

02 112465 00

Radicación : 02112465 00000000
Fecha (AMD): 2002-12-11 16:32:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 375 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)

Folios: 42

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA ITALIA S.p.A. y
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

Dirección: Via Robert Koch 1.2, 20152 Milán
Italia y 301 Henrietta Street, Kalamazoo,
MI 49001, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Milán, Italia y
Kalamazoo, Estado de Michigan, Estados
Unidos de América.

Lugar de Constitución: Italia, Estado de
Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: MASSIMINI, Giorgio; PISCITELLI, Gabriella y
PURANDARE, Dinesh

Dirección: Via Padre Carlo Vigevano, 26, I-20081 Abbiategrasso, Milán, Italia; Via
Tantardini, 7, I-20136 Milán, Italia y 6 Macintosh Road, Branchburg, NJ 08876,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Italia y Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/04468

Fecha: 19/04/01

Publicación Internacional No. WO 01/87334 A1

Fecha: 22/11/01

⑥

Título (54) "INHIBIDORES DE LA AROMATASA Y ANTICUERPOS MONOCLONALES
ANTI-HER2 COMO AGENTES ANTITUMORALES"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 39/395, 31/5665, 31/4196

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

15/05/00

(31) Número de Solicitud

09/571,355

⑨

Comprobante de Pago No. 02 - 77.587

Fecha: 20/11/02

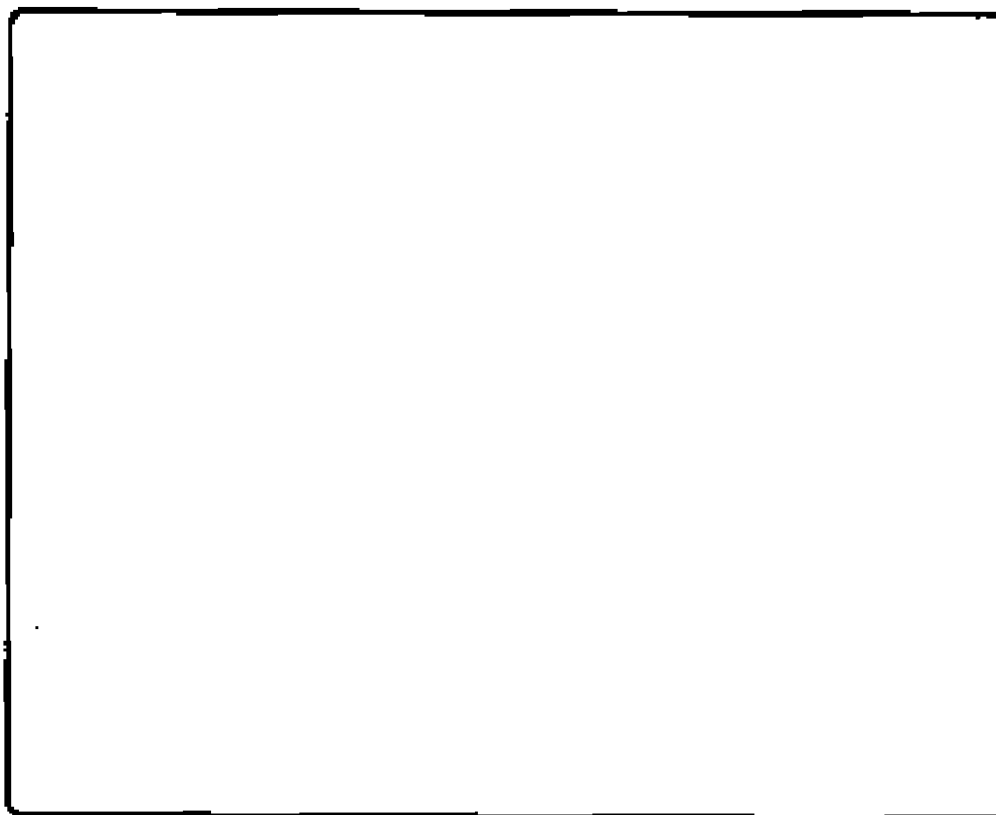
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Preliminar con su traducción; Publicación con su traducción y Documento de Cambio de Nombre del Solicitante.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLORENDA

FIRMA:

C.C. 17.155.561 B2. T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)
 Radicación : 02112465 00000000 Folios: 42
 Fecha (AMD): 2002-12-11 16:32:06
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 77,587
 FECHA : NOVIEMBRE 20 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139944	20/11/2002	8,038,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

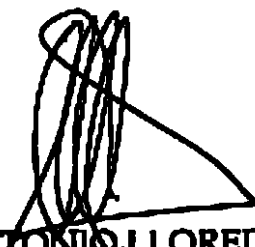
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

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

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

4

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN ITALIANO

(traducción de sellos)

(Apostille n. 2055)

Dra. GRAZIA SCARPONI
NOTARIO
20123 MILAN - Via Stampa, n. 15.
Codigo Fiscal : SCB GRZ 38R47 H501V

AUTENTICACION DE FIRMA

= Certifico yo suscrita Dra. GRAZIA SCARPONI, Notario en Milán e inscrita al Colegio Notarial de Milán, verdadera y auténtica la firma puesta al respaldo y en mi presencia, previa renuncia con mi consentimiento a la asistencia de testigos, de la Señora VERONELLI PAOLA, nacida en Milán el 17 de diciembre de 1945 y domiciliada al efecto en la sede social, empleada, en su calidad de apoderado de la Sociedad "PHARMACIA ITALIA S.p.A." con sede en Milán, Via Robert Koch n. 1.2, investida de los necesarios poderes.

De su identidad personal, calidad y poderes yo Notario estoy segura.

Declaro, además, yo Notario, de conocer el idioma Inglés y que el texto en Italiano corresponde al texto en inglés.

= Milán, 13 de marzo de 2002.

(fdo.) Grazia Scarponi, Notario (hay sello)

" APOSTILLE "

(Convención de La Haya del 5 de octubre de

1. País:

ITALIA

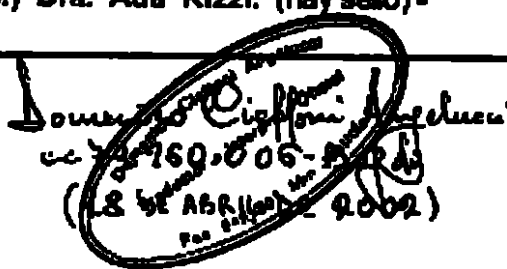
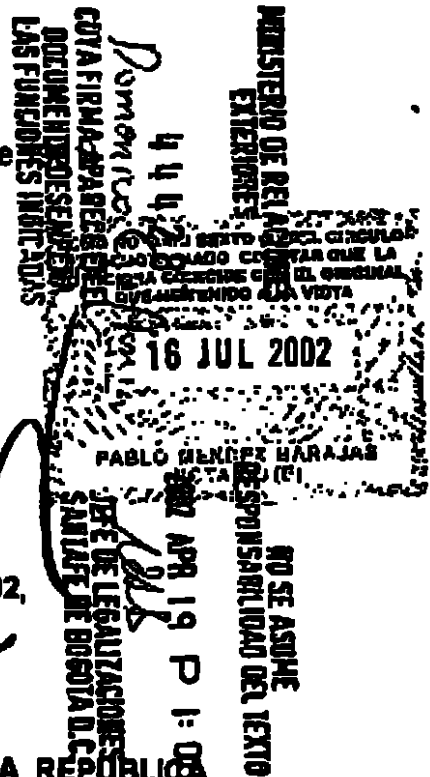
el presente acto público

2. ha sido firmado por Grazia Scarponi,
3. Agente en calidad de Notario en Milán,
4. esta' refrendado con el sello notarial,

certificado

5. en Milán..... - 6. El 18 de marzo de 2002,
7. por la oficina del Ministerio Público,
8. bajo el número 2055 AP,
9. y esta' refrendado con el sello de Estado.

===== EL SUSTITUTO PROCURADOR DE LA REPUBLICA
(fdo.) Dra. Ada Rizzi. (hay sello) -



ITALIA

Los abajo firmados, PHARMACIA S.P.A., una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Italia,

con domicilio en

Milán Via Robert Koch, 1.2., Italia,

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 10. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeron conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado Milán, Marzo 13 de 2002

The undersigned, PHARMACIA ITALIA S.P.A., a corporation organized and existing under the laws of

Italy

of

Milan, Via Robert Koch, 1.2 Italy,

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 10. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be necessary to carry out the foregoing from now on as our true and legal representatives and/or the agents appointed may do for our benefit.

We also authorize, appoint JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this MILAN, MARCH 13th, 2002

PHARMACIA ITALIA S.p.A.

Paola Lloreda
Paola Lloreda
En Milán, Italia

2055 Ap

Dott. GRAZIA SCARPONI
N T A I O
20123 MILANO - Via Stampa, 16
Cod. F. 808 GRZ 32947 H2019

AUTENTICA DI FIRMA

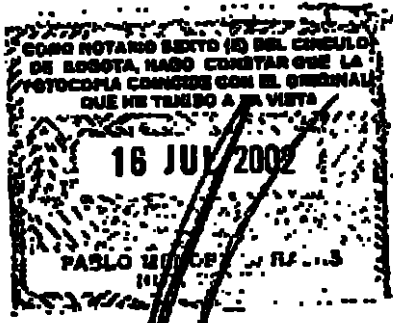
Certifico io sottoscritta Dott. GRAZIA SCARPONI, Notaio in Milano ed iscritta presso il Collegio Notarile di Milano, vera ed autentica la firma retro apposta in mia presenza, previa rinuncia con il mio consenso all'assistenza dei testimoni, dalla Signora VERONELLI PAOLA, nata a Milano il 17 dicembre 1945 e domiciliata per la carica presso la sede sociale, impiegata, nella sua qualità di procuratore della Società "PHARMACIA ITALIA S.p.A." con sede in Milano-Via Robert Koch 1.2, munita degli occorrenti poteri.
Della sua identità personale, qualifica e poteri io Notaio sono certa.
Dichiaro, inoltre, io Notaio di conoscere la lingua inglese e che il testo in italiano corrisponde al testo in inglese.
Milano, li 13 MAR. 2002



Grazia Scaroni

APOSTILLE

Comune di Milano - 5 ottobre 1991
ITALIA



in presenza della pubblica
31/07/2002 da Grazia Scaroni
ufficio in Milano
Sif. llo notabile
10/07/2002



2055 Ap
Sif. llo di Stato
Adottati

Il notaio...
(Colloca qui firma)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

{ss

{ss

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que
es/son la persona descrita y firmante del documento que
precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county;

PAOLA VERONELLI
to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

{ss

{ss

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí,
Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que
es/son la persona descrita y firmante del documento que
precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

PAOLA VERONELLI
to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 13 de Marzo de 2002, compareció
PAOLA VERONELLI a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento, y
cuyo debidamente juramentado declaró y dijo que él es
funcionario de PHARMACIA ITALIA S.P.A.,
la compañía nombrada en el documento que antecede,
una sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes de Italia, domiciliada en la
ciudad de Milan, legalmente constituida para
un período de duración que aún no ha terminado, que
ejerce legalmente su objeto conforme a las leyes de
; que el declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder, que el sello estampado por él al
pie de tal poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el
objeto para el cual se confiere este instrumento está
comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación
firmados en Milan

, con fecha y certifica
que de conformidad con la legislación de dicho Estado la
anterior declaración juramentada es prueba suficiente de
que los hechos sobre que ella versa son ciertos o
verdaderos, de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público).

Manfredi

On this 13 day of March , 2002
personally

came PAOLA VERONELLI
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me duly
sworn did depose and say that he is the ITALIA
EXCLUSIVE OFFICER of PHARMACIA S.P.A., the
company named within, a Corporation organized and
existing under the laws of ITALY, domiciled at
the City of MILAN, legally constituted for
a period of tenure not yet expired, which engages its
corporate purposes and business of
; that the deponent is authorized by said Company to
confer this power, that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf of
said Corporation is the corporate seal thereof, and that the
purpose for which this instrument is created is included
within the corporate purposes of said Company.

PAOLA VERONELLI
NOTARIO (P)
The undersigned Notary Public has seen the articles of
incorporation of said Corporation executed at
MILAN, under date of

, and hereby
certifies that under the laws of said State the foregoing
acknowledgment is sufficient proof that the facts therein
contained are true, which he attests.



7

Todo el documento viene adherido con un Sello Dorado

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de Michigan

1

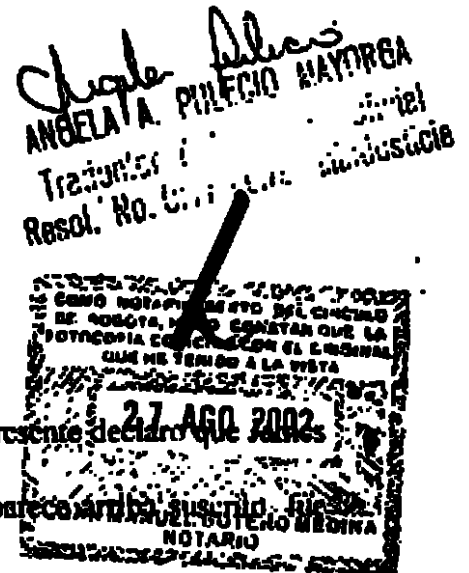
SS

Condado de Kalamazoo

1

Yo, Debra J. Marquette, el Notario Público que suscribe, por el presente declaro que James D. Darnley, Jr., quien me consta ser la persona cuyo nombre aparece arriba suscrito, fue quien firmó el documento unexo al presente.

EN TESTIMONIO he puesto mi firma y sello oficial este 15 de Enero de 2001.



8

Mi Comisión Expira 9/25/2004

1	2
3	4

) SS
)
)
)

1

JUAN MANUEL NOTARIO ME DINA

NO. *Charles Adams*
ANGEL'S TR. FIRM FOR
THE ...
Basal NO. 0-1 ...

9

En Testimonio de Ello, he puesto mi firma y he fijado el sello de dicha Corte
del Circuito, en la ciudad de Kalamazoo, este 19 de Enero de 2001.

(Firma) _____, Escribano del Condado

TIMOTHY A. SNOW

(Sello en Relieve): Ilegible

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

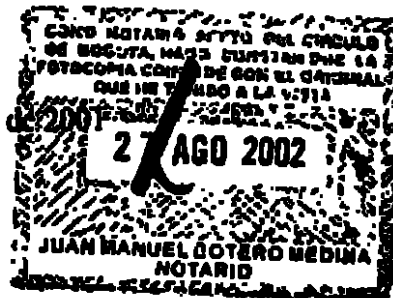
1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Este documento público...

2. ha sido firmado por: Timothy A. Snow
3. actuando en su capacidad de: Escribano del Condado de Kalamazoo
4. Posee el sello/estampilla de: Corte del Circuito del Condado de Kalamazoo

CERTIFICADO

5. en Lansing, Michigan
6. El 9 de Febrero de 2001
7. por el Secretario de Estado del Estado de Michigan
8. 1598C-01
9. Sello/Estampilla:
(Sello en Relieve): H. GRAN SELLO DEL ESTADO DE MICHIGAN A.D.
MDCCCXXXV
10. Firma
(Firma)
Candice S. Miller



Angela A. Puffino Mayorga
ANGELA A. PUFFINO MAYORGA
Traductora Oficial
Resol. No. 0177 del Poder Judicial

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 27 de Febrero de 2001

Angela A. Pulecio
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
 Traductor e intérprete oficial
 Resol. No. 0177 del 2001 del Ministerio de Justicia

Angela
 MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES
 27 FEB 2001
 COPIA FIDEL A LA ORIGINAL
 DOCUMENTO DESPACHADO
 LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2001 MAR - 14:50
 DE LEY DE LEY 1712 DE 2000
 ESTATUTO DE BOGOTÁ
 27 AG 2002
 JUAN MANUEL NOTERO MEDINA
 NOTARIO

En ab-15 ante,
James E. Daruley, Jr.
Jefe y Director de

Operaciones de Patentes
de Estados Unidos de
Farmacia & Upjohn Company,
organizada de conformidad con
las leyes de Delaware, U.S.A.

20141/0276.1 C41
The undersigned, James D. Daruley, Jr.,
Chief Counsel & Director of U.S. Patent
Operations
Pharmacia & Upjohn Company
301 Henrietta Street
Kalamazoo, MI 49001, USA

con domicilio en

301 Henrietta Street
Kalamazoo, MI 49001, U.S.A.
nombramos por el presente a JOSE ANTONIO
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA
MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o
JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en
Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad,
Calle 72 No. 5-83, piso 5º, nuestros representantes
legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para
recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales
o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
párrafo 10. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o
GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA
RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE
LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que
cualquiera de ellos designe, quedan especialmente
facultados para representarnos ante las autoridades
colombianas, administrativas, judiciales o de policía,
en todos los trámites relativos a la propiedad
industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante
dichas autoridades todos los pasos necesarios al
objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones,
reclamos y recursos; formular descripciones,
divisiones, oposiciones y apelaciones; instaurar
cancelaciones y amparos administrativos; abonar
todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro
pago determinado por la ley; recibir todos los
documentos y valores, dando el descargo respectivo;
levar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin,
todas las medidas que creyeren conducentes al
resguardo de nuestros intereses; y en caso de
producirse oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar intervención
como demandantes o demandados ante los jueces
que sean competentes, pudiendo transar, someter a
árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las
demás facultades que resultan necesarias, y por el
presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE
ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o
ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA,
y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la
Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de
este documento y de cualquier poder que cualquiera
de ellos otorgue a nombre nuestro.

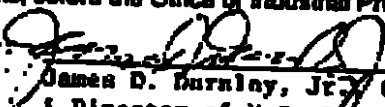
Dado y firmado

Hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or
GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO of Bogotá, Colombia, with
offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 5th Floor,
our true and legal representatives in Bogotá, with
power to receive notifications and to appoint judicial
or extrajudicial agents, so as to comply with
paragraph 1 of article, 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or
GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose we
authorize them to take before the said authorities all
the necessary steps to the said end; to file petitions,
declarations, claims, recourses, cancellations and
administrative injunction proceedings; to draw up
specifications; to make amendments, oppositions and
appeals, to pay all installments and effect all other
payments prescribed by law; to receive proper
receipts, to comply with all other requirements and, in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests, and in
case of opposition, where the the proceedings be
passed over to the courts, we authorize said agents
to act on our behalf, as complainants as well as
defendants, before the competent authorities, with
powers to make, interpose, transact, submit to
arbitrators, to desist, to appeal, to transact, in
short, with all such measures as may be
required; and we hereby declare from now on, valid
and good all that said representatives and/or
agents by any one of them appointed may do for our
benefit.

JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

We also authorize doctors JOSE ANTONIO
LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or
ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA
LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to
apply for protocolization of this document and of any
power of attorney by any one of them conferred in our
name, before the Office of Industrial Property.

By: 
James D. Daruley, Jr., Chief Counsel
& Director of U.S. Patent Operations
Given and signed this

15th day of January, 2001. 2001.

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

NOTARIAL (INDIVIDUAL)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

Estados Unidos de América
Estado de []
Condado de []

United States of America
State of []
County of []

A los días del mes de [] de 19 []
Compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

On this day of [] 19 [] personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

A quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona/s descrita/s y firmante/s del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

Estados Unidos de América
Estado de []
Condado de []

United States of America
State of []
County of []

A los días del mes de [] de 19 []
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

On this day of [] 19 [] personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

A quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona/s descrita/s y firmante/s del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Estados Unidos de América
Estado de Michigan []
Condado de Kalamazoo []

United States of America
State of Michigan []
County of Kalamazoo []

Hoy 15 de Enero de 2001 compareció
James D. Darnley, Jr., a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Jefe y Director de Operaciones de
Pharmacia & Upjohn

On this day of 15 of January, personally
came James D. Darnley, Jr.

la compañía nombrada en el documento, que
anteriormente, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes del Estado de
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad
de Kalamazoo, Condado de Kalamazoo,
Estado de Michigan, Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha determinado; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder, que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

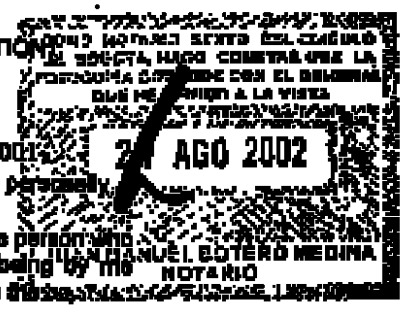
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is Chief Counsel & Director of U.S. Patent Operations
Pharmacia & Upjohn Company

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de Delaware con fecha Mayo 6, 1996 y
confirma que es conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
recae son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

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

Notary Public (Notario Público).

The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at
State of Delaware, under date of May 6, 1996
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **UNITED STATES OF AMERICA**

This public document

2. has been signed by:

Timothy A. Snow

3. acting in the capacity of:

Kalamazoo County Clerk

4. bears the seal/stamp of:

Kalamazoo County Circuit Court

5. at Lansing, Michigan

6. the 9th of February 2001

7. by Secretary of State, State of Michigan

8. NO. 1598C-01

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Candice A. Miller



STATE OF MICHIGAN
COUNTY OF KALAMAZOO

)
) ss.
)

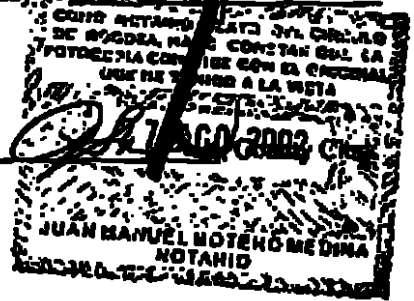
14
I, TIMOTHY A. SNOW, Clerk of the County of
Kalamazoo, and of the Circuit Court for said County, the same
being a Court of Record having a Seal, do hereby certify that

DEBRA J. MARQUETTE

before whom oath to the annexed instrument appears to have
been made was, at the date hereon stated, a Notary Public in
and for said County, duly commissioned and qualified, and
duly authorized by the laws of this State to administer oaths,
and to take and certify affidavits and depositions. I further
certify that the foregoing authentication is in due form of law,
and that I am well acquainted with the handwriting of the said
Notary Public, and verily believe the name subscribed thereto
to be the genuine signature of said Notary Public.

In Witness Whereof, I have hereunto set my hand
and affixed the seal of said Circuit Court, at the City of
Kalamazoo, this 19th day of January
A.D. 2001

Timothy A. Snow
TIMOTHY A. SNOW



NOTARIAL CERTIFICATE

State of Michigan

)

) SS

County of Kalamazoo

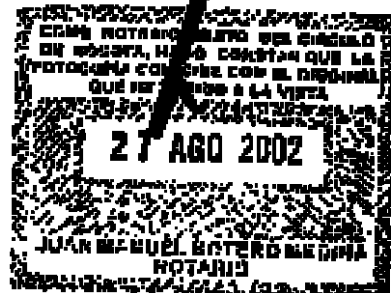
)

)

I, Debra J. Marquette, the undersigned Notary Public, hereby
acknowledge that James D. Darnley, Jr., who is known to me to be the
person whose name is subscribed above, executed the document attached
thereto.

WITNESS my hand and official seal on this 15th day of
January, 2001.

Debra J. Marquette
Notary's Signature
DEBRA J. MARQUETTE
Notary Public, Kalamazoo County, MI
My Commission Expires 8/25/2004



Return Feb 16 & 18

~~Exide~~

Tajinder Singh, Teacher

22-08-03

(23)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/04468

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K 39/395 A61K 31/5685 A61K31/4196 A61P35/00
// (A61K39/395, 31:5685), (A61K39/395, 31: 4196)

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

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación según el símbolo de clasificación)

IPC 7 C07K A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichas documentaciones se incluyen en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, hacer referencias usadas)

EPO-INTERNACIONAL, WPI Dato, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 99 31 140 A (GENENTECH INC) 24 de Junio de 1999 (1999-06-24) página 1, línea 19 - página 4, línea 19 página 11, línea 22-25 página 24, línea 14-36; reivindicaciones 1-19	1-16
Y	ALBANELL J ET AL: "Trastuzumab, a humanized anti-HER2 monoclonal antibody, for the treatment of breast cancer" DRUGS OF TODAY/MEDICAMENTOS DE ACTUALIDAD, J.R. PROUS SS.A. INTERNATIONAL PUBLISHERS, ES, vol. 35, No. 12, 1999, páginas 931-946, XP000916613 ISSN: 0025-7656 página 938, columna 2, línea 1 - página 949 columna 2, paragrafo 1	1-16

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

30 de Agosto de 2001

12/09/2001

Nombre y dirección de correo de ISA
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. +31 70 340 - 2040, Tx 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340- 3016

Firma autorizada
MULLER-THOMALLA, K

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/04468

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Clasificación de documento, con indicación, donde sea apropiada, de los textos relevantes	Relevancia a la reivindicación No.
Y	GREM J L ET AL: "A phase II evaluation of combination chemotherapy plus aminoglutethimide in women with metastatic or recurrent breast carcinoma" AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY (CANCER CLINICAL TRIALS), RAVEN PRESS LTD., NEW YORK NY, US). vol. 11, No. 5, 1988, páginas 528-534 XP000929348 ISSN: 0277-3732 resumen página 533, columna 2, último párrafo -----	1-16
Y	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; Abril 2000 (2000-04) KAUFMANN MANFRED ET AL; "Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III randomized double-blind trial." Database accession No. PREV200000207045 XP002176335 resumen & JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 18, No. 7, Abril 2000 (2000-04), páginas 1399-1411 ISSN: 0732-183X -----	1-16
Y	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; Octubre 1997 (1997-10) KONECNY G ET AL; "New drugs in breast cancer therapy: Current position and future perspectives." Database accession No. PREV199800052458 XP002176336 resumen & GYNAEKOLOGISCH-GEBURTSHILFLICHE RUNDSCHAU, vol. 37, No. 2, Octubre 1997 (1997-10), páginas 54-61 ISSN: 1018-8843 -----	1-16

1827

REP RTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/04468

Documento de patente citada en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9831140 A	24/06/1999	AU 1908199 A	05/07/1999
		CN 1281468 T	24/01/2001
		EP 1087926 A	27/09/2000
		NO 20002957 A	11/08/2000
		TR 200001689 T	22/01/2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor: Application No.
PCT/EP 01/04468

22
19

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K39/395 A61K31/5685 A61K31/4196 A61P35/00
/(A61K39/395,31:5685),(A61K39/395,31:4196)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation is the equivalent such documents are located in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (names of data bases and, where practical, search words used)

EPO-Internal, MPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 31140 A (GENENTECH INC) 24 June 1999 (1999-06-24) page 1, line 19 -page 4, line 19 page 11, line 22-25 page 24, line 14-36; claims 1-19	1-16
Y	ALBANELL J ET AL: "Trastuzumab, a humanized anti-HER2 monoclonal antibody, for the treatment of breast cancer" DRUGS OF TODAY / MEDICAMENTOS DE ACTUALIDAD, J.R. PROUS S.S.A. INTERNATIONAL PUBLISHERS, ES, vol. 35, no. 12, 1999, pages 931-946, XP000916619 ISSN: 0025-7656 page 938, column 2, line 1 -page 949, column 2, paragraph 1	1-16
	-/-	

☒ Further documents are cited in the continuation of text C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categorization of cited documents:

- *X* document citing the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may raise doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of earlier citation or other special reason has specified:
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date or later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application is cited to emphasize the principle or theory underlying the invention

A document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

V document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

R synonymous member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 August 2001

Date of issuing of the international search report

12/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1
NL - 3720 HA Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2111
Fax (+31-70) 340-2111

Authorized officer

Müller-Thoma Ila, K

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.

PCT/EP 01/04468

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
Y	GREM J L ET AL: "A phase II evaluation of combination chemotherapy plus aminoglutethimide in women with metastatic or recurrent breast carcinoma" AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY (CANCER CLINICAL TRIALS), RAVEN PRESS LTD., NEW YORK NY, US, vol. 11, no. 5, 1988, pages 528-534, XP000929348 ISSN: 0277-3732 abstract page 533, column 2, last paragraph	1-16
Y	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; April 2000 (2000-04) KAUFMANN MANFRED ET AL: "Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III randomized double-blind trial." Database accession no. PREV200000207045 XP002176335 abstract & JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 18, no. 7, April 2000 (2000-04), pages 1399-1411, ISSN: 0732-183X	1-16
Y	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; October 1997 (1997-10) KONECNY G ET AL: "New drugs in breast cancer therapy: Current position and future perspectives." Database accession no. PREV199800052458 XP002176336 abstract & GYNAEKOLOGISCH-GEBURTSHILFLICHE RUNDSCHAU, vol. 37, no. 2, October 1997 (1997-10), pages 54-61, ISSN: 1018-8843	1-16

Form PCT/EP 01/04468 (publication of international search report) (July 2000)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 01/04463

23
20

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9931140 A	24-06-1999	AU 1908199 A	05-07-1999
		CN 1281468 T	24-01-2001
		EP 1037926 A	27-09-2000
		NO 20002957 A	11-08-2000
		TR 200001689 T	22-01-2001

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

22 de Noviembre de 2001 (22.11.2001) PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/87334 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 39/395,
31/5685, 31/4196, A61P 35/004 (A61K 39/395, 31/3685)
(A61K 39/395, 31/4196)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/04468

(22) Fecha de Registro Internacional: 19 de Abril de 2001
(19.04.2001)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
09/571,355 15 de Mayo de 2000 (15.05.2000) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto en
Estados Unidos de América): PHARMACIA & UPJOHN
S.P.A. [IT/IT]: Via Robert Koch, 12, I-20152 Milán (IT).
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]: 301
Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(74) Agente: LONGONI, Alessandro: Pharmacia & Upjohn
S.p.A., Patent Department, Viale Pasteur, 10, I-20014
Nerviano (Milán) (IT).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KH, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GI, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(72) Inventores:

(75) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de
América únicamente): MASSIMINI, Giorgio [IT/IT]: Via
Padre Carlo Vigevano, 26 I-20081 Abbiategrasso, (Milán)
(IT). PISCITELLI, Gabriella [IT/IT]: Via Tantiadini, 7, I-
20136 Milán (IT). PIRANDARE, Dimesa [EN/US]: 6
Macintosh Road, Branchburg, NJ 08876 (US).

Publicado:

— sin reporte de búsqueda internacional y para ser publicado
cuando se reciba dicho reporte
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase
a "Las Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta
PCT.

(54) Título: "INHIBIDORES DE LA AROMATASA Y ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-HER2 COMO
AGENTES ANTITUMORALES"

(57) Resumen: Un método para el tratamiento del ser humano que padezca de un desorden dependiente de hormonas
caracterizado por la sobreexpresión de HER2 que comprende la administración a dicho ser humano de un inhibidor de
aromatasa, por ejemplo, exemestano, fadrozola, letrozola y anastrozola y un anticuerpo contra HER2 por ejemplo,
trastuzumab en cantidades efectivas para producir un efecto terapéutico superaditivo o sinérgico.

(00460)

CASE 00160 6428
Pharmacia Italia
S.p.A

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
358, RUE DE LA PATENTE
CH-1202 GENEVE 2
SWITZERLAND

(43) International Publication Date
22 November 2001 (22.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/87334 A1

(51) International Patent Classification: A61K 39/395,
31/5685, 31/4196, A61P 33/00 // (A61K 39/395, 31:5685)
(A61K 39/395, 31:4196)

(74) Agent: LONGONI, Alessandro; Pharmacia & Upjohn
S.p.A, Patent Department, Viale Pasteur, 10, I-20154 Ner-
viano (Milan) (IT).

(21) International Application Number: PCT/EP01/04468

(81) Designated States (national): AF, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, NZ, NI, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 19 April 2001 (19.04.2001)

(23) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/571,355 15 May 2000 (15.05.2000) US

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

(71) Applicants (for all designated States except US): PHAR-
MACIA & UPJOHN S.P.A. (IT/IT); Via Robert Koch,
12, I-20152 Milan (IT). PHARMACIA & UPJOHN
COMPANY (US/US); 301 Hearschtown Street, Kalamazoo,
MI 49001 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MASSIMINI, Gior-
gio (IT/IT); Via Padre Carlo Vigevano, 36, I-20081 Abb-
iategrasso (Milan) (IT). PISCITELLI, Gabriella (IT/IT);
Via Tinturieri, 7, I-20136 Milan (IT). PURANDARE, Di-
nesh (IN/US); 6 Meacham Road, Branchburg, NJ 08876
(US).

Published:

— with international search report
before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: AROMATASE INHIBITORS AND MONOCLONAL ANTI-HER2 ANTIBODIES AS ANTITUMORS AGENTS

(57) Abstract: A method of treating a human being suffering from an hormone-dependent disorder characterized by the overex-
pression of HER2 comprising administering to said human being an aromatase inhibitor e.g. exemestane, fadrozole, letrozole and
anastrozole and an antibody against HER2 e.g. trastuzumab, in amounts effective to produce a synergistic thera-
peutic effect.

WO 01/87334 A1

26
23

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 00160	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/16)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/04468	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 19/04/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 15/05/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional o IPC; A61K39/393		
Solicitante PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 29/11/2001	Fecha de terminación de este reporte 10/07/2002
Nombre y dirección de la IPEA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patendaan 2 NL-2240 HV Rijswijk - Holanda Tel. +31 70 340 2040 Fax: +31 70 340 3016	Funcionario autorizado BOUTRUCHÉ J H B Tel. (+49-89) 2399 2828

27
2A

**REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL** Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/04468

I. Bases del reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

III. Sin establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo, o ser aplicable industrialmente no ha sido el objeto del examen preliminar internacional en relación con las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66.1(e) PCT); ver además reporte de búsqueda internacional).

V. Análisis razonado bajo la Regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial.

En el grado en que se ha realizado el examen preliminar internacional (ver ítem III anterior), se establece lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como está definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones, que han sido el objeto de un reporte de búsqueda internacional, no parece cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, esto es, no parece ser novedosa y/o involucrar una etapa inventiva (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos X y/o Y citados y las referencias correspondientes a las reivindicaciones).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 00160	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 01/ 04469	International filing date (day/month/year) 19/04/2001	Priority date (day/month/year) 15/05/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K39/395		
Applicant PHARMACIA & UPJOHN S.P.A. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been examined and are the basis for this report and/or sheets containing observations made before this Authority (see Rule 79.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

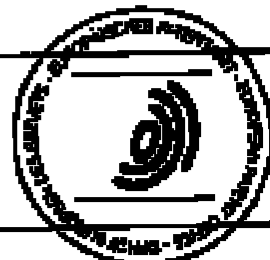
These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(a) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29/11/2001	Date of completion of this report 10/07/2002
Name and mailing address of the IPEA:  European Patent Office, P.O. Box 5115, Postbus 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-3000 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer BOUTRUCHE J E E Tel. (+49-89) 2199 2526

Form PCT/IPEA/416 (cover sheet) (July 1998)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/EP 01/04468

29
16

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(a) PCT): see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

PATENT COOPERATION TREATY

27A
27

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LONGONI, Alessandra
Pharmacia Italia S.p.A
Patent Department
Viale Pasteur, 10
I-20014 Nerviano
Italy

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 04 October 2002 (04.10.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 00160	
International application No. PCT/EP01/04468	International filing date (day/month/year) 19 April 2001 (19.04.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address PHARMACIA & UPJOHN S.P.A. Via Robert Koch, 1.2 I-20152 Milan Italy	State of Nationality IT	State of Residence IT
	Telephone No. +39 02 48385416	
	Facsimile No. +39 02 48385397	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address PHARMACIA ITALIA S.P.A. Via Robert Koch, 1.2 I-20152 Milan Italy	State of Nationality IT	State of Residence IT
	Telephone No. +39 02 48385416	
	Facsimile No. +39 02 48385397	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

Please note that the above-mentioned change of name also applies to the agent.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Fabienne SOCIÉ Telephone No.: (41-22) 333.83.38
---	--

005185826

INHIBIDORES DE LA AROMATASA Y ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-HER2 COMO AGENTES ANTITUMORALES

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Un método para el tratamiento del ser humano que padezca de un desorden dependiente de hormonas caracterizado por la sobreexpresión de HER2 que comprende la administración a dicho ser humano de un inhibidor de aromatasa, por ejemplo, exemestano, fadrozola, letrozola y anastrozola y un anticuerpo contra HER2 por ejemplo, trastuzumab en cantidades efectivas para producir un efecto terapéutico supraditivo o sinérgico.

INHIBIDORES DE LA AROMATASA Y ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-HER2 COMO AGENTES ANTITUMORALES

La presente invención se refiere al tratamiento de desórdenes hormono-dependientes caracterizados por la sobre-expresión de HER2. Más específicamente, la invención se refiere al tratamiento de un ser humano susceptible a tal desorden o a quien se le haya diagnosticado un desorden caracterizado por la sobre-expresión de HER2 usando una combinación de un anticuerpo anti-HER2 y un inhibidor de la aromatasa.

Se ha encontrado que los proto-oncogenes codificadores de los factores de crecimiento y los receptores de tales factores desempeñan importantes papeles en la patogénesis de diversos procesos malignos, entre los cuales se incluye el cáncer de seno. En numerosos estudios específicos se ha demostrado la relevancia que tiene para el pronóstico la p185 (HER2), proteína la cual es sobre-expresada en el 10% - 40% de los tumores de seno humanos. Por otra parte, se ha encontrado que el anticuerpo monoclonal anti-HER2 recombinante humanizado (una versión humanizada del anticuerpo anti-HER-2 4D5 de murinos, conocido como Herceptin®) es clínicamente activo en pacientes con cáncer de seno que sobre-exprese HER2 (J. Clin. Oncol. 14:737-744, 1996). Se sabe también de la utilidad de los inhibidores de la aromatasa en la terapia anticáncer. Sin embargo, es bien conocido en este campo de la ciencia que la administración a un paciente de cantidades terapéuticamente eficaces de inhibidores de la aromatasa puede dar lugar a importantes efectos secundarios. Entre las toxicidades principales exhibidas por tales agentes se mencionan, por ejemplo, letargia, acaloramientos, elevaciones cutáneas, leucopenia transitoria, mareos, náuseas, constipación y vómito. De otro lado, la administración a un paciente de cantidades terapéuticamente eficaces de un anticuerpo contra HER2 puede de igual manera provocar considerables

efectos secundarios, v.g., hipersensibilidad, alteraciones en la función renal, lesiones miocárdicas y cardiotoxicidad en general.

Los inventores de la presente invención han encontrado por su parte que una terapia de combinación usada para tratar un desorden hormono-dependiente caracterizado por la sobre-expresión de HER2, combinación la cual comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la aromatasa y una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo dirigido contra HER2, puede producir un efecto terapéutico el cual es mayor al que puede obtenerse con la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de ya sea solo el inhibidor de la aromatasa o de solo el anticuerpo contra HER2.

Igualmente, hemos encontrado que una terapia de combinación de un desorden hormono-dependiente caracterizado por la sobre-expresión de HER2, que comprenda la administración de una cantidad terapéuticamente sub-eficaz de un inhibidor de la aromatasa y una cantidad terapéuticamente sub-eficaz de un anticuerpo contra HER2, puede producir sustancialmente el mismo efecto terapéutico que el que puede obtenerse mediante la administración por separado de una cantidad terapéuticamente eficaz de ya sea un inhibidor de la aromatasa o de un anticuerpo contra HER2. Lo más importante es que los investigadores han encontrado que tal efecto terapéutico recientemente obtenido no va acompañado por los mismos efectos tóxicos causados por la administración por separado de ya sea cantidades terapéuticamente eficaces de un inhibidor de la aromatasa o de cantidades terapéuticamente eficaces de un anticuerpo anti-HER2.

De lo anterior se infiere que la eficacia de un inhibidor de la aromatasa y un anticuerpo contra HER2 se ve significativamente incrementada sin que al mismo tiempo se incremente la toxicidad. En otras palabras, la terapia combinada de la presente invención mejora los efectos terapéuticos del inhibidor de la aromatasa y del anticuerpo contra HER2 y de esta manera, con lo cual se logra que el tratamiento de los desórdenes hormono-dependiente sea más eficaz y menos tóxico.

En consecuencia, la presente invención proporciona una nueva y valiosa herramienta de uso en la terapia de desórdenes hormono-dependientes caracterizados por la sobre-expresión de HER2. Las ventajas suministradas por la presente invención pueden apreciarse a través de sus características preferidas, las cuales se describirán más adelante.

Ejemplos de tales desórdenes son los cánceres, v.g., cáncer de seno, cáncer cervical, cáncer ovárico y cáncer del endometrio, y la endometriosis. Sin embargo tal desorden es preferiblemente el cáncer de seno en un ser humano, en particular en una mujer.

Por lo tanto, la presente invención proporciona, a modo de un primer objeto, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la aromatasa y un anticuerpo contra HER2, composición la cual exhibe una actividad terapéutica sinérgica o superaditiva contra un desorden hormono-dependiente caracterizado por la sobre-expresión de HER2.

La presente invención también proporciona el uso de un inhibidor de la aromatasa en la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de un desorden hormono-dependiente caracterizado por la sobre-expresión de HER2, tratamiento el cual adicionalmente comprende la administración de una composición que comprende un anticuerpo contra HER2, en cantidades eficaces para producir un efecto superaditivo.

Ejemplos de inhibidores de la aromatasa acordes con la presente invención son: exemestano, aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, anastrozol, trilostano, testolactona, formestano, atamestano, 1-metil-1,4-androstadieno-3,17-diona (MAD), ketoconazol, fadrozol, letrozol, vorozol y anastrozol.

Entre los ejemplos preferidos de inhibidores de la aromatasa acordes con la presente invención se incluyen el exemestano, anastrozol y letrozol, en particular el exemestano.

Los inhibidores de la aromatasa aquí citados corresponden a productos bien conocidos, los cuales se mencionan, por ejemplo, en Cancer-Treat-Rcs.: 94, 231-254, 1998 y en la patente WO 99/30708.

A menos que se especifique lo contrario, los términos "HER2" y ErbB2" cuando se usan en el presente documento, se refieren a la proteína humana, términos los cuales se pueden usar indistintamente.

Un anticuerpo anti-HER2, acorde con la presente invención, puede tratarse ya sea de un anticuerpo "intacto" ó de un fragmento de éste.

El término "anticuerpo" se usa en su más amplio sentido y específicamente cubre anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (v.g., anticuerpos bi-específicos) formados a partir de por lo menos dos anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpo, siempre y cuando exhiban la deseada actividad biológica. Los "fragmentos de anticuerpo" comprenden una porción de un anticuerpo intacto, preferiblemente aquella región variable o de ligamiento al antígeno de un anticuerpo intacto. Entre los ejemplos de fragmentos de anticuerpo se incluyen los fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂, y Fv; los diacuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpos de una sola cadena; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo(s).

Un ejemplo preferido de un anticuerpo contra la HER2 es el trastuzumab. El anticuerpo monoclonal anti-HER2 recombinante humanizado trastuzumab (Herceptin®) se describe en diversas publicaciones científicas, por ejemplo, en Cancer Res., 1998, 58: 2825-2831.

La presente invención también proporciona un producto que comprende un inhibidor de la aromatasa y un anticuerpo contra HER2, a manera de una preparación del tipo de combinación para administración simultánea, por separado ó en forma secuencial, en cantidades suficientes para producir una

actividad terapéutica sinérgica o superaditiva contra un desorden hormono-dependiente caracterizado por la sobre-expresión de HER2.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un kit que comprende, en un recipiente apropiado, una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de la aromatasa, a manera de un agente activo, y un anticuerpo contra HER2, como agente activo adicional, en cantidades suficientes para producir una acción terapéutica sinérgica o superaditiva contra un desorden hormono-dependiente caracterizado por la sobre-expresión de HER2.

En un aspecto más de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de un ser humano, particularmente de una mujer, que sufra un desorden hormono-dependiente caracterizado por la sobre-expresión de HER2, método que comprende la administración a dicho ser humano de un inhibidor de la aromatasa y un anticuerpo contra HER2, en cantidades eficaces como para producir un efecto terapéutico superaditivo o sinérgico.

En un aspecto más de la presente invención, se proporciona un método para reducir los efectos secundarios (reacciones adversas) causados por una terapia antitumoral convencional con un inhibidor de la aromatasa en un ser humano, particularmente una mujer, que sufra de un tumor hormono-dependiente que sobreexpresa HER2, método que comprende la administración a dicho ser humano de una preparación combinada que comprende un inhibidor de la aromatasa y un anticuerpo contra HER2, en cantidades eficaces para producir un efecto antitumoral superaditivo o sinérgico.

En un aspecto más de la presente invención, se proporciona un método para reducir los efectos secundarios (reacciones adversas) causados por una terapia antitumoral convencional con un anticuerpo contra HER2 en un ser humano, particularmente una mujer, que sufra de un tumor hormono-

dependiente que sobre-expresa HER2, método que comprende la administración a dicho ser humano de una preparación combinada que comprende un anticuerpo contra HER2 y un inhibidor de la aromatasa, en cantidades eficaces para producir un efecto antitumoral superaditivo o sinérgico.

El término "un efecto antitumoral superaditivo o sinérgico" tal como se usa en el presente documento, se refiere a la inhibición del crecimiento del tumor, preferiblemente la completa regresión del tumor, mediante la administración de una combinación de un inhibidor de la aromatasa, en la forma antes definida, y un anticuerpo contra HER2, a un ser humano, particularmente una mujer.

Dicha preparación tiene por lo tanto una actividad antitumoral potenciada (superaditiva) frente a los productos que contienen ya sea un inhibidor de la aromatasa o un anticuerpo contra HER2.

Con el término "administrado" o "administración", tal como se usa en el presente documento, se pretende abarcar cualquier manera aceptable de aplicación de una droga a un paciente que sea médicamente aceptable, incluyendo aquí la administración parenteral y oral.

El término "parenteral" se refiere a la administración intravenosa, subcutánea, intradérmica o intramuscular.

La administración oral incluye la administración de los constituyentes de la preparación combinada en una forma oral apropiado tal como, v.g., tabletas, cápsulas, suspensiones, soluciones, emulsiones, polvos, jarabes y similares.

La administración parenteral incluye la administración de los constituyentes de la preparación combinada mediante inyecciones por vía subcutánea, intravenosa o intramuscular.

27
35

El método real preferido y el orden de administración de las preparaciones combinadas acordes con la presente invención puede variar, inter alia, (entre otras cosas) de acuerdo con la formulación farmacéutica del inhibidor de la aromatasa que en particular se utilice, la formulación farmacéutica del anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento que en particular se utilice, el tipo particular de cáncer a ser tratado y el paciente específico a ser tratado.

Los rangos de dosificación a tener en cuenta en la administración de la preparación combinada pueden variar con la edad, condición y el grado de la enfermedad del paciente, y puede determinarlos un experto en este campo de la ciencia.

El régimen de dosificación debe por lo tanto ajustarse a las condiciones particulares del paciente, a la respuesta observada y a los tratamientos concomitantes, de la manera acostumbrada para cualquier terapia, y puede ser necesario ajustarlo con base en los cambios en las condiciones y/o considerando otras condiciones clínicas.

En el método de tratamiento combinado acorde con la presente invención, el inhibidor de la aromatasa puede administrarse simultáneamente con el anticuerpo contra la HER2, ó los compuestos pueden administrarse secuencialmente, en cualquier orden.

La cantidad eficaz de un inhibidor de la aromