado de la técnica.

Estado de la técnica más cercano, problema técnico y solución del mismo

El Oficio No. 20164 señala al documento D1 como estado de la técnica más cercano. D1 divulga un anillo vaginal que contiene un cuerpo anular hecho de un primer material polimérico que tiene un canal interno hueco adaptado para recibir un núcleo que contiene un medicamento administrable intravaginalmente dispersado en un segundo material polimérico. Donde dichos materiales poliméricos pueden ser un elastómero de silicona.

De acuerdo con el examinador, **la única** diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el sistema divulgado en D1 consiste en la presencia de platino.

Se ha indicado que el problema técnico a resolver es modificar el sistema conocido en D1 con el fin de obtener un sistema alternativo.

Al respecto, me permito respetuosamente señalar el desacuerdo del solicitante.

El examinador no estudió ni comparó completamente todas y cada una de las características técnicas esenciales plasmadas en la reivindicación 1 y pasó por alto varias diferencias con D1 que se evidencian desde la tabla comparativa, que incluyen las relaciones de hidruro/vinilo desde 1:1 a 1,3: 1 antes del curado y la carga del catalizador. Estos elementos son importantes para controlar la eficacia del sistema reclamado, como explica el Dr. Variano en su declaración adjunta (original y traducida) a este memorial.

Así las cosas, las diferencias que tiene el sistema vaginal reutilizable con D1 son:

- Un cuerpo de anillo que comprende una concentración de platino de 3 a 10 ppm y una relación de hidruro a vinilo de 1:1 a 1,3: 1 antes del curado
- Cada núcleo de los dos núcleos comprende un elastómero de silicona curado por condensación.
- Un segundo núcleo cilíndrico que comprende un tercer elastómero de silicona de curado por condensación.

Estas diferencias permiten que el sistema de anillo vaginal reutilizable actualmente reivindicado logre su objetivo de proporcionar anticoncepción durante trece ciclos de uso del producto mediante la administración de una combinación eficaz de acetato de segesterona y etinilestradiol durante cada primer período de 21 días en cada uno de los trece ciclos de uso del producto.

Como se describe en la presente solicitud, el sistema de anillo vaginal reutilizable comprende un "cuerpo de anillo" y dos "núcleos". Cada núcleo está cargado con ciertas cantidades de uno o ambos de etinilestradiol y acetato de segesterona. Tan pronto como los núcleos se insertan en el cuerpo del anillo, los fármacos comienzan a difundirse fuera de los núcleos. Y debido a que el sistema de anillo no se inserta inmediatamente en la vagina de una mujer, el fármaco se acumula en el cuerpo del anillo, ya que ambos agentes activos pasan de entornos de alta concentración (los núcleos) a un entorno de baja concentración (el cuerpo del anillo). Cuanto mayor sea la demora entre la producción y el primer uso, más medicamento estará presente en el cuerpo del anillo cuando el sistema de anillo vaginal reutilizable se inserte en la vagina de una mujer. Tras el primer uso, el exceso de fármaco presente en el cuerpo del anillo migra fuera del cuerpo del anillo y entra en la circulación de la mujer, creando un "efecto de explosión".

Si bien es necesario un efecto de explosión inicial controlado, si el sistema está diseñado incorrectamente, el efecto de explosión inicial puede resultar en que el cuerpo absorba demasiado fármaco en un corto período de tiempo. Esto puede provocar efectos secundarios indeseables, como náuseas y vómitos.

Para un producto diseñado para ser reutilizado durante trece ciclos de uso del producto, el fenómeno del efecto de explosión presenta desafíos adicionales porque debe tenerse en cuenta en cada inserción inicial del sistema reutilizable durante cada

uno de los trece primeros períodos de 21 días. Debe tenerse en cuenta porque ni el etinilestradiol ni el acetato de segesterona dejan de migrar de los núcleos al cuerpo del anillo durante cada uno de los trece períodos de 7 días "fuera". Durante estos períodos de 7 días "fuera", el fármaco vuelve a acumularse en el cuerpo del anillo, de modo que se libera otra explosión de fármaco cuando la mujer reinserta el sistema. No poder controlar cuánto fármaco se proporciona en cada explosión puede causar efectos secundarios graves y/o provocar que haya muy poco fármaco disponible durante los ciclos posteriores de uso del producto, de modo que la eficacia general del sistema se vea afectada.

Los inventores de D1 reconocieron este fenómeno de "efecto de explosión" y trataron de controlarlo insertando los núcleos en el cuerpo del anillo justo antes de que el paciente los usara. Sin embargo, este enfoque de intentar controlar el efecto de explosión mediante la inserción de núcleos con fármacos antes de su uso no es factible para un producto comercial dado que un producto de esta naturaleza debe ser preensamblado para facilitar el uso del paciente y cumplir con las regulaciones.

Como se indica en la Declaración del Dr. Variano, este efecto de explosión fue uno de los problemas fundamentales trabajó, junto con el perfil general de liberación de fármacos del sistema de anillos. Además, de abordar el efecto de explosión, se tuvieron que re-diseñar los núcleos así como el cuerpo del anillo. De tal forma, que los núcleos de D1 no fueron adecuados debido a sus propiedades estructurales poco aceptables y variaciones en las tasas de liberación, el Dr. Variano tuvo que re-diseñar dichos núcleos. La ingeniería fue necesaria para determinar que el núcleo que comprende acetato de segesterona pero no etinilestradiol requería un sistema dual de dos polímeros curados usando dilaurato de dibutilestano y un agente de viscosidad.

Además, se determinó que era necesario usar un catalizador de platino para el polímero del cuerpo del anillo, controlando cuidadosamente la proporción de hidruro a vinilo antes del curado.

Los cambios descritos anteriormente finalmente proporcionaron un sistema de anillo reutilizable que podía liberar de manera confiable una cantidad eficaz de etinilestradiol y acetato de segesterona durante cada uno de los trece ciclos de uso del producto sin un efecto explosivo no deseado. Sin embargo, cada cambio que se hizo para resolver un problema resultó en problemas nuevos e imprevistos. A pesar de los años de experiencia y pericia en el sistema de anillo del tipo reclamado actualmente, el Dr. Variano no esperaba que se superaran todos los problemas, dado que el ajuste de un

parámetro en el sistema de anillo reutilizable resultó afectar otros que se incluyen a continuación.

Como afirmó el Dr. Variano, el uso de un anillo del tipo actualmente reivindicado crea dos problemas que deben controlarse: **1) la tasa de difusión de la hormona desde los núcleos hacia el cuerpo del anillo; y 2) la tasa de difusión de la hormona desde el cuerpo del anillo hacia el paciente.** La velocidad de difusión del etinilestradiol a través del cuerpo del anillo y hacia el paciente está influenciada por varios factores, incluida la carga del catalizador y la proporción de hidruro:vinilo, **ninguno de los cuales se revela, enseña o sugiere en D1.**

D1 no revela ni contempla la razón fundamental por la que la carga de catalizador y las proporciones de hidruro:vinilo sean críticas en el presente sistema.

Estos elementos son críticos en el sistema reivindicado actualmente porque el platino cataliza una reacción de acoplamiento entre el etinilestradiol, un agente activo en el sistema, y el hidrosilano sin reaccionar (el hidruro en la relación hidruro:vinilo) en el cuerpo del anillo. Este proceso se describe en detalle en la presente solicitud y las características se reclaman en las reivindicaciones en trámite. Declaración de Variano ¶ 29.

Si no se incluyen cantidades y proporciones adecuadas del catalizador de platino, hidruro de sililo o silano de vinilo, pueden surgir varios problemas. Por un lado, si la cantidad de hidruro en el sistema es demasiado grande, el etinilestradiol que se requiere administrarse a la una mujer se encontraría secuestrado en el anillo, afectando la tasa de liberación de etinilestradiol (es decir, la eficacia) y/o la plazo de vida útil del sistema de anillo. Por otro lado, si la cantidad de hidruro es insuficiente, el etinilestradiol que de otro modo quedaría retenido en el anillo puede liberarse de manera descontrolada, de manera que la mujer que usa el anillo reciba demasiado etinilestradiol, lo que resultará en eventos adversos por sobreexposición. Declaración de Variano ¶ 30.

El Dr. Variano y su equipo no eran conscientes de este fenómeno antes de cambiar a un catalizador de platino y no podían entender por qué estaban observando variaciones de lote a lote en el comportamiento del sistema de anillos. No fue hasta que el Dr. Variano y su equipo comprendieron que el etinilestradiol se unía de manera irreversible al esqueleto del polímero del cuerpo del anillo que comenzaron a investigar la relación hidruro:vinilo. Dentro del presente sistema de anillos, la relación

hidruro:vinilo no tuvo un efecto perceptible en las propiedades físicas del polímero y no era una variable que un científico hubiera considerado modificar por ningún motivo, sin el descubrimiento del Dr. Variano. Además, el Dr. Variano determinó que se requerían proporciones relativamente específicas de hidruro a vinilo (aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,3:1 antes del curado) para obtener las tasas de liberación de hormonas deseadas durante 13 ciclos de uso del producto. Declaración de Variano ¶ 31.

Según el Dr. Variano, el efecto de estos cambios no podía predecirse de antemano y necesitaba ser evaluado empíricamente. Y en opinión del Dr. Variano, el sello distintivo de un campo impredecible es aquel en el que no se puede predecir con precisión el impacto de los cambios de formulación. Declaración de Variano ¶ 32.

Nada en **D1** proporciona información sobre el secuestro de etinilestradiol o proporciona una expectativa razonable de que este problema podría resolverse a través de la "optimización" convencional. Por el contrario, una persona que lea cualquiera de estas referencias no habría sido consciente del problema del secuestro, y mucho menos consciente de cualquier forma práctica de resolverlo. Declaración de Variano ¶¶ 33-34.

En resumen, la sensibilidad del presente sistema a la concentración de platino, así como la relación hidruro:vinilo, no se conocían, y mucho menos, se contemplaron en el momento en que se publicó **D1**. Por lo tanto, no habría sido obvio modificar estos elementos para desarrollar un sistema de anillo que proporcionara la tasa de liberación de etinilestradiol adecuada durante trece ciclos de uso del producto. Declaración de Variano ¶ 35.

Los reclamos del solicitante mencionan además la cantidad de etinilestradiol recuperable después de aproximadamente 18 meses de almacenamiento. Como reconoció el Dr. Variano, en el momento en que se desarrolló Saleh, no había métodos analíticos disponibles para medir la variabilidad en la cantidad de etinilestradiol recuperado. Sin tales métodos, hubiera sido imposible determinar la eficacia del anillo de Saleh en 13 ciclos de uso del producto. No fue hasta que el Dr. Variano desarrolló un método analítico y de extracción para medir cuantitativamente la recuperación de etinilestradiol que el Dr. Variano y su equipo entendieron que había un problema relacionado con la recuperación de etinilestradiol. Después de identificar este problema, el Dr. Variano descubrió posteriormente la importancia de las proporciones de hidruro:vinilo y concentraciones de platino reclamadas actualmente y, por lo tanto,

pudo lograr la recuperación de etinilestradiol deseada después de 18 meses. Declaración de Variano ¶ 36.

Con base en lo que el Dr. Variano ahora entiende acerca de la sensibilidad del sistema de anillo reclamado, no hay nada en **D1** que sugiera que podría proporcionar una administración activa controlada durante trece ciclos de uso del producto sin una variación significativa de anillo a anillo. Declaración de Variano ¶ 37.

Además de lo anterior, y como comenta el Dr. Variano, la presencia de un catalizador de estaño utilizado para curar los polímeros del núcleo es otro factor que afecta inesperadamente la velocidad de liberación del acetato de segesterona y el etinilestradiol. Por ejemplo, mientras que el uso de octanoato estannoso como catalizador proporcionó núcleos con las propiedades físicas necesarias para entregar la cantidad adecuada de etinilestradiol y acetato de segesterona, el Dr. Variano descubrió que este catalizador no se podía aumentar. Para abordar ese problema, el Dr. Variano sustituyó el dilaurato de dibutilestaño por octanoato estannoso, esperando que proporcionara núcleos que se comportaran de manera similar a los núcleos preparados previamente. Para sorpresa del Dr. Variano, descubrió que el uso de dilaurato de dibutilestaño cambiaba las velocidades de difusión del acetato de segesterona y el etinilestradiol de los núcleos al cuerpo del anillo y, posteriormente, del cuerpo del anillo al paciente. Por lo tanto, la selección del catalizador para los núcleos era otro parámetro más que tenía que controlarse para llegar al presente sistema de anillos reivindicado. Declaración de Variano, ¶¶ 38-39.

En vista de los numerosos parámetros que necesitaban ser controlados, y en vista del hecho de que la técnica no reconocía que alguno de estos parámetros necesitaba ser controlado para obtener las tasas de liberación necesarias durante 13 ciclos de uso del producto, se habría requerido mucho más que la optimización de rutina del sistema de anillos de Saleh para llegar al sistema actualmente reclamado.

D2 no soluciona las deficiencias de **D1**, ya que **D2** no revela un sistema de anillo configurado para usar hasta 13 ciclos de 21 días cada uno que comprenda núcleos que contengan acetato de segesterona y etinilestradiol.

En cambio, D2 se dirige a anillos intravaginales configurados para 90 días de uso, donde la API se agrega directamente al cuerpo del anillo. Nada en D2 enseña o sugiere cómo preparar un sistema de anillos vaginales que comprenda núcleos cargados con

API, ni cómo configurar el sistema para lograr las tasas de liberación reclamadas por la Solicitante en 13 ciclos de productos.

Además, aunque en **D2** se discute la reacción catalizada por platino de API que contienen alquinos terminales con su elastómero de silicona, no hay ninguna enseñanza o sugerencia sobre la relación vinilo:hidruro actualmente reivindicada o la cantidad de catalizador de platino en el elastómero para controlar la reacción. En cambio, D2 se enfoca solo en el tamaño de partícula del fármaco y las condiciones de curado utilizadas para producir el anillo para lograr el efecto deseado.

En vista del hecho de que ninguna de las anterioridades reconocía que estos parámetros debían controlarse para obtener las tasas de liberación necesarias durante 13 ciclos de uso del producto, se habría requerido mucho más que la optimización de rutina del sistema de anillos de D1 o D2 para llegar a la sistema actualmente reclamado, es decir un esfuerzo intelectual arduo de la persona normalmente versada en la materia.

En consecuencia, el Solicitante respetuosamente afirma que el sistema de anillos reclamado no es obvio sobre **D1** solo o en combinación con **D2** y espera que el Examinador retire las objeciones.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud no habría sido obvia. tampoco se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

Consideraciones finales

La combinación de D1 y D2, no permite suplir las deficiencias de cada una de dichas solicitudes, ya que ninguna de ellas revela o hace el sistema de anillos vaginal para prevenir el embarazo. En consecuencia, el Solicitante sostiene que el sistema reclamado es inventivo con respecto a D1 y D2, ya sea individualmente o en combinación.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo título refleja de forma clara el objeto de la invención.
- ii) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- iii) La invención de la presente solicitud es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486; y
- iv) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por diez (10) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.
- Declaración del inventor Dr. Bruce Variano (Original del inglés y traducida).

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un sistema vaginal reutilizable caracterizado por que comprende:

un cuerpo de anillo de elastómero de silicona que tiene una
concentración de platino de 3 ppm a 10 ppm y una proporción de
hidruro/vinilo de 1:1 a 1,3:1 antes del curado,

en el que el cuerpo del anillo de elastómero de silicona comprende dos
núcleos, comprendiendo cada núcleo un elastómero de silicona curado
por condensación y dilaurato de dibutilestaño;

los núcleos contienen, en total, 103 mg de acetato de segesterona y
17,4 mg de etinilestradiol;

en el que el sistema está configurado para liberar un promedio de 0,15
mg/día de acetato de segesterona y un promedio de 0,013 mg/día de
etinilestradiol, o cantidades bioequivalentes del mismo, durante hasta 13 ciclos
de 21 días cada uno; y

en donde 80% a 90% del etinilestradiol es recuperable del sistema
después de 18 meses de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa
y en donde no más de 10% a 20% de etinilestradiol – experimenta
hidrosililación con el hidrosilano sin reaccionar en el cuerpo anular después de
18 meses de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa.

2. Un sistema vaginal multicomponente de 13 ciclos para prevenir el embarazo,
comprendiendo el sistema:

a. un cuerpo anular de elastómero de silicona adaptado para recibir los

núcleos primero y segundo que contienen fármaco, comprendiendo el cuerpo anular un elastómero de silicona que tiene una concentración de platino de 3 ppm a 10 ppm y una relación hidruro/vinilo de 1:1 a 1,3:1 antes del curado;

b. núcleos primero y segundo que comprenden, en total, 103 mg de acetato de segesterona y 17,4 mg de etinilestradiol, comprendiendo además
5 cada núcleo uno o más elastómeros de silicona curados por condensación y dilaurato de dibutilestaño;

en el que el sistema está configurado para liberar un promedio de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio de 0,013 mg/día de
10 etinilestradiol, o una cantidad bioequivalente de uno o ambos, durante hasta 13 ciclos de 21 días cada uno; y

donde del 80% al 90% del etinilestradiol es recuperable del sistema después de 18 meses de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa.

15 3. Un sistema vaginal multicomponente, caracterizado porque comprende:

a. un cuerpo anular de elastómero de silicona adaptado para recibir los núcleos primero y segundo que contienen fármaco, comprendiendo el cuerpo anular un elastómero de silicona que tiene una proporción de hidruro/vinilo de 1:1 a 1,3:1 antes del curado y una concentración de platino de 3 ppm a 10
20 ppm;

b. núcleos primero y segundo que comprenden, en total, 103 mg de acetato de segesterona y 17,4 mg de etinilestradiol, comprendiendo cada núcleo uno o más elastómeros de silicona curados por condensación y dilaurato de dibutilestaño;

en el que el sistema está configurado para liberar un promedio de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio de 0,013 mg/día de etinilestradiol, o una cantidad bioequivalente de uno o ambos, durante hasta 13 ciclos de 21 días; y

5 en el que no más de 10% a 20% del etinilestradiol experimenta hidrosililación con el hidrosilano sin reaccionar en el cuerpo del anillo después de 18 meses de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa.

4. Un sistema vaginal reutilizable de 13 ciclos que comprende: un cuerpo de
10 anillo de elastómero de silicona que tiene una concentración de platino de 3 ppm a 10 ppm y una proporción de hidruro/vinilo de 1:1 a 1,3:1 antes del curado, en el que el cuerpo anular de elastómero de silicona comprende dos núcleos que contienen fármaco, comprendiendo cada núcleo acetato de segesterona, etinilestradiol o una combinación de los mismos,
15 y comprendiendo cada núcleo además uno o más elastómeros de silicona curados por condensación y dilaurato de dibutilestaño;
teniendo el cuerpo del anillo de elastómero de silicona una dureza Shore A de 25 a 30, una fatiga media paralela a los núcleos de 95% y una fatiga media perpendicular a los núcleos de 98%;

20 en el que el sistema está configurado para liberar un promedio de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio de 0,013 mg/día de etinilestradiol, o una cantidad bioequivalente de uno o ambos, durante hasta 13 ciclos de 21 días cada uno; y

donde 80% a 90% del etinilestradiol es recuperable del sistema después

de 18 meses de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa.

5. Un sistema vaginal multicomponente de 13 ciclos para prevenir el embarazo, caracterizado porque comprende:

5 a. un cuerpo anular de elastómero de silicona que comprende un elastómero de silicona que tiene una relación hidruro/vinilo de 1:1 a 1,3:1 antes del curado y una concentración de platino de 3 ppm a 10 ppm;

 b. un primer núcleo que comprende un primer y segundo elastómeros de silicona curados por condensación, dilaurato de dibutilestano y un agente
10 de viscosidad, el primer y segundo elastómeros de silicona impregnados con una primera cantidad de partículas de acetato de segesterona que tienen una distribución de tamaño de partícula: D90 de no más de 10 micras y un D50 de no más de 5 micras;

 c. un segundo núcleo que comprende un tercer elastómero de silicona
15 curado por condensación y dilaurato de dibutilestano,

 donde el tercer elastómero de silicona está impregnado con una segunda cantidad de partículas de acetato de segesterona y una cantidad de partículas de etinilestradiol, donde además las partículas de etinilestradiol tienen un tamaño de partícula distribución de 100% máx. 15 micras, 99% máx. 12,5
20 micras, 95% 5 máx. 10 micras y máx. 40% menor o igual a 1,3 micras;

 en el que los elastómeros de silicona primero, segundo y tercero contienen en total 103 mg de acetato de segesterona y 17,4 mg de etinilestradiol; en el que el sistema de anillos está configurado para liberar un promedio de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio de 0,013

mg/día de etinilestradiol, o una cantidad bioequivalente de uno o ambos, durante hasta 13 ciclos de 21 días cada uno; y

5 en el que no más del 10% al 15% del etinilestradiol experimenta hidrosililación con el hidrosilano sin reaccionar en el cuerpo del anillo después de 18 meses de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa.

6. El sistema vaginal de la reivindicación 5, caracterizado porque al menos el 75% del 20% del acetato de segesterona comprende acetato de segesterona Forma polimórfica I.

10

7. El sistema vaginal de la reivindicación 5, caracterizado porque el acetato de segesterona comprende hasta un 25% de acetato de segesterona de forma polimórfica II.

15 8. El sistema vaginal de la reivindicación 5, caracterizado porque el segundo núcleo se cura a una temperatura de 60 °C a 90 °C.

9. El sistema vaginal de la reivindicación 8, en el que el segundo núcleo se cura a una humedad relativa de 1% a 2%.

20

10. Un sistema vaginal de 13 ciclos caracterizado porque comprende:

a. un cuerpo anular de elastómero de silicona que tiene una relación hidruro/vinilo de 1:1 a 1,3:1 antes del curado y una concentración de platino

de 3 ppm a 10 ppm;

b. partículas de acetato de segesterona que tienen una distribución de tamaño de partícula: D90 de no más de 10 micras; D50 de no más de 5 micras; y un D10 de no menos de 0,6 micras; c. partículas de etinilestradiol que tienen una distribución de tamaño de partícula de 100 % como máximo de 15 micrómetros, 99 % como máximo de 12,5 micrómetros, 95 % como máximo de 10 micrómetros y 40 % como máximo inferior o igual a 1,3 micrómetros;

en el que el sistema contiene, en total, 103 mg de acetato de segesterona y 17,4 mg de etinilestradiol.

10

15

20

DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Inventores: VARIANO, Bruce

Population Council, Inc.

Número de solicitud: 16/814,724

Fecha de presentación: 10 de marzo de 2020

Número de confirmación: 6876 Solicitante: The

Art Unit: 1619

Examinador: Nguyen, John P.

Expediente del abogado: 4336.0020001 Título:

SISTEMA PARA PROPORCIONAR CONTROL DE LA NATALIDAD

Declaración bajo 37 C.F.R. § 1.132

Yo, Dr. Bruce Variano, declaro y manifiesto lo siguiente:

1. Soy el inventor de la solicitud de patente de EE. UU. número 16/814,724 presentada el 10 de marzo de 2020, titulada "Sistema para proporcionar control de la natalidad".
2. Actualmente trabajo como científico principal, jefe de desarrollo farmacéutico en The Population Council, Inc. ("The Population Council") y tengo más de 30 años de experiencia en el desarrollo de productos farmacéuticos y técnicas analíticas. Obtuve mi doctorado en 1986 en química física de la Universidad de Nueva York en Nueva York, NY. He escrito más de 25 artículos de investigación revisados por pares y he adjuntado una copia de mi currículum vitae como Anexo A.
3. De 1986 a 1987, fui estudiante de posdoctorado en Bell Communications Research, donde mi investigación se centró en polímeros y coloides semiconductores bidimensionales.
4. En 1988, fui Director de Laboratorio del Laboratorio de Pruebas Analíticas en Industrial Testing Laboratories, donde desarrollé procedimientos de pruebas analíticas para fármacos, agua potable, amianto y narcóticos.
5. De 1988 a 1990, trabajé en Hitachi Instruments, donde investigué y desarrollé aplicaciones para instrumentación de fluorescencia.
6. De 1991 a 2002, trabajé en Emisphere Technologies en funciones de creciente responsabilidad, y finalmente obtuve el título de "Director asociado del Grupo de Química Física y Espectroscopia." En esta función, dirigí las actividades diarias del grupo y analicé datos para la biblioteca de agentes de entrega de la empresa.

7. He trabajado en The Population Council desde 2003. En mis dos primeros años allí, me desempeñé como científico en Desarrollo Farmacéutico. Me he desempeñado en mi puesto actual como científico principal, jefe de desarrollo farmacéutico durante los últimos 15 años. Como jefe de desarrollo farmacéutico, soy responsable del desarrollo de productos. También soy responsable de supervisar las actividades de fabricación de los productos de salud reproductiva de The Population Council para ensayos clínicos. Durante mi tiempo en The Population Council, he trabajado en numerosos proyectos, incluido el desarrollo y la comercialización del sistema de anillo vaginal reutilizable para prevenir el embarazo que es el objeto de la presente solicitud. Mis responsabilidades con respecto a este sistema también incluyen brindar apoyo técnico y orientación regulatoria.
8. He revisado la Acción de la Oficina no definitiva del 12 de junio de 2020 ("la Acción de la Oficina"), los comentarios del Examinador y las referencias citadas por el Examinador. También he revisado las reivindicaciones como rechazadas y las reivindicaciones enmendadas que se incluyen con esta declaración.
9. No estoy recibiendo ninguna compensación por preparar esta declaración aparte de mi salario estándar como empleado de The Population Council. Como inventor nombrado en la presente solicitud, entiendo que tengo derecho a una futura compensación adicional a través de la Ley Bayh-Dole si esta solicitud se emite como una patente. No estoy al tanto de cuánto seré compensado o cuándo recibiré esa compensación.

Las diferencias entre el anillo anticonceptivo reclamado y los anillos divulgados en Saleh afectan el rendimiento y la funcionalidad del anillo anticonceptivo reclamado

10. Entre otros rechazos, entiendo que el Examinador rechazó las reivindicaciones previamente en trámite porque eran obvias por: (i) Patente de EE. UU. No. 5,972,372 ("Saleh"); (ii) Saleh y EE. UU. 2014/0161758 ("Tamura"); (iii) Saleh y EE. UU. 2013/0171265 ("Saxena"); (iv) Saleh y EE. UU. 2002/0132801 ("Heil"); y (v) Saleh y HU 0004967 ("Magdolna"). He revisado cada una de estas referencias cuidadosamente y no estoy de acuerdo con la base del Examinador para rechazar las reivindicaciones en trámite.

11. Si bien Saleh revela ciertos anillos anticonceptivos, incluidos los anillos con acetato de segesterona y etinilestradiol, no estoy de acuerdo con la afirmación del Examinador de que habría sido obvio modificar el sistema de anillos de Saleh para llegar al sistema actualmente reclamado o que una persona experta en la técnica podría haber optimizado rutinariamente las enseñanzas de Saleh para lograr el sistema de anillos reclamado con alguna expectativa de éxito.
12. Creo que el Examinador ha pasado por alto numerosas diferencias entre la invención actualmente reclamada y los anillos anticonceptivos divulgados en Saleh. Estas diferencias afectan los perfiles de liberación de fármacos del sistema de anillo reivindicado y, lo que es más importante, mejoran la reproducibilidad de la liberación de ese fármaco. Estas características, que actualmente son reclamadas y no divulgadas ni contempladas por Saleh, incluyen:
 - a. un cuerpo de anillo que comprende un elastómero de silicona que tiene una concentración de platino de aproximadamente 3 ppm a aproximadamente 10 ppm y una relación de hidruro a vinilo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,3:1 antes del curado;
 - b. un primer núcleo cilíndrico que comprende un primer y un segundo elastómeros de silicona de curado por condensación, dilaurato de dibutilestano y un agente de viscosidad;
 - c. un segundo núcleo cilíndrico que comprende un tercer elastómero de silicona de curado por condensación (donde el segundo y tercer elastómero de silicona de curado por condensación son opcionalmente los mismos) y dilaurato de dibutilestano;
 - d. un sistema de anillo en el que no más de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 % del etinilestradiol sufre hidrosilación con hidrosilano sin reaccionar en el cuerpo del anillo después de aproximadamente 18 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa; y
 - e. rangos de $C_{\text{máx}}$ definidos para etinilestradiol y acetato de segesterona, después de 21 días, en cada uno de los "ciclos de uso del producto" primero, tercero y decimotercero. Un ciclo de uso del producto es un período de 28 días que incluye un "primer período" de 21 días, durante el cual el sistema de anillos está presente en la vagina de una mujer, y un "segundo período" de 7 días, durante los cuales el sistema de anillos está almacenado de forma segura mientras la mujer menstrúa.

13. Estas diferencias permiten que el sistema de anillo vaginal reutilizable actualmente reivindicado logre su objetivo de proporcionar anticoncepción durante trece ciclos de uso del producto mediante la administración de una combinación eficaz de acetato de segesterona y etinilestradiol durante cada primer período de 21 días en cada uno de los trece ciclos de uso del producto.
14. Para entender por qué una persona experta habría encontrado sorprendente este resultado y por qué habría requerido algo más que la optimización de los parámetros de Saleh para llegar al sistema de anillo vaginal reutilizable actualmente reclamado, es necesario entender cómo funciona el sistema.
15. Como se describe en la presente solicitud, el sistema de anillo vaginal reutilizable comprende un "cuerpo de anillo" y dos "núcleos". Cada núcleo está cargado con ciertas cantidades de uno o ambos de etinilestradiol y acetato de segesterona. Tan pronto como los núcleos se insertan en el cuerpo del anillo, los fármacos comienzan a difundirse fuera de los núcleos. Y debido a que el sistema de anillo no se inserta inmediatamente en la vagina de una mujer, el fármaco se acumula en el cuerpo del anillo, ya que ambos agentes activos pasan de entornos de alta concentración (los núcleos) a un entorno de baja concentración (el cuerpo del anillo). Cuanto mayor sea la demora entre la producción y el primer uso, más medicamento estará presente en el cuerpo del anillo cuando el sistema de anillo vaginal reutilizable se inserte en la vagina de una mujer. Tras el primer uso, el exceso de fármaco presente en el cuerpo del anillo migra fuera del cuerpo del anillo y entra en la circulación de la mujer, creando un "efecto de explosión".
16. Si bien es necesario un efecto de explosión inicial controlado, si el sistema está diseñado incorrectamente, el efecto de explosión inicial puede resultar en que el cuerpo absorba demasiado fármaco en un corto período de tiempo. Esto puede provocar efectos secundarios indeseables, como náuseas y vómitos.
17. Para un producto diseñado para ser reutilizado durante trece ciclos de uso del producto, el fenómeno del efecto de explosión presenta desafíos adicionales porque debe tenerse en cuenta en cada inserción inicial del sistema reutilizable durante cada uno de los trece primeros períodos de 21 días. Debe tenerse en cuenta porque ni el etinilestradiol ni el acetato de segesterona dejan de migrar de los núcleos al cuerpo del anillo durante cada uno de los trece períodos de 7 días "fuera". Durante estos períodos de 7 días "fuera", el fármaco vuelve a acumularse en el cuerpo del anillo, de modo que se libera otra explosión de fármaco cuando la mujer reinserta el sistema. No poder controlar cuánto fármaco se proporciona en cada explosión puede causar efectos secundarios graves y/o provocar que haya muy poco fármaco disponible durante los ciclos posteriores de uso del producto,

de modo que la eficacia general del sistema se vea afectada.

18. Saleh reconoció este fenómeno de "efecto de explosión" y trató de controlarlo insertando los núcleos en el cuerpo del anillo justo antes de que el paciente lo usara, según se indica en Col. 6, ll. 22-29, que "[e]n realizaciones preferidas, el núcleo se coloca en el canal a más tardar aproximadamente 4 días antes del uso, más preferiblemente dentro de aproximadamente 24 horas antes del uso, y lo más preferiblemente sustancialmente inmediatamente antes del uso. Sin embargo, en algunas situaciones inusuales, la inserción del núcleo puede realizarse incluso más de una semana antes de la administración del sistema vaginal".
19. Pero el enfoque de Saleh de controlar el efecto de explosión mediante la inserción de núcleos que contienen fármacos en el cuerpo de un anillo justo antes de su uso no es factible para un producto comercial dado que un producto de esta naturaleza **debe ser** preensamblado para facilitar el uso del paciente y cumplir con las regulaciones de la FDA.
20. El efecto de explosión fue uno de los problemas fundamentales en los que trabajé, junto con el perfil general de liberación de fármacos del sistema de anillos. Además de abordar el efecto de explosión, también tuve que diseñar sustancialmente los núcleos del sistema reclamado, así como el cuerpo del anillo. Para el núcleo que comprende acetato de segesterona pero no etinilestradiol, determinamos que necesitábamos usar un sistema de dos polímeros curado con dilaurato de dibutilestano. Determinamos además que era necesario incluir un agente de viscosidad. La ingeniería fue necesaria porque los núcleos de Saleh no eran adecuados debido a la variación de un lote a otro en las tasas promedio de liberación de acetato de segesterona y etinilestradiol. Los núcleos tampoco tenían propiedades estructurales adecuadas para el sistema de anillo de la invención reivindicada.
21. Además, determinamos que era necesario usar un catalizador de platino para el polímero del cuerpo del anillo, y que usar el catalizador de platino requería controlar cuidadosamente la proporción de hidruro a vinilo antes del curado.
22. Si bien finalmente descubrimos que los cambios descritos anteriormente dieron como resultado un sistema de anillo reutilizable que podía liberar de manera confiable una cantidad eficaz de activo durante cada uno de los trece ciclos de uso del producto sin un efecto de explosión no deseado, cada cambio en el sistema que implementamos en un esfuerzo por resolver un problema, resultó en problemas nuevos e imprevistos que posteriormente necesitábamos resolver. A pesar de los años de experiencia y pericia en el sistema de anillos del tipo que se reclama actualmente, no

esperaba poder superar todos estos problemas porque observé que el ajuste de un parámetro en el sistema de anillos reutilizables afectaba a varios otros.

23. La FDA compartió mi preocupación de que estos problemas serían intratables, y no nos permitió unir cambios aparentemente menores, por ejemplo, un cambio en el catalizador de polímero, en cualquiera de los componentes del anillo con nuestros datos anteriores al depender de pruebas *in vitro*. En cambio, la FDA consideró todos los cambios materiales y requirió estudios completos *in vivo* para demostrar seguridad y eficacia. El requisito de la FDA de estudios completos *in vivo* contrasta con la posición que toma la FDA en formulaciones como geles y ungüentos, donde la FDA por lo general, permite que un desarrollador de medicamentos aborde cambios menores en las formulaciones confiando en pruebas *in vitro*.

La recuperación de etinilestradiol, la concentración de platino y la relación hidruro:vinilo afectan inesperadamente las tasas de liberación del fármaco de maneras que no podrían haberse previsto

24. El Examinador alega que no se requeriría más que "optimización de parámetros" para llegar al sistema reclamado actualmente, particularmente con respecto a la relación hidruro:vinilo reclamada y la concentración de catalizador de platino. El Examinador afirma además que la recuperación de etinilestradiol necesariamente estaría presente en Saleh. No estoy de acuerdo con estas conclusiones por las razones que se analizan a continuación.
25. La ciencia detrás de los sistemas de administración de fármacos que involucran sistemas de elastómero de silicona es compleja e impredecible. Como se discutió anteriormente, busqué desarrollar un sistema de anillo vaginal reutilizable capaz de brindar eficacia anticonceptiva en el transcurso de un año. En las primeras etapas del desarrollo de este producto, el equipo de Saleh determinó que un sistema de cuerpo anular cargado de fármaco no funcionaría porque agotaría los ingredientes activos con demasiada rapidez y evitaría que se lograra el perfil de liberación deseado en 13 ciclos de uso del producto. Por lo tanto, se desarrolló el sistema más complejo de usar núcleos liberadores de fármacos.
26. En el sistema basado en núcleos actualmente reivindicado, los ingredientes activos se cargan en núcleos y los núcleos se insertan en canales en el cuerpo del anillo. Inmediatamente, esto crea dos problemas que necesitaban ser cuidadosamente controlados: 1) la tasa de difusión de la hormona desde el núcleo hacia el cuerpo del anillo; y 2) la tasa de difusión de la hormona a través del cuerpo

anular al paciente. Si cualquiera de las dos velocidades no se controla adecuadamente, no se habría logrado la velocidad de liberación del fármaco o el tiempo de liberación deseados. Como aprendimos de nuestro trabajo, con frecuencia no se logró ninguno de los dos objetivos.

27. Por ejemplo, aprendí que el etinilestradiol se difunde mal a través del cuerpo del anillo de elastómero de silicona en ausencia de un exceso de acetato de segesterona y que el acetato de segesterona "empuja" el etinilestradiol a través del cuerpo del anillo a medida que se difunde el acetato de segesterona. Pero la velocidad de difusión del etinilestradiol, como se explica a continuación, está influenciada por muchos factores, además de la presencia de acetato de segesterona, ninguno de los cuales pudo predecirse con precisión antes de mi observación empírica durante las pruebas.
28. Con respecto a la relación hidruro:vinilo reclamada, el Examinador reconoce que Saleh no enseña la relación hidruro:vinilo de 1:1 a 1,3:1 reclamada antes del curado. No obstante, el Examinador afirma que habría resultado obvio usar la relación hidruro:vinilo actualmente reivindicada porque Saxena enseña cómo modificar las relaciones hidruro:vinilo para afectar la curabilidad a temperatura ambiente en elastómeros de silicona. El Examinador alega además que hubiera sido obvio usar las cantidades de catalizador de platino reclamadas actualmente en vista de Tamura, que se dirige principalmente a un elastómero de siloxano.
29. Si bien Saxena y Tamura describen polímeros de siloxano, ciertas proporciones de hidruro:vinilo y concentraciones de catalizador de platino, ninguna de las referencias revela, y mucho menos contempla, la razón fundamental por la que la carga de catalizador y las proporciones de hidruro:vinilo son críticas en el presente sistema. Estos elementos son críticos en el sistema actualmente reivindicado porque el platino cataliza una reacción de acoplamiento entre el etinilestradiol, un agente activo en el sistema, y el hidrosilano sin reaccionar (el hidruro en la relación hidruro:vinilo) en el cuerpo del anillo. Este proceso se describe en detalle en la presente solicitud y las características se reivindican en las reivindicaciones pendientes.
30. Si no se incluyen cantidades y proporciones adecuadas del catalizador de platino, hidruro de sililo o silano de vinilo, pueden surgir varios problemas. Por un lado, si la cantidad de hidruro en el sistema es demasiado grande, el etinilestradiol que de otro modo se necesitaría para ser administrado a una mujer puede ser secuestrado en el anillo, lo que afecta la tasa de liberación de etinilestradiol (es decir, la eficacia) y/o la vida útil a largo plazo del sistema de anillo. Por otro lado, si la cantidad de hidruro es insuficiente, el etinilestradiol que de otro modo quedaría retenido

en el anillo puede liberarse de manera que la mujer que usa el anillo reciba demasiado etinilestradiol, lo que resultará en eventos adversos por sobreexposición.

31. No éramos conscientes de este fenómeno antes de cambiar a un catalizador de platino y no podíamos entender por qué estábamos observando variaciones de lote a lote en el comportamiento del sistema de anillos. No fue hasta que comprendimos que el etinilestradiol se unía irreversiblemente al esqueleto del polímero del cuerpo del anillo que comenzamos a investigar la relación hidruro:vinilo. Aunque el examinador alega que esta es una propiedad que se modifica con frecuencia por otras razones, dentro del presente sistema de anillos, la relación vinilo:hidruro no tuvo un efecto perceptible en las propiedades físicas del polímero y no era una variable que un científico hubiera buscado modificar por cualquier motivo, en ausencia de nuestro descubrimiento. Además, determinamos que se requerían ciertas proporciones de hidruro a vinilo (aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,3:1 antes del curado) para obtener las tasas de liberación de hormonas deseadas durante 13 ciclos de uso del producto.
32. El efecto de estos cambios no se podía haber predicho de antemano y necesitaba ser evaluado empíricamente. En mi opinión, un sello distintivo de un campo impredecible es aquel en el que no se puede predecir con precisión el impacto de los cambios de formulación.
33. Nada en Saleh, Saxena o Tamura proporciona información sobre el secuestro de etinilestradiol o proporciona una expectativa razonable de que este problema podría resolverse a través de la "optimización" convencional. Por el contrario, una persona que lea cualquiera de estas referencias no habría sido consciente del problema del secuestro, y mucho menos consciente de cualquier forma práctica de resolverlo.
34. E incluso si alguien consideró la referencia de Saxena, las proporciones de hidruro:vinilo descritas en Saxena son significativamente más altas o más bajas que las proporciones de hidruro:vinilo citadas en las presentes reivindicaciones. Ver, por ejemplo, Saxena, Ejemplos 13 y 16-19 que revelan relaciones de hidruro a vinilo de 0,477 o 0,8 (Ejemplo 13), 0,5 (Ejemplo 16), 4,06 (Ejemplo 17), y 2.07 (Ejemplos 18 y 19). Y mientras que Saxena afirma que la proporción en el Ejemplo 13c es "1", la Tabla 6 de Saxena muestra que la proporción en realidad era 0.8. Como experto en la materia, y habiendo considerado Saxena, no hay nada en Saxena que me hubiera dirigido a las proporciones de hidruro a vinilo actualmente reclamadas.

35. La sensibilidad del presente sistema a la concentración de platino, así como la relación hidruro:vinilo, no se conocían, y mucho menos, se contemplaron en el momento en que se publicó Saleh. Y ni Saxena ni Tamura subsanan esta carencia. Así, mientras que un diseñador de anillos anticonceptivos podría haber modificado estos elementos en base a las divulgaciones en Saxena y Tamura, no habría sido obvio hacerlo para desarrollar un sistema de anillo que proporcionara la tasa de liberación de etinilestradiol adecuada o los parámetros farmacocinéticos actualmente reivindicados durante trece ciclos de uso del producto.
36. El Examinador alega además que el porcentaje actualmente reclamado de etinilestradiol recuperable después de aproximadamente 18 meses de almacenamiento estaría necesariamente presente en el sistema de anillos de Saleh. Pero esto también es incorrecto porque Saleh no proporcionó "inherentemente" las tasas de recuperación de etinilestradiol reclamadas actualmente. Por el contrario, cuando se desarrolló Saleh, no había métodos analíticos disponibles para medir la variabilidad en la cantidad de etinilestradiol recuperado. Sin estos métodos, hubiera sido imposible determinar la eficacia del anillo de Saleh en 13 ciclos de uso del producto. No fue hasta que desarrollé un método analítico y de extracción para medir cuantitativamente la recuperación de etinilestradiol que comprendimos que incluso había un problema relacionado con la recuperación de etinilestradiol. Después de identificar este problema, descubrí la importancia de las proporciones de hidruro:vinilo y concentraciones de platino actualmente reclamadas y, por lo tanto, pude lograr la recuperación de etinilestradiol deseada después de 18 meses.
37. Con base en lo que ahora entendemos acerca de la sensibilidad del sistema de anillos, no hay nada en Saleh que sugiera que podría proporcionar una entrega activa controlada durante trece ciclos de uso del producto sin una variación significativa de anillo a anillo.

El catalizador utilizado para curar los polímeros centrales también afecta las tasas de liberación de manera impredecible

38. Durante el desarrollo y la comercialización, también aprendí que el catalizador de estaño utilizado para curar los polímeros centrales afecta la velocidad de liberación del acetato de segesterona y el etinilestradiol.

39. Por ejemplo, mientras usaba octanoato estannoso como catalizador para proporcionar núcleos con las propiedades físicas necesarias para entregar la cantidad adecuada de etinilestradiol y acetato de segesterona, aprendí que este catalizador no se podía aumentar. Para abordar ese problema, sustituimos el dilaurato de dibutilestano por octanoato estannoso, esperando que proporcionara núcleos que se comportaran de manera similar a los núcleos que preparamos anteriormente. Para nuestra sorpresa, descubrimos que el uso de dilaurato de dibutilestano cambió las velocidades de difusión del acetato de segesterona y el etinilestradiol desde los núcleos hacia el cuerpo del anillo y, posteriormente, desde el cuerpo del anillo hacia el paciente. Por lo tanto, la selección del catalizador para los núcleos era otro parámetro más que tenía que controlarse para llegar al presente sistema de anillos reivindicado.

Las referencias de Heil y Magdolna no contradicen ninguna evidencia presentada anteriormente

40. Si bien el Examinador se basó en las referencias de Heil y Magdolna en combinación con Saleh para rechazar la reivindicación 21 (Heil) y las reivindicaciones 22 y 23 (Magdolna), ninguna de estas referencias secundarias contradice ninguno de los hechos presentados en esta declaración. Heil, por ejemplo, está dirigido a formulaciones de drospirenona subcutáneas o transdérmicas. Ver, Heil, ¶¶ 1 y 87. Aunque Heil describe ciertas distribuciones de tamaño de partícula, no dice nada con respecto a los diversos elementos de la reivindicación 1, discutidos anteriormente, que incluyen, pero no se limitan a, relación hidruro:vinilo y concentración de catalizador. Magdolna guarda igualmente silencio sobre estos temas críticos y revela, como mucho, ciertos polimorfos del acetato de segesterona.
41. Como experto en el campo, nada en ninguna de las referencias me habría llevado a identificar ninguno de los problemas que encontramos antes o me habría brindado alguna guía sobre cómo se podrían haber resuelto cualquiera de esos desafíos.

Conclusión

42. Cuando me uní a The Population Council, otros científicos de la empresa, incluidos los inventores de Saleh, habían estado trabajando en un sistema de anillo anticonceptivo vaginal. Pero como se discutió anteriormente, ni los científicos ni los inventores de Saleh revelaron un sistema de anillos anticonceptivos capaz de lograr los parámetros que actualmente se reclaman.
43. Cualquier intento de hacer el sistema de anillo reivindicado usando las divulgaciones en Saleh como punto de partida requeriría un rediseño sustancial del producto de anillo para proporcionar

resultados consistentes por más de trece ciclos de uso del producto. Durante nuestro trabajo, aprendimos que incluso los pequeños cambios en cualquier parámetro afectaban, o tenían el potencial de afectar, la eficacia general del sistema de manera impredecible y consecuente. Cada uno de estos problemas que encontramos, por sí solos, era problemático. Pero la magnitud de estos problemas se multiplicó después de que supimos que pequeños cambios incluso en **un** aspecto del sistema de anillos afectó la tasa general de administración de medicamentos y la eficacia del producto. Y debido al delicado equilibrio del sistema de anillos, **cada** cambio requirió pruebas adicionales para satisfacer a la FDA de que se estaba administrando una cantidad aceptable de cada esteroide durante los trece ciclos de uso del producto.

44. Como experto en el campo, y después de identificar todos los problemas y complejidades discutidos anteriormente, no tenía ninguna expectativa de que pudiéramos equilibrar adecuadamente todas las variables para proporcionar el producto reclamado actualmente. En consecuencia, creo que el sistema vaginal reivindicado no se puede hacer en vista de Saleh solo o en combinación con las otras referencias citadas.
45. Declaro que todas las declaraciones hechas en este documento son de mi propio conocimiento o verdaderas y que todas las declaraciones hechas sobre información y creencias se consideran verdaderas; y además que las declaraciones se hicieron con el conocimiento de que hacer declaraciones falsas intencionales se castiga con una multa o encarcelamiento o ambos según la Sección 1001 del título 18 del Código de los Estados Unidos y que tales declaraciones intencionales pueden poner en peligro la validez de la solicitud o cualquier concesión de patente de eso.

Respetuosamente,



Bruce Variano, Ph.D.

Fecha: 10 de septiembre de 2020

ANEXO A

BRUCE F. VARIANO

60 Walton Avenue □□ White Plains, Nueva York 10606 □□ 914-428-0955 □□ bvariano@gmail.com

RESUMEN

Tengo más de veinticinco años de experiencia en la industria farmacéutica, específicamente en el desarrollo farmacéutico de etapa temprana y tardía, incluida la fabricación de materiales para ensayos clínicos y la transferencia de tecnología. Proporcioné soporte técnico y estrategia regulatoria de CMC para un producto de fármaco combinado recientemente aprobado por la FDA, Annovera®. Proporcioné respuestas a las solicitudes de información tanto del CDER como del CDRH. Preparé y participé en un simulacro de inspección previa a la aprobación (PAI, por sus siglas en inglés) de las instalaciones de fabricación.

EDUCACIÓN

Ph.D., Química Física – Universidad de Nueva York (1986) MS,

Química Física – Universidad de Nueva York (1983) BS, Cum

Laude, Química – Universidad de Fordham (1980)

EXPERIENCIA PROFESIONAL

POPULATION COUNCIL, Centro de Investigación Biomédica, Universidad Rockefeller, NY

Científico principal, Jefe de Desarrollo Farmacéutico

2005 al presente

Dirigir las actividades de fabricación de productos de salud reproductiva para ensayos clínicos.

- Asuntos regulatorios y de fabricación relacionados con los anillos vaginales anticonceptivos (COVARI)
 - Estudio previo instituido para la comercialización rentable de COVARI; actualmente trabajando en un anillo de bajo costo.
 - Asistido con la documentación de CMC para COVARI. IND.
 - Establecimiento de especificaciones API para la fabricación en CMO.
 - Asistido con IMPD para la presentación de documentos regulatorios europeos
 - Proporcioné etiquetado y logística de envío de materiales de ensayos clínicos para el estudio de Fase III.
- Desarrollé un anillo vaginal modulador del receptor de progestina (acetato de ulipristal) para la anticoncepción
- Formulé un anillo vaginal anticonceptivo NES/E2; más de 3000 anillos fabricados para estudios clínicos de fase 2.
- Enlace con las empresas farmacéuticas para la concesión de licencias de productos.
- Solución de problemas de desviaciones de material de ensayos clínicos.
- Colaboración con una compañía farmacéutica internacional en el desarrollo de anillos vaginales
- Investigar nuevas tecnologías y formulaciones de elastómeros para mejorar la administración de fármacos desde los anillos vaginales.
- Colaborando en el desarrollo del anillo vaginal de doble protección, un compuesto anticonceptivo y antirretroviral.
- Desarrollo de implantes MENT- Ac para la anticoncepción masculina

Científico, Desarrollo Farmacéutico

2003 a 2005

Responsable del desarrollo de procesos y ampliación de la fabricación de anillos vaginales anticonceptivos NES/EE, incluidas todas las tareas relacionadas con:

- Desarrollo de métodos HPLC y validación de métodos para análisis en proceso y especificaciones de liberación de lotes.
- Transferencia de tecnología de anillos al fabricante por contrato GMP para fabricación a escala piloto.
- POE para la fabricación, recepción y prueba de anillos vaginales anticonceptivos NES/EE.
- Fabricación GMP de anillos.
- Resolución de problemas de escalamiento del proceso.

También responsable de:

- Desarrollo de un anillo vaginal para administrar un microbicida candidato TMC-120 de manera segura a la mucosa vaginal. Estos anillos vaginales se utilizaron en un ensayo de viabilidad para prevenir la infección por el VIH-1.
- POE para la fabricación, recepción y prueba de anillos vaginales TMC-120.
- Auditoría GMP de una planta de fabricación de productos farmacéuticos en el extranjero.

EMISPHERE TECHNOLOGIES INC., Tarrytown, Nueva York**Director Asociado II, Química Física/Espectroscopía**

1999 a 2002

Me desempeñé como líder de viabilidad del proyecto para el desarrollo de un producto de insulina oral. Dirigí las actividades del día a día del grupo de Química Física y Espectroscopía, analizando y recopilando datos fisicoquímicos y espectroscópicos para la biblioteca de agentes de entrega de la empresa.

- Cumplí con los cronogramas del proyecto altamente agresivos para la FHD de insulina oral, que demostró ser clínicamente eficaz.
- Brindé soporte técnico a proyectos de factibilidad, Drug Delivery e I+D de productos.
- Desarrolle un ensayo de cribado de alto rendimiento rápido *in vitro* para predecir resultados *in vivo*.
- Basado en la tecnología central mediante la identificación de la naturaleza de las interacciones relevantes entre el agente de administración y el fármaco, el agente de administración y el fármaco y la membrana, y desarrolle métodos para analizar cuantitativamente estas interacciones.
- Participe en la planificación estratégica y en la preparación de estimaciones presupuestarias para el departamento.
- Me mantuve al tanto de los avances científicos en el campo de la química física y la espectroscopia, comunicando regularmente información a los miembros del departamento.
- Fomenté y apoyé el desarrollo profesional del personal.

Director Asociado I, Recursos Analíticos

1996 a 1999

Desempeñé un papel activo en el establecimiento de un nuevo laboratorio de validación y desarrollo de métodos cromatográficos cGMP que requería evaluar los instrumentos para la compra, configurar los instrumentos, redactar los SOP y contratar personal.

- Coordiné el desarrollo y la validación de métodos analíticos para la sustancia farmacológica a granel, incluida la capacitación de analistas, la revisión de métodos y resultados de pruebas, así como la ayuda en la resolución de problemas.
- Además, gestioné las operaciones diarias del grupo de Espectroscopia, enfocándome en el logro de dos objetivos corporativos muy visibles:
 - Primero, identificar la naturaleza de las interacciones relevantes entre el agente de administración y el fármaco, y desarrollar métodos para analizar cuantitativamente estas interacciones.
 - En segundo lugar, para desarrollar un ensayo de cribado de alto rendimiento rápido *in vitro* para predecir resultados *in vivo*.
 - Colaboró regularmente con científicos fuera de la empresa e interactuó con la alta dirección para lograr los objetivos.

Científico principal, Química analítica

1992 a 1996

Planificación, realización y dirección de proyectos de investigación para el Departamento de Química Analítica. Coordiné grupos de investigación para cumplir con los objetivos del proyecto y manejo de personal de laboratorio involucrado en la realización de métodos analíticos y desarrollo de formulaciones, y pruebas de estabilidad.

- Escribí POE asegurando el cumplimiento con las regulaciones cGMP.
- Desarrollé métodos espectrales para caracterizar la conformación de proteínas con el objetivo de comprender el mecanismo de acción del sistema de administración oral de fármacos de Emisphere.
- Apoyo a la gestión en la adquisición de equipos y reclutamiento de personal.

Científico, Química Analítica

1991 a 1992

Tuve la responsabilidad principal como líder de proyecto para el desarrollo de un sistema de administración oral de fármacos con fármacos polares orgánicos y proteicos. Esto implica el desarrollo de una metodología para la cuantificación de fármacos proteicos en una matriz peptídica compleja y el trabajo en estrecha colaboración con la dirección para establecer colaboraciones científicas y empresariales externas.

- Desarrollé y validé métodos analíticos en un entorno cGMP y trabajé de forma independiente en análisis de rutina y no de rutina.
- Investigué las propiedades intrínsecas de fluorescencia del sistema de administración de fármacos de Emisphere.
- Desarrollé técnicas de fluorescencia para determinar las interacciones entre el sistema de administración oral de fármacos y el fármaco terapéutico.

HITACHI INSTRUMENTS INC., Danbury, CT

1988 a 1990

Científico de aplicaciones, soporte técnico

Mis responsabilidades incluían la investigación y el desarrollo de aplicaciones para la instrumentación de fluorescencia y la publicación de artículos técnicos. Dirigí las actividades de soporte técnico de ventas, especialmente en la industria farmacéutica.

- Organicé y participé en la planificación estratégica y las negociaciones para el desarrollo de instrumentos nuevos y existentes destinados a aplicaciones de investigación tanto biológicas como farmacéuticas.
- Trabajé con ingenieros japoneses para resolver problemas técnicos. Paquete de software escrito y soportado para mediciones catiónicas intracelulares.
- Todos los esfuerzos dieron como resultado un aumento en la cuota de mercado de la instrumentación de fluorescencia del 5 al 35 % en menos de dos años.

LABORATORIOS DE PRUEBAS INDUSTRIALES, Ciudad de Nueva York, NY

1988

Director de Laboratorio, Laboratorio de Pruebas Analíticas

Manejé los aspectos técnicos del laboratorio de pruebas y ayudé en el desarrollo de procedimientos de prueba analíticos para drogas farmacéuticas, agua potable, asbesto y narcóticos.

- Inicié el programa de Buenas Prácticas de Laboratorio y supervisé a tres químicos.

INVESTIGACIÓN DE COMUNICACIONES DE BELL, Red Bank, NJ

1986 a 1987

Postdoctorado, Miembro del Staff Técnico

Investigué coloides y polímeros semiconductores bidimensionales a temperatura ambiente/alta presión, utilizando cromatografía de exclusión por tamaño, espectroscopia láser Raman, microscopio electrónico de transmisión, microscopio de túnel de barrido, dispersión de luz, espectroscopia infrarroja y de fotoluminiscencia.

- Ambos proyectos contribuyeron significativamente al desarrollo de conmutadores ópticos no lineales en la industria de las comunicaciones.

UNIVERSIDAD DE NUEVA YORK, Nueva York, NY 1981 a 1986

Doctorado, Química Física

Estudí la luminiscencia a baja temperatura/temperatura ambiente de materiales orgánicos e inorgánicos utilizando técnicas de espectroscopia de absorción, fluorescencia y fosforescencia.

- Desarrollé las siguientes habilidades: crecimiento de cristales, alta presión, soplado de vidrio, diseño de celdas ópticas y fibra óptica, diseño de sistemas criogénicos y de alto vacío, interfaz de computadora de instrumentación y software para PC.

AFILIACIONES Y SERVICIOS PROFESIONALES

- Sociedad Química Estadounidense, 1984 a 2015
- Sociedad de Espectroscopia Aplicada, 1995 a 2002
- Representante de la Facultad, Organización de Estudiantes de Posgrado en Química de la Universidad de Nueva York, 1982
- Representante de primer año, Organización de estudiantes graduados de química de la Universidad de Nueva York, 1981

EDUCACIÓN CONTINUA

- Taller del Programa de Desarrollo de Liderazgo del Consejo de Población, Escuela Maxwell, 2015
- Licencia C-14/Certificado de aptitud para la seguridad química del NYFD, Universidad Rockefeller, 2013
- Para el científico de CMC: Reuniones de patrocinadores de la FDA, Academia Farmacéutica Internacional, 2012
- Control de contaminación en la fabricación GMP, capacitación cGMP, Jeiven Pharmaceutical Consulting, 2011
- Curso Práctico de Mediciones de Viscosidad, Brookfield, 2009
- Capacitación POE, Jeiven Pharmaceutical Consulting, 2009
- Capacitación cGMP, Jeiven Pharmaceutical Consulting, 2008
- Capacitación cGMP, I.N.D. Gestión, 2001
- Taller de Habilidades de Resolución de Conflictos y Confrontación, CareerTrack, 2001
- Dispersión de luz dinámica, soluciones de proteínas, 2000
- Dicroísmo Circular, Jasco, 2000
- Análisis FTIR de péptidos y proteínas pequeños, BioRad, 2000
- Taller de Habilidades de Liderazgo Estratégico, Park Li Group, 1999
- Taller de derecho laboral, Westchester Community College y Roberts & Finger, LLP., 1999
- Cromatografía de gases y solución de problemas, Perkin Elmer, 1999
- Cromatografía de gases fundamental y manejo de datos, Perkin Elmer, 1999
- Principios de gestión del sistema del servidor del cliente de T/C, Perkin Elmer, 1999
- Administración de Microsoft Windows NT 4.0, Centro técnico autorizado de Microsoft, 1999
- Análisis práctico de infrarrojo cercano, ACS, 1998
- Curso Aspectos Fundamentales y Prácticos de RMN 1,2 y 3-D, EAS, 1997
- Curso de Espectroscopía Infrarroja Biológica, Sociedad de Espectroscopía Aplicada, 1995
- Capacitación en GLP y cGMP, I.N.D. Gestión, 1995
- Capacitación sobre el software HPLC PE Nelson Turbochrom 4.0, Perkin Elmer, 1994
- Curso de Capacitación Gerencial, *Cómo manejar personas difíciles*, Tecnología Emisphere, 1992
- Curso de Capacitación Gerencial, *Prevención de errores de gestión*, Tecnología Emisphere, 1992
- Capacitación sobre el software HPLC PE Nelson Turbochrom 2.0, Perkin Elmer, 1991
- Curso de desarrollo de métodos HPLC, LC Resources, 1991
- Curso de Capacitación Gerencial, *En busca de la excelencia*, Instrumentos Hitachi, 1990
- Capacitación en HPLC, Hitachi Instruments, 1990
- Capacitación en HPLC, Water's Associates, 1987
- Capacitación en seguridad en el taller, Bell Communications Research, 1987

HONORES Y RECONOCIMIENTOS

- Premio al equipo de Emisphere Technologies 2001
- Becario de disertación de Dean, 1985-86
- Investigador ARCO, 1985
- Investigador de la Fundación Nacional de Ciencias, 1982-84
- Premio Leo F. Yanowski a la Enseñanza de la Química, 1980
- Premio Padre Poder a la Excelencia en Química, 1980
- Premio de Química Analítica, 1979
- Premio Merck Index a la excelencia en química orgánica, 1978

PUBLICACIONES Y PATENTES

Chen M, Creinin M, Turok D, Archer D, Barnhart K, Westhoff C, Thomas M, Jensen J, Variano B, Sitruk-Ware R, Shanker A, Long J, Blithe D (2020), Estudio de búsqueda de dosis de un Anillo vaginal anticonceptivo de 90 días que libera estradiol y acetato de segesterona. *Anticoncepción*, 10.1016/j.contraception.2020.05.004.

Roy M, Hazra A, Merktatz R, Plagianos M, Alami M, Gaur L, Aruldas K, Sussman H, Variano B, Sitruk-Ware R (2020), Anillo vaginal de progesterona como nueva opción anticonceptiva para madres lactantes: Evidencia de un ensayo clínico comparativo multicéntrico no aleatorizado en la India. *Anticoncepción*, 10.1016/j.contraception.2020.04.016.

R. Malabika, R. Merktatz, Y. Huang, LN Gaur, ME Khan, A. Kumudha, S. Ramarao, H. Sussman, B. Variano, R. Sitruk-Ware, "Un programa indo-estadounidense para abordar una necesidad insatisfecha para anticoncepción posparto en India", presentado en la Conferencia Internacional de Planificación Familiar, Dakar Senegal (diciembre de 2011).

Boyd P, Variano B, Spence P, McCoy CF, Murphy DJ, Dallal Bashi YH, Malcolm RK.(2019), Métodos de prueba de liberación in vitro para anillos vaginales que liberan fármacos. *Diario de publicación de control*, 313: 54-69. IDPM: 31626862.

Murphy DJ, McCoy CF, Plagiarism M, RamaRao S, Merktatz R, Clark H, Boyd P, Variano B, Malcolm RK. (2019). El peso del anillo posterior al uso y el contenido de fármaco residual como posibles medidas objetivas de la adherencia del usuario a un anillo vaginal anticonceptivo de progesterona. *Contracepción*, 100(3):241-246. IDPM: 31247194

McCoy CF, Apperley DC, Variano B, Sussman H, Loeven D, Boyd P, Malcolm RK, "La espectroscopia de RMN de ¹³C en estado sólido proporciona evidencia directa de la reacción entre el etinilestradiol y un sistema de administración de fármacos con anillo vaginal de elastómero de silicona", *International Journal of Pharmaceutics*, 548, 689–697 (2018).

Jensen JT, Edelman AB, Chen BA, Archer DF, Barnhart KT, Thomas MA, Burke AE, Westhoff CL, Wan LS, Sitruk-Ware R, Kumar N, Variano B, Blithe DL, "dosificación continua hoy de un anillo vaginal anticonceptivo novedoso que libera nestorona y estradiol: farmacocinética de un estudio de búsqueda de dosis, *Contraception*, 97(5):422-427 (2018).

Simmons KB, Kumar N, Plagianos M, Roberts K, Hoskin E, Han L, Alami 2, Creasy G, Variano B, Merktatz R, "Efectos del tratamiento con miconazol vaginal concurrente sobre la absorción y exposición de Nestorone® (acetato de segesterona) y etinilestradiol administrado a través de un anillo vaginal anticonceptivo: Un estudio aleatorizado y cruzado de interacción fármaco-fármaco.", *Contraception*, 97(3):270-276 (2017).

Bruce Variano, Jeffrey Speck, Teresa Sallent y Simone Evans, "Anillo vaginal con gradiente de varias capas", número de patente de EE. UU. 8753667 (Emitido en junio de 2014).

Merktatz R, Townsend, J, Sailer J, Creasy G, Sussman H, Kumar N, Variano B, RamaRao S, Sitruk-Ware R. Desarrollo del anillo vaginal anticonceptivo Nestorone®/Ethinyl Etradiol (NES/EECVR); Retos, Oportunidades y Obligaciones del Sector Público. Presentación de Afiche-Sociedad Europea de Anticoncepción. Lisboa, 29-31 de mayo de 2014.

R. Sitruk-Ware, B. Variano, D. Tolenaar, D. Weber, "Anticoncepción hormonal vaginal combinada con nuevos microbicidas: ¿Un paso de gigante o un mito?", presentado en el 12º Congreso de la Sociedad Europea de Anticoncepción y Salud Reproductiva, Atenas, Grecia (junio de 2012).

N. Koster, P. Jonsson, B. Variano, M. Berntsson, "Implementing DoE in Contraceptive Vaginal Rings Development", presentado en el 12º Congreso de la Sociedad Europea de Anticoncepción y Salud Reproductiva, Atenas, Grecia (Junio 2012).

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Inventors: VARIANO, Bruce

Confirmation No.: 6876

Applicant: The Population Council, Inc.

Art Unit: 1619

Application No.: 16/814,724

Examiner: NGUYEN, John P.

Filing Date: March 10, 2020

Atty. Docket: 4336.0020001

Title: **SYSTEM FOR PROVIDING BIRTH CONTROL**

Declaration Under 37 C.F.R. § 1.132

I, Dr. Bruce Variano, declare and state as follows:

1. I am the inventor of U.S. patent application number 16/814,724 filed March 10, 2020, entitled, "System for Providing Birth Control."
2. I am currently employed as Senior Scientist, Head of Pharmaceutical Development at The Population Council, Inc. ("The Population Council") and I have over 30 years of experience developing pharmaceutical products and analytical techniques. I earned my Ph.D. in 1986 in physical chemistry from New York University in New York, NY. I have authored over 25 peer-reviewed research papers and have attached a copy of my curriculum vitae as Exhibit A.
3. From 1986 to 1987, I was a post-doctoral student at Bell Communications Research, where my research focused on two-dimensional semiconductor colloids and polymers.
4. In 1988, I was the Laboratory Director of the Analytical Testing Laboratory at Industrial Testing Laboratories, where I developed analytical testing procedures for pharmaceutical drugs, drinking water, asbestos, and narcotics.
5. From 1988 to 1990, I was employed at Hitachi Instruments, where I researched and developed applications for fluorescence instrumentation.
6. From 1991 to 2002, I was employed at Emisphere Technologies in roles of increasing responsibility, eventually attaining the title of "Associate Director of the Physical

Chemistry and Spectroscopy Group.” In this role, I directed the day-to-day activities of the group and analyzed data for the company’s library of delivery agents.

7. I have been employed at The Population Council since 2003. In my first two years there, I served as a scientist in Pharmaceutical Development. I have served in my current role as Senior Scientist, Head of Pharmaceutical Development for the last 15 years. As the head of pharmaceutical development, I am responsible for product development. I am also responsible for supervising the manufacturing activities of The Population Council’s reproductive health products for clinical trials. During my time at The Population Council, I have worked on numerous projects, including the development and commercialization of the reusable vaginal ring system for preventing pregnancy that is the subject of the present application. My responsibilities with respect to this system also include providing technical support and regulatory guidance.
8. I have reviewed the June 12, 2020 non-final Office Action (“the Office Action”), the Examiner’s comments, and the references cited by the Examiner. I have also reviewed the claims as rejected and the amended claims that are included with this declaration.
9. I am not receiving any compensation for preparing this declaration aside from my standard salary as an employee of The Population Council. As a named inventor on the present application, I understand that I am entitled to future additional compensation through the Bayh-Dole Act if this application issues as a patent. I am unaware of how much I will be compensated or when I will receive that compensation.

The Differences Between the Claimed Contraceptive Ring and the Rings Disclosed in Saleh Impact the Performance and Functionality of the Claimed Contraceptive Ring

10. Among other rejections, I understand that the Examiner rejected the previously pending claims as obvious over: (i) U.S. Patent No. 5,972,372 (“Saleh”); (ii) Saleh and U.S. 2014/0161758 (“Tamura”); (iii) Saleh and U.S. 2013/0171265 (“Saxena”); (iv) Saleh and U.S. 2002/0132801 (“Heil”); and (v) Saleh and HU 0004967 (“Magdolna”). I have reviewed each of these references carefully and disagree with the Examiner’s basis for rejecting the pending claims.

11. While Saleh discloses certain contraceptive rings, including rings with segesterone acetate and ethinyl estradiol, I disagree with the Examiner's assertion that it would have been obvious to modify Saleh's ring system to arrive at the presently claimed system or that a person of skill in the art could have routinely optimized the teachings of Saleh to achieve the claimed ring system with any expectation of success.
12. I believe the Examiner has overlooked numerous differences between the currently claimed invention and the contraceptive rings disclosed in Saleh. These differences impact the claimed ring system's drug-release profiles and, importantly, improve the reproducibility of that drug release. These features, which are currently claimed and not disclosed or contemplated by Saleh, include:
 - a. a ring body that comprises a silicone elastomer having a platinum concentration of approximately 3 ppm to approximately 10 ppm and a hydride to vinyl ratio from approximately 1:1 to approximately 1.3:1 before curing;
 - b. a first cylindrical core that comprises a first and second condensation-cure silicone elastomers, dibutyltin dilaurate, and a viscosity agent;
 - c. a second cylindrical core that comprises a third condensation-cure silicone elastomer (wherein the second and third condensation-cure silicone elastomers are optionally the same) and dibutyltin dilaurate;
 - d. a ring system wherein no more than approximately 10% to approximately 20% of the ethinyl estradiol undergoes hydrosilylation with unreacted hydrosilane in the ring body after approximately 18 months of storage at 25 °C and 60% relative humidity; and
 - e. defined $C_{\max}$ ranges for ethinyl estradiol and segesterone acetate, after 21 days, in each of a first, third, and thirteenth "product-use cycles." A product-use cycle is a 28-day period that includes a 21-day "first period," during which the ring system is present in a female's vagina, and a 7-day "second period," during which the ring system is safely stored while the female menstruates.

13. These differences permit the presently claimed reusable vaginal ring system to achieve its goal of providing contraception over thirteen product-use cycles by delivering an efficacious combination of segesterone acetate and ethinyl estradiol over each 21-day first period in each of thirteen product-use cycle.
14. To understand why a person of skill would have found this result surprising and why it would have required more than just optimization of Saleh's parameters to arrive at the presently claimed reusable vaginal ring system, it is necessary to understand how the system functions.
15. As described in the present application, the reusable vaginal ring system comprises a "ring body" and two "cores." Each core is loaded with certain amounts of one or both of ethinyl estradiol and segesterone acetate. As soon as the cores are inserted into the ring body, the drugs begin to diffuse out of the cores. And because the ring system is not immediately inserted into a woman's vagina, drug builds up in the ring body, as both active agents transition from high concentration environments (the cores), to a low concentration environment (the ring body). The longer the delay between production and first use, the more drug will be present in the ring body when the reusable vaginal ring system is inserted into a woman's vagina. Upon first use, excess drug present in the ring body migrates out of the ring body and into the woman's circulation, creating a "burst effect."
16. While a controlled initial burst effect is necessary, if the system is designed improperly, the initial burst effect can result in too much drug being absorbed by the body in a short period of time. This can lead to undesirable side effects such as such as nausea and vomiting.
17. For a product designed to be reused over thirteen product-use cycles, the burst-effect phenomenon presents additional challenges because it must be accounted for at *each* initial insertion of the reusable system during each of the thirteen 21-day first periods. It must be accounted for because neither ethinyl estradiol nor segesterone acetate stops migrating out of the cores into the ring body during each of the thirteen 7-day "out" periods. During these 7-day "out" periods, drug once again builds up in the ring body, such that there is another burst of drug delivered when the woman reinserts the system. Failing to control how much

drug is provided in each burst can cause serious side effects and/or lead to too little drug being available during later product-use cycles, such that the overall efficacy of the system is impacted.

18. Saleh recognized this “burst effect” phenomenon and sought to control it by inserting the cores into the ring body just before patient use, stating in Col. 6, ll. 22-29, that “[i]n preferred embodiments, the core is positioned in the channel no later than about 4 days prior to use, more preferably within about 24 hours prior to use, and most preferably substantially immediately prior to use. In some unusual situations, however, core insertion may be conducted even more than one week prior to administration of the vaginal system.”
19. But Saleh’s approach of controlling the burst effect by inserting drug-containing cores into a ring body just before use is not practicable for a commercial product as a product of this nature ***must be*** preassembled for ease of patient use and to comply with FDA regulations.
20. The burst effect was one of the fundamental problems I worked on, along with the ring system’s overall drug release profile. In addition to addressing the burst effect, I also had to substantially engineer the cores of the claimed system as well as the ring body. For the core comprising segesterone acetate but not ethinyl estradiol, we determined that we needed to use to a two-polymer system cured using dibutyltin dilaurate. We further determined that it was necessary to include a viscosity agent. The engineering was necessary because Saleh’s cores were not suitable due to the batch-to-batch variation in average release rates of segesterone acetate and ethinyl estradiol. The cores likewise did not have suitable structural properties for the ring system of the claimed invention.
21. We further determined that it was necessary to use a platinum catalyst for the ring-body polymer, and that using the platinum catalyst required carefully controlling the hydride to vinyl ratio before curing.
22. While we ultimately discovered that the changes described above resulted in a reusable ring system that could reliably release an efficacious amount of active over each of thirteen product-use cycles without an undesirable burst effect, each change to the system we

implemented in an effort to resolve one problem, resulted in new and unforeseen problems which we subsequently needed to solve. Despite years of experience and expertise in ring system of the type presently claimed, I did not expect to be able to overcome all of these problems because I observed that the adjustment of one parameter in the reusable ring system affected several others.

23. My concern that these problems would be intractable was shared by the FDA, which did not permit us to bridge ostensibly minor changes, for example a change in polymer catalyst, in any of the components in the ring to our earlier data by relying on *in vitro* testing. Instead, the FDA considered all changes material and required full *in vivo* studies to demonstrate safety and efficacy. The FDA's requirement for full *in vitro* studies stands in contrast to the position the FDA takes in formulations such as gels and ointments, where the FDA *will* typically permit a drug developer to bridge minor changes to formulations by relying on *in vitro* testing.

Ethinyl Estradiol Recovery, the Platinum Concentration, and the Hydride:Vinyl Ratio Each Unexpectedly Affect Drug Release Rates in Ways that Could Not Have Been Predicted

24. The Examiner alleges that it would require no more than "optimization of parameters," to arrive at the presently claimed system, particularly with respect to the claimed hydride:vinyl ratio and the platinum catalyst concentration. The Examiner further asserts that ethinyl estradiol recovery would necessarily be present in Saleh. I disagree with these conclusions for the reasons discussed below.
25. The science behind drug delivery systems involving silicone elastomer systems is complex and unpredictable. As discussed above, I sought to develop a reusable vaginal ring system capable of delivering contraceptive efficacy of the course of a year. At the earliest stages of this product's development, the Saleh team determined that a drug-loaded ring body system would not work because it would deplete the active ingredients too rapidly and prevent the desired release profile from being achieved over 13 product-use cycles. Therefore, the more complex system of using drug-eluting cores was developed.
26. In the presently claimed core-based system, the active ingredients are loaded into cores and the cores are inserted into channels in the ring body. Immediately, this creates two

problems that needed to be carefully controlled: 1) the rate of hormone diffusion from the core into the ring body; and 2) the rate of hormone diffusion through the ring body to the patient. If either rate is not controlled properly, the desired drug-release rate or time of release would not have been achieved. As we learned from our work, frequently neither goal was achieved.

27. For example, I learned that the ethinyl estradiol diffuses poorly through the silicone elastomer ring body in the absence of an excess of segesterone acetate and that the segesterone acetate “pushes” the ethinyl estradiol through the ring body as the segesterone acetate diffuses. But ethinyl estradiol’s diffusion rate, as explained below, is influenced by many factors, in addition to the presence of segesterone acetate, none of which could be accurately predicted in advance of my empirical observation during testing.
28. With respect to the claimed hydride:vinyl ratio, the Examiner acknowledges that Saleh does not teach the claimed 1:1 to 1.3:1 hydride:vinyl ratio before curing. Nevertheless, the Examiner asserts that one would have found it obvious to use the presently claimed hydride:vinyl ratio because Saxena teaches modifying hydride:vinyl ratios to affect room-temperature curability in silicone elastomers. The Examiner further alleges that it would have been obvious to use the presently claimed amounts of platinum catalyst in view of Tamura, which is primarily directed to a siloxane elastomer.
29. While Saxena and Tamura disclose siloxane polymers, certain hydride:vinyl ratios, and platinum catalyst concentrations, neither reference discloses, let alone contemplates, the fundamental reason catalyst loading and hydride:vinyl ratios are critical in the present system. These elements are critical in the presently claimed system because platinum catalyzes a coupling reaction between ethinyl estradiol—an active agent in the system—and unreacted hydrosilane (the hydride in the hydride:vinyl ratio) in the ring body. This process is described in detail in the present application and the features are claimed in the pending claims.
30. Failing to include proper amounts and ratios of the platinum catalyst, silyl hydride, or vinyl silane can give rise to several problems. On one hand, if the amount of hydride in the system is too great, ethinyl estradiol otherwise required to be delivered to a woman can be

sequestered in the ring, affecting the release rate of ethinyl estradiol (i.e. efficacy) and/or the long-term shelf life of the ring system. On the other hand, if the amount of hydride is insufficient, ethinyl estradiol that would otherwise be retained in the ring can be released such that the female using the ring will receive too much ethinyl estradiol, resulting in adverse events from overexposure.

31. We were not aware of this phenomenon before switching to a platinum catalyst and could not understand why we were observing batch-to-batch variations in ring system behavior. It was not until we understood that ethinyl estradiol was irreversibly binding to the polymer skeleton of the ring body that we began to investigate hydride:vinyl ratio. Although the Examiner alleges that this is a property that is frequently modified for other reasons, within the present ring system, the vinyl:hydride ratio had no discernable effect on the polymer's physical properties and was not a variable that a scientist would have sought to modify for any reason, absent our discovery. Moreover, we determined that certain ratios of hydride to vinyl (approximately 1:1 to approximately 1.3:1 before curing) were required to obtain the desired hormone release rates over 13 product-use cycles.
32. The effect of these changes could not have been predicted in advance and needed to be empirically evaluated. In my opinion, a hallmark of an unpredictable field is one where one cannot accurately predict the impact of formulation changes.
33. Nothing in Saleh, Saxena, or Tamura provides any insight into ethinyl estradiol sequestration or provides any reasonable expectation that this problem could be solved via conventional "optimization." To the contrary, a person reading any of these references would not have been aware of the sequestration problem, let alone aware of any practical way to solve it.
34. And *even if* someone considered the Saxena reference, the hydride:vinyl ratios disclosed in Saxena are either significantly higher or lower than the hydride:vinyl ratios recited in the present claims. *See*, for example, Saxena, Examples 13, and 16-19 disclosing hydride to vinyl ratios of 0.477 or 0.8 (Example 13), 0.5 (Example 16), 4.06 (Example 17), and 2.07 (Examples 18 and 19). And while Saxena states that the ratio in Example 13c is "1," Saxena Table 6, shows that the ratio was actually 0.8. As an expert in the field, and having

considered Saxena, there is nothing in Saxena that would have directed me to the presently claimed hydride to vinyl ratios.

35. The sensitivity of the present system to platinum concentration as well as the hydride:vinyl ratio was not known, let alone, contemplated at the time Saleh was published. And neither Saxena nor Tamura remedy this deficiency. Thus, while a contraceptive ring designer *could* have modified these elements based on the disclosures in Saxena and Tamura, it would not have been obvious to do so to develop a ring system providing the appropriate ethinyl estradiol release rate or the presently claimed pharmacokinetic parameters over thirteen product-use cycles.
36. The Examiner further alleges that the presently claimed percentage of ethinyl estradiol recoverable after approximately 18 months of storage would necessarily be present in Saleh's ring system. But this is also incorrect because Saleh did not "inherently" provide the presently claimed ethinyl estradiol recovery rates. To the contrary, when Saleh was developed, there were no analytical methods available for measuring variability in the amount of recovered ethinyl estradiol. Without these methods, it would have been impossible to determine the efficacy of Saleh's ring over 13 product-use cycles. It was not until I developed an extraction and analytical method for quantitatively measuring ethinyl estradiol recovery that we understood there was even a problem related to ethinyl estradiol recovery. After identifying this problem, I subsequently discovered the importance of the presently claimed hydride:vinyl ratios and platinum concentrations and was therefore able to achieve the desired ethinyl estradiol recovery after 18 months.
37. Based on what we now understand about the sensitivity of the ring system, there is nothing in Saleh that suggests it could possibly provide controlled active delivery over thirteen product-use cycles without significant ring to ring variation.

The Catalyst Used to Cure the Core Polymers Also Affects Release Rates in Unpredictable Ways

38. During development and commercialization, I also learned that the tin catalyst used to cure the core polymers affects the release rate of segesterone acetate and ethinyl estradiol.

39. For example, while using stannous octanoate as a catalyst provided cores with the physical properties necessary to deliver the appropriate amount of ethinyl estradiol and segesterone acetate, I learned that this catalyst was not amenable to scale up. To address that issue, we substituted dibutyltin dilaurate for stannous octanoate, expecting it to provide cores that behaved similarly to the cores we previously prepared. To our surprise, we discovered that using dibutyltin dilaurate changed the diffusion rates of segesterone acetate and ethinyl estradiol from the cores into the ring body, and subsequently from the ring body into a patient. Thus, catalyst selection for the cores was yet another parameter that had to be controlled to arrive at the present claimed ring system.

The Heil and Magdolna References Do Not Contradict Any Evidence Presented Above

40. While the Examiner relied on the Heil and Magnola references in combination with Saleh to reject claim 21 (Heil) and claims 22 and 23 (Magdolna), neither of these secondary references contradicts any of the facts presented in this declaration. Heil, for example, is directed to subcutaneous or transdermal drospirenone formulations. *See*, Heil, ¶¶ 1 and 87. Although Heil discloses certain particle size distributions, it is silent regarding the various elements of claim 1, discussed above, including, but not limited to, hydride:vinyl ratio and catalyst concentration. Magdolna is equally silent regarding these critical issues and discloses, at most, certain polymorphs of segesterone acetate.
41. As an expert in the field, nothing in either reference would have caused me to identify any of the issues we encountered sooner or provided any guidance on how any of those challenges could have been resolved.

Conclusion

42. When I joined The Population Council, other scientists at the company, including the inventors of Saleh had been working on a vaginal contraceptive ring system. But as discussed above, neither the scientists nor the Saleh inventors disclosed a contraceptive ring system capable of achieving the currently claimed parameters.
43. Any attempt to make the claimed ring system by using the disclosures in Saleh as a starting point would require substantial redesign of the ring product to provide consistent results

over thirteen product-use cycles. During our work, we learned that even small changes to any one parameter affected, or had the potential to affect, the system's overall efficacy in unpredictable and consequential ways. Each of these issues we encountered, on their own, was problematic. But the magnitude of these issues was multiplied after we learned that small changes to even *one* aspect of the ring system affected the overall drug-delivery rate and product efficacy. And because of the delicate balance of the ring system, *every* change required additional testing to satisfy the FDA that an acceptable amount of each steroid was being delivered over all thirteen product-use cycles.

44. As an expert in the field, and after identifying all of the problems and complexities discussed above, I did not have any expectation that we would be able to adequately balance all of the variables to provide the presently claimed product. Accordingly, I believe the claimed vaginal system is could not be made in view of Saleh alone or in combination with the other cited references.
45. I declare that all statements made herein of my own knowledge or true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that the statements were made with the knowledge that making willful false statements is punishable by fine or imprisonment or both under Section 1001 of title 18 of the United States Code and that such willful statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing therefrom.

Respectfully submitted,



Bruce Variano, Ph.D.

Date: September 10, 2020

EXHIBIT A

BRUCE F. VARIANO

60 Walton Ave. • White Plains, NY 10606 • 914-428-0955 • bvariano@gmail.com

SUMMARY

I have more than twenty-five years of experience in the pharmaceutical industry specifically in early and late stage pharmaceutical development including manufacturing of clinical trial materials and transfer of technology. Provided CMC technical support and regulatory strategy for a recent FDA approved combination drug product, Annovera®. Provided answers to information requests from both CDER and CDRH. Prepared and participated in mock pre-approval inspection (PAI) of manufacturing facilities.

EDUCATION

Ph.D., Physical Chemistry – New York University (1986)

MS, Physical Chemistry – New York University (1983)

BS, Cum Laude, Chemistry – Fordham University (1980)

PROFESSIONAL EXPERIENCE

POPULATION COUNCIL, Center for Biomedical Research, Rockefeller University, NY

Senior Scientist, Head of Pharmaceutical Development

2005 to Present

Directing the manufacturing activities of reproductive health products for clinical trials.

- Manufacturing and regulatory issues relating to contraceptive vaginal rings (COVARI)
 - Instituted pre-study for cost effective COVARI commercialization; currently working on a low cost ring.
 - Assisted with CMC documentation for COVARI INDs.
 - Established API specifications for manufacturing at CMOs.
 - Assisted with IMPD for submission of European regulatory documents
 - Provided labeling and shipping logistics of clinical trial materials for Phase III study.
- Developed a Progestin Receptor Modulator (Ulipristal Acetate) vaginal ring for contraception
- Formulated a NES/E2 contraceptive vaginal ring; over 3000 rings manufactured for Phase 2 clinical studies.
- Liaising with pharmaceutical companies for product licensing.
- Troubleshooting clinical trial material deviations.
- Collaborating with an international pharma company on the development of vaginal rings
- Investigating new elastomer technologies and formulations for improved drug delivery from the vaginal rings.
- Collaborating on the development of dual protection vaginal ring, a contraceptive & anti-retroviral compound.
- Developing MENT- Ac implants for male contraception

Scientist, Pharmaceutical Development

2003 to 2005

Responsible for process development, and scale-up of NES/EE contraceptive vaginal ring manufacture including all tasks relating to:

- HPLC method development and validation of methods for in-process analysis and batch release specifications.
- Transfer of ring technology to the contract GMP manufacturer for pilot scale manufacturing.
- SOPs for manufacturing, receiving, and testing for NES/EE contraceptive vaginal rings.
- GMP manufacturing of rings.
- Troubleshooting process scale-up issues.

Also responsible for:

- Development of a vaginal ring to deliver a candidate microbicide TMC-120 safely to the vaginal mucosa. These vaginal rings were used in a feasibility trial to prevent HIV-1 infection.
- SOPs for manufacturing, receiving, and testing for TMC-120 vaginal rings.
- GMP audit of a foreign pharmaceutical manufacturing facility.

EMISPHERE TECHNOLOGIES INC., Tarrytown, NY

Associate Director II, Physical Chemistry/Spectroscopy

1999 to 2002

Served as Project Feasibility Leader for the development of an oral insulin product. Directed the day-to-day activities of the Physical Chemistry and Spectroscopy group, analyzing and collecting physicochemical data and spectroscopy for the company's library of delivery agents.

- Met highly aggressive project timelines for oral insulin FHD, which was proven to be clinically effective.
- Provided technical support to feasibility projects, Drug Delivery, and Product R & D.
- Developed a rapid high throughput *in vitro* screening assay for predicting *in vivo* results.
- Built upon the core technology by identifying the nature of the relevant interactions between delivery agent and drug, delivery agent and drug and membrane, and developed methods to analyze these interactions quantitatively.
- Participated in strategic planning and in preparing budgetary estimates for the department.
- Kept abreast of scientific advances in the field of Physical Chemistry & Spectroscopy, regularly communicating information to department members.
- Encouraged and supported staff career development.

Associate Director I, Analytical Resources

1996 to 1999

Played an active role in establishing a new cGMP chromatographic method development and validation laboratory that required evaluating instruments for purchase, setting up instruments, writing SOP's and hiring personnel.

- Coordinated the development and validation of analytical methods for the bulk drug substance, including training analysts, reviewing test methods and results, as well as aid in problem-solving.
- Additionally managed the day-to-day operations of the Spectroscopy group, focussing the achievement of two highly visible corporate goals:
 - First, to identify the nature of the relevant interactions between delivery agent and drug, and to develop methods to analyze these interactions quantitatively.
 - Second, to develop a rapid high throughput *in vitro* screening assay for predicting *in vivo* results.
 - Regularly collaborated with scientists outside the company, and interfaced with senior management to achieve the objectives.

Senior Scientist, Analytical Chemistry

1992 to 1996

Planned, performed and directed research projects for the Analytical Chemistry Department. Coordinated research groups to meet project objectives and management of laboratory personnel involved in the performance of analytical methods and formulation development, and stability testing.

- Wrote SOPs assuring compliance with cGMP regulations.
- Developed spectral methods for characterizing protein conformation aimed at understanding the mechanism of action of Emisphere's oral drug delivery system.
- Supported management in equipment acquisition and staff recruiting.

Scientist, Analytical Chemistry

1991 to 1992

Held primary responsibility as project leader for the development of an oral drug delivery system with polar organic and protein drugs. This involves the development of methodology for the quantitation of protein drugs in a complex peptide matrix, and working closely with management in establishing external scientific and business collaborations.

- Developed and validated analytical methods in a cGMP environment and worked independently on routine and non-routine analysis.
- Investigated intrinsic fluorescence properties of Emisphere's drug delivery system.
- Developed fluorescence techniques to determine the interactions between the oral drug delivery system and the therapeutic drug.

HITACHI INSTRUMENTS INC., Danbury, CT

1988 to 1990

Applications Scientist, Technical Support

Responsibilities entailed applications research and development for fluorescence instrumentation, and the publication of technical papers. Managed technical sales support activities, especially in the pharmaceutical industry.

- Organized and participated in strategic planning and negotiations for new and existing instrument developments aimed at both biological and pharmaceutical research applications.
- Worked with Japanese engineers to resolve technical problems. Wrote and supported software package for intracellular cationic measurements.
- All endeavors resulted in an increase in market share of fluorescence instrumentation from 5 to 35% in less than two years.

INDUSTRIAL TESTING LABORATORIES, New York City, NY

1988

Laboratory Director, Analytical Testing Laboratory

Managed the technical aspects of the testing laboratory and assisted in the development of analytical test procedures for pharmaceutical drugs, drinking water, asbestos, and narcotics.

- Initiated Good Laboratory Practices program, and supervised three chemists.

BELL COMMUNICATIONS RESEARCH, Red Bank, NJ

1986 to 1987

Postdoctorate, Member of the Technical Staff

Investigated two-dimensional semiconductor colloids and polymers at ambient/high pressure, using Size Exclusion Chromatography, Laser Raman Spectroscopy, Transmission Electron Microscope, Scanning Tunnel Microscope, Light Scattering, Infrared and Photoluminescence Spectroscopy.

- Both projects significantly contributed to the development of nonlinear optical switches in the communication industry.

NEW YORK UNIVERSITY, New York, NY

1981 to 1986

Doctorate, Physical Chemistry

Studied low/room temperature luminescence of organic and inorganic materials using Absorption, Fluorescence, and Phosphorescence Spectroscopy techniques.

- Developed the following skills: crystal growing, high pressure, glass blowing, optical cell and fiber optic design, high vacuum and cryogenic system design, computer interfacing of instrumentation, and PC software.

PROFESSIONAL AFFILIATIONS & SERVICES

- American Chemical Society, 1984 to 2015
- Society for Applied Spectroscopy, 1995 to 2002
- Faculty Representative, NYU Chemistry Graduate Student Organization, 1982
- First Year Representative, NYU Chemistry Graduate Student Organization, 1981

CONTINUOUS EDUCATION

- Population Council Leadership Development Program Workshop, Maxwell School, 2015
- C-14 license/NYFD Certificate of Fitness for chemical safety, Rockefeller University, 2013
- For the CMC Scientist: FDA-Sponsor Meetings, International Pharmaceutical Academy, 2012
- Contamination Control in GMP Manufacturing, cGMP Training, Jeiven Pharmaceutical Consulting, 2011
- Practical Course on Viscosity Measurements, Brookfield, 2009
- SOP Training, Jeiven Pharmaceutical Consulting, 2009
- cGMP Training, Jeiven Pharmaceutical Consulting, 2008
- cGMP Training, I.N.D. Management, 2001
- Conflict Resolution and Confrontation Skills Workshop, CareerTrack, 2001
- Dynamic Light Scattering, Protein Solutions, 2000
- Circular Dichroism, Jasco, 2000
- FTIR analysis on small peptides and proteins, BioRad, 2000
- Strategic Leadership Skills Workshop, Park Li Group, 1999
- Employment Law Workshop, Westchester Community College and Roberts & Finger, LLP., 1999
- Gas Chromatography and Troubleshooting, Perkin Elmer, 1999
- Fundamental Gas Chromatography and Data Handling, Perkin Elmer, 1999
- T/C Client Server System Management Principles, Perkin Elmer, 1999
- Adminstrating Microsoft Windows NT 4.0, Authorized Microsoft Technical Center, 1999
- Practical Near-IR Analysis, ACS, 1998
- Fundamental and Practical Aspects of 1,2, and 3-D NMR Course, EAS, 1997
- Biological Infrared Spectroscopy Course, Society for Applied Spectroscopy, 1995
- GLP and cGMP Training, I.N.D. Management, 1995
- PE Nelson Turbochrom 4.0 HPLC Software Training, Perkin Elmer, 1994
- Management Training Course, *How to Handle Difficult People*, Emisphere Tech., 1992
- Management Training Course, *Preventing Management Mistakes*, Emisphere Tech., 1992
- PE Nelson Turbochrom 2.0 HPLC Software Training, Perkin Elmer, 1991
- HPLC Method Development Course, LC Resources, 1991
- Management Training Course, *In Search of Excellence*, Hitachi Instruments, 1990
- HPLC Training, Hitachi Instruments, 1990
- HPLC Training, Water's Associates, 1987
- Shop Safety Training, Bell Communications Research, 1987

HONORS & AWARDS

- Emisphere Technologies Team Award 2001
- Dean's Dissertation Fellow, 1985-86
- ARCO Research Fellow, 1985
- National Science Foundation Research Fellow, 1982-84
- Leo F. Yanowski Award for Teaching Chemistry, 1980
- Father Power Award for Excellent Performance in Chemistry, 1980
- Analytical Chemistry Award, 1979
- Merck Index Award for Excellence in Organic Chemistry, 1978

PUBLICATIONS & PATENTS

Chen M, Creinin M, Turok D, Archer D, Barnhart K, Westhoff C, Thomas M, Jensen J, Variano B, Sitruk-Ware R, Shanker A, Long J, Blithe D (2020), Dose-finding study of a 90-day contraceptive vaginal ring releasing estradiol and segesterone acetate. *Contraception*, 10.1016/j.contraception.2020.05.004.

Roy M, Hazra A, Merkatz R, Plagianos M, Alami M, Gaur L, Aruldas K, Sussman H, Variano B, Sitruk-Ware R (2020), Progesterone vaginal ring as a new contraceptive option for lacting mothers: Evidence from a multicenter non-randomized comparative clinical trial in India. *Contraception*, 10.1016/j.contraception.2020.04.016.

R. Malabika, R. Merkatz, Y. Huang, LN Gaur, ME Khan, A. Kumudha, S. Ramarao, H. Sussman, B. Variano, R. Sitruk-Ware, "An Indo-US Program to Address an Unmet Need for Postpartum Contraception in India", Presented at the International Conference Family Planning, Dakar Senegal (Dec 2011).

Boyd P, Variano B, Spence P, McCoy CF, Murphy DJ, Dallal Bashi YH, Malcolm RK.(2019), In vitro release testing methods for drug-releasing vaginal rings. *Journal of Control Release*, 313:54-69. PMID: 31626862.

Murphy DJ, McCoy CF, Plagianos M, RamaRao S, Merkatz R, Clark H, Boyd P, Variano B, Malcolm RK. (2019). Post-use ring weight and residual drug content as potential objective measures of user adherence to a contraceptive progesterone vaginal ring. *Contraception*, 100(3):241-246. PMID: 31247194

McCoy CF, Apperley DC, Variano B, Sussman H, Loeven D, Boyd P, Malcolm RK, "Solid state ¹³C NMR spectroscopy provides direct evidence for reaction between ethinyl estradiol and a silicone elastomer vaginal ring drug delivery system", *International Journal of Pharmaceutics*, 548, 689–697 (2018).

Jensen JT, Edelman AB, Chen BA, Archer DF, Barnhart KT, Thomas MA, Burke AE, Westhoff CL, Wan LS, Sitruk-Ware R, Kumar N, Variano B, Blithe DL, "Continuous dosing of a novel contraceptive vaginal ring releasing Nestorone and estradiol: pharmacokinetics from a dose-finding study, *Contraception*, 97(5):422-427 (2018).

Simmons KB, Kumar N, Plagianos M, Roberts K, Hoskin E, Han L, Alami 2, Creasy G, Variano B, Merkatz R, "Effects of concurrent vaginal miconazole treatment on the absorption and exposure of Nestorone® (segesterone acetate) and ethinyl estradiol delivered from a contraceptive vaginal ring: A randomized, crossover drug-drug interaction study.", *Contraception*, 97(3):270-276 (2017).

Bruce Variano, Jeffrey Speck, Teresa Sallent, and Simone Evans, "Multi-layered Gradient Vaginal Ring," US Patent Number 8753667 (Issued June 2014).

Merkatz R, Townsend, J, Sailer J, Creasy G, Sussman H, Kumar N, Variano B, RamaRao S, Sitruk-Ware R. Development of the Nestorone®/Ethinyl Estradiol Contraceptive Vaginal Ring (NES/EECVR); Challenges, Opportunities and Obligations for the Public Sector. Poster Presentation-European Society for contraception. Lisbon, May 29-31, 2014.

R. Sitruk-Ware, B. Variano, D. Tolenaar, D. Weber, "Vaginal Hormonal Contraception combined with new microbicides: A Giant step or a Myth?", Presented at the 12th Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health, Athens, Greece (June 2012).

N. Koster, P. Jonsson, B. Variano, M. Berntsson, "Implementing DoE in Contraceptive Vaginal Rings Development", Presented at the 12th Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health, Athens, Greece (June 2012).

R. Sitruk-Ware, R. Merkatz, H. Sussman, P. Jonsson, B. Variano, "Vaginal Rings for Contraception", Presented at the 12th Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health, Athens, Greece (June 2012).
D. Weber, B. Devlin, J. Holt, D. Tolenaar, B. Variano, R. Sitruk-Ware, "Contraceptive-Microbicide Sustained Release Silicone Vaginal Ring Development", Presented at the International Microbicides Conference, Sydney, Australia (April 2012)

R. Malabika, R. Merkatz, Y. Huang, LN Gaur, ME Khan, A. Kumudha, S. Ramarao, H. Sussman, B. Variano, R. Sitruk-Ware, "An Indo-US Program to Address an Unmet Need for Postpartum Contraception in India", Presented at the International Conference Family Planning, Dakar Senegal (Dec 2011).

R. Sitruk-Ware, R. Merkatz, H. Sussman, E. Hoskin, B. Variano, "Vaginal Rings for Contraception", Presented at the Future of Contraception Initiative, Seattle, Washington (October 2011).

G. Noé, R. Sitruk-Ware, F. Zegers-Hochschild, B. Variano, J.C. Montero, P. Arriagada, A. Li, F.Z. Stanczyk, J. Felix, D. Mishell, and H. Croxatto, "Endometrial effect of two doses of progesterone delivered from a vaginal ring in postmenopausal women treated with a constant dose of transdermal estradiol", *CLIMACTERIC*, 13, 1-9 (2010)

R. Sitruk-Ware, R. Merkatz, H. Sussman, B. Variano, "A One-year Contraceptive Vaginal Ring Delivering Nestorone and Ethinyl-Estradiol", Presented at the XIth ESC Congress, The Hague, Netherlands, (May 2010).

J. Romano, B. Variano, P. Coplan, J. van Roey, K. Douville, Z. Rosenberg, M. Temmerman, L. Van Bortel, S. Weyers, and M. Mitchnick, "Safety and Availability of Dapivirine (TMC120) Delivered from an Intravaginal Ring", *AIDS Research and Human Retrovirus*, 25, 1-6 (2009).

Bruce Variano, Jeffrey Speck, Teresa Sallent, and Simone Evans, "Multi-layered Gradient Vaginal Ring," Provisional Patent (July 2009).

J. Romano, B. Variano, P. Coplan, J. van Roey, K. Douville, et al., "Sustained Delivery of Microbicide Dapivirine using intra-vaginal rings: An Independent clinical assessment of Safety & Drug Delivery in Women" Presented at the 14th Conf. Retrovir. Opportunistic Infect., Los Angeles, CA (February 2007).

P. Coplan, L. van Bortel, J. van Roey, M. Mitchnick, B. Variano, Z. Rosenberg, and M. Temmerman, "Feasibility Trial of a Vaginal Ring to Deliver Microbicides to Prevent HIV-1 Infection", Presented at the Prevention of Infectious Disease in Women, Atlanta, Georgia (March 2006).

Kidron M., Dinh S., Mizrahi Y., Abbas R., Variano B., Goldberg M., Arbit E., and Bar-On H., "A Novel Per-Oral Insulin Formulation: proof of concept study in non-diabetic subjects," *Diabetic Medicine*, 21, 354-57 (2004).

John Weidner, Bruce Variano, Shingai Majuru, Sataj Bhankarkar, William Bay, and Lynn Shields, "Compounds and Compositions for Delivering Active Agents," International Patent # WO 02/02509 A1, 2002.

Miriam Kidron, Yoram Mizrahi, Bruce Variano, Ehud Arbit, Steve Dinh, Michael Goldberg, and Hanoch Bar-On, "A Novel Per-Oral Insulin Formulation for Human Subjects", Presented at the American Diabetes Association 62nd Annual Meeting & Scientific Sessions, San Francisco, California, June 2002.

Ruel Desamero, Hu Cheng, Sean Cahill, Mark Girvin, Hua Deng, Robert Callender, Parshuram Rath, Bruce Variano, John Smart, "Physical Properties of Compounds Promoting Oral Delivery of Macromolecular Drugs," *Biopolymers*, 67, 26-40 (2002).

Ruel Desamero, Hu Cheng, Sean Cahill, Mark Girvin, Hua Deng, Robert Callender, Parshuram Rath, Bruce Variano, John Smart, "Interactions of Amidated Acids with Heparin," *Biopolymers*, 67, 41-48 (2002).

J. Speck, F. Mercogliano, J. Joseph, and B. Variano, "Oral Human Insulin variability in in vivo rat studies resolved by the use of Dynamic Light Scattering (DLS)," presented at the Eastern Analytical Symposium, New Jersey, 2001.

Miriam Kidron, Yoram Mizrahi, Hanoch Bar-On and Bruce Variano, "New Oral Formulation of Human Insulin," abstract was published in the American Diabetes Association 61st Annual Meeting & Scientific Sessions, Philadelphia, Pennsylvania, June 2001.

Alex I. Smirnov, Bruce Variano, R.B. Clarkson, and R. Linn Belford, "High Field EPR of Spin-labeled Biomolecules: Why and How," Presented at the 44th Annual Meeting of the Biophysical Society, New Orleans, February 2000.

S. Majuru, J. Baly, P. Rath, B. Variano, R. Baughman and R. Agarwal (1999), "Polymorphism of the oral heparin delivery agent sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate (SNAC): Effect of relative humidity," AAPS Annual Meeting, Nov., 1999, New Orleans, LA.

P. Rath, D. Gschneidner and B. Variano (1999), "pKa of the oral heparin delivery agent SNAC by UV/VIS and FTIR spectroscopy," AAPS Annual Meeting, 14-18 Nov., 1999, New Orleans, LA.

J. Baly, S. Majuru, A. Leone-Bay, P. Rath, B. Variano, A. Leone-Bay, R. Baughman, and R. Agarwal (1999), "Polymorphic transitions in sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate (SNAC) and sodium N-[10-(2-hydroxybenzoyl)amino]decanoate (SNAD): Effect of relative humidity," 218th National Meeting of the American Chemical Society, 22-26 Aug., 1999, New Orleans, LA.

Andrea Leone-Bay, Duncan Paton, Bruce Variano, Harry Leipold, Terry Rivera, Judy Miura-Fraboni, Robert Baughman, and Noemi Santiago, "Acylated non- α -amino acids as Novel Agents for the Oral Delivery of Heparin Sodium, USP," *Journal of Controlled Release*, 50, 41-49 (1998).

P. Rath, B. Variano, H.-Z. Wang, J. Fraboni, and S. Milstein, "Secondary Structure and Membrane Interaction of an N-Terminal Fragment of Parathyroid Hormone," Presented at The Protein Society Meeting San Diego, CA. July 25, 1998.

Isabel Gomez-Orellana, Bruce Variano, Judy Miura-Fraboni, Sam Milstein and Duncan R. Paton, "Thermodynamic Characterization of an Intermediate State of Human Growth Hormone," *Protein Science*, 7, 1352-1358 (1998).

Catherina O'Shaughnessy, Carlos Salvador, Bruce Variano, Hui-zhen Wang, Robert A. Baughman, and Harry Leopold, "Acylated non- α -amino acids increase the permeation of recombinant Human Growth Hormone through Caco-2 monolayers," Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting, Boston, 1997.

Shyam Vangala, Bruce Variano, Sam Milstein, and Cathy Royer, "Study of Conformational Dynamics of Human Growth Hormone And Its Relation To Transport Across Tissue Membranes," Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting, Boston, 1997.

Isabel Gomez-Orellana, Bruce Variano, Judy Miura-Fraboni, Sam Milstein and Duncan R. Paton, "Non-Native States Of Recombinant Human Growth Hormone," Presented at The 52nd Annual Calorimetry Conference, Pacific Grove, CA. August 3-8, 1997.

Isabel Gomez-Orellana, Amy Funkhouser, Bruce Variano, Judy Miura-Fraboni, Sam Milstein and Duncan Paton, "Characterization And Stabilization Of A Folding Intermediate Of Recombinant Human Growth Hormone," Presented at The Protein Society Meeting Boston, MA. July 12-16, 1997.

Isabel Gomez-Orellana, Amy Funkhouser, Bruce Variano, Judy Miura-Fraboni, Sam Milstein and Duncan R. Paton, "Identification And Stabilization Of A Partially Folded State Of Recombinant Human Growth Hormone," Presented at the Johns Hopkins Protein Folding meeting on Berkeley Springs (WV), March 15-18, 1997.

Shyam Vangala, Bruce Variano, Sam Milstein, and Cathy Royer, "Study of Conformational Dynamics of Human Growth Hormone And Its Relation To Transport Across Tissue Membranes," Presented at the 41st Annual Meeting of the Biophysical Society, New Orleans, March 1997.

Elizabeth Harris, Tommasina Bramante, Bruce Variano, and Duncan Paton, "A Rapid, Comprehensive HPLC Method for the Analysis of CADDYSTM Compound P414," Presented at the Pittsburgh Conference, Atlanta, 1997.

Andrea Leone-Bay, Koc-Kan Ho, Rajesh Agarwal, Robert A. Baughman, Kiran Chaudhary, Frenel DeMorin, Lise Genoble, Campbell McInnes, Christine Lercara, Sam Milstein, Doris O'Toole, Donald Sarubbi, Bruce Variano, Duncan R. Paton, "4-[4-(2-Hydroxybenzoyl)aminophenyl]butyric Acid as a Novel Oral Delivery Agent for Recombinant Human Growth Hormone," *Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 2571-2578 (1996).

Andrea Leone-Bay, Harry Leipold, Donald Sarubbi, Bruce Variano, Theresa Rivera and Robert A. Baughman, "Oral Delivery of Sodium Cromolyn: Preliminary Studies *In Vivo* and *In Vitro*," *Pharmaceutical Research*, 13, 390-394(1996).

Andrea Leone-Bay, Bruce Variano, Doris O'Toole, Christine Lercara, Koc-Kan Ho, Theresa Rivera, Robert Baughman, and Noemi Santiago, "Acyated Non- α -Amino Acids As Novel Agents For The Oral Delivery Of Therapeutic Levels Of USP Heparin," Presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting, Seattle, WA, October 1996.

H.R. Leipold, T.M. Rivera, C. Rosado, N. Santiago, B.F. Variano, and D.J. Sarubbi, "Enhanced Permeation of Disodium Cromoglycate and Lucifer Yellow using PODDSTM Technology," Presented at the Seventh International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems, March 1995.

E. Harris, B. Variano, and D. Paton, "A Rapid Quantitative HPLC Method for the Analysis of Recombinant Human Growth Hormone in a Proteinoid Oral Drug Delivery System," Presented at the Pittsburgh Conference, New Orleans, 1995.

G. Pastores, C. Lonardo, B. Variano, and M. Anderson, "The use of a Nonporous Reverse Phase Column for the Quantitative Determination of Porcine Insulin in a Complex Protein Matrix," *Journal of Liquid Chromatography*, 18, 3049-3059 (1995).

D. Sarubbi, B. Variano, et al., "Oral Delivery of Calcitonin in Rats and Primates using Proteinoid Microspheres," *Proceed. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.* 21, 288 (1994).

D. Sarubbi, B. Variano, et al., "Oral Calcitonin Delivery using PODDSTM Technology: Rat and Primate Studies," *Pharm. Res.* 11, S-298 (1994).

X. Ma, B. Variano, et al., "*In Vitro* Mechanistic Investigation of the Proteinoid Microsphere Oral Delivery System," *Proceed. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.* 20, 334 (1993).

G. Pastores, C. Lonardo, B. Variano, and M. Anderson, "The use of a Nonporous Reverse Phase Column for the Quantitative Determination of Porcine Insulin in a Complex Protein Matrix," Presented at the Eastern Analytical Symposium, New Jersey, 1993.

B.F. Variano, C.J. Sandroff, and G.L. Baker, "High Pressure Optical Absorption Studies of Poly(4BCMU)," *Macromolecules* 24, 4376 (1991).

L. Brennan, J. Schonhorn, J. Bernardo, H. Koshi, B. Variano, and E.R. Simon, "Activation of Cells in Suspension or Attached to Surfaces, Monitored by Continuous Fluorescence Ratio Measurements Of Their Cytoplasmic Ca^{++} and pH Changes," Presented at the Pittsburgh Conference, New York, 1990.

S. Matsui, Y. Maeda, and B. Variano, "Applications of FT-VIS/FL Microscope Spectrometer for Analysis of Contaminant Dust Particles and Forensic Samples," Presented at the Pittsburgh Conference, New York, 1990.

H.C. Brenner and B.F. Variano, "High Pressure Studies of Critical Concentration Triplet Energy Transfer in Naphthalene: Percolation or Anderson Delocalization," *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 175, 1 (1989).

S. Matsui, M. Retzik, and B. Variano, "A FT, Visible Microscope, Photodiode Array Spectrometer," *American Laboratory*, (August 1989).

B.F. Variano, N.E. Schlotter, D.M. Hwang, and C.J. Sandroff, "Investigation of Finite Size Effects in a First Order Phase Transition: High Pressure Raman Study of CdS Microcrystallites," *Journal of Physical Chemistry*, 88, 2848 (1988).

B.F. Variano, N.E. Schlotter, D.M. Hwang, C.J. Sandroff, P. Wilzius, T.W. Jing, and N.P. Ong, "Quantum Effects in Anisotropic Semiconductor Clusters: Colloidal Suspensions of Bi_2S_3 and Sb_2S_3 " *Journal of Physical Chemistry*, 91, 6455 (1987).

B.F. Variano, D.M. Hwang, C.J. Sandroff, and P. Wilzius, "Quantum Effects and Size Distributions in Anisotropic Semiconductor Clusters," Presented at the American Physical Society Meeting, New York City, March 1987.

H.C. Brenner, and B.F. Variano, "Triplet Energy Transport in Isotopically Mixed Naphthalene Crystals Under High Pressure," Presented at the American Physical Society Meeting, New York City, March 1987.

Y. C. Leung, B.F. Variano, and H.C. Brenner, "Phosphorescence Studies of Intermolecular Energy Transfer of Aromatic Hydrocarbons in Frozen SDS Micelles," Presented at The New York Chemistry Student's Association 34th Annual Undergraduate Research Symposium, New York, 1986.

B.F. Variano, H.C. Brenner, and W.B. Daniels, "Effect of High Pressure on Critical Concentration Energy Transport in Isotopically Mixed Naphthalene Crystals," *Journal of Physical Chemistry*, 90, 7 (1986).

B.F. Variano, H.C. Brenner, and W.B. Daniels, "High Pressure Cell for Luminescence Studies of Condensed Phases at Low Temperatures," *Review of Scientific Instruments*, 57, 497 (1986).



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0017509
Recibo: 23-167845
Fecha: 18/04/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 814607
CUS: 2031928650

Patente PCT
SISTEMA VAGINAL REUTILIZABLE QUE COMPRENDE SEGESTERONA Y ETINILESTRADIOL

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000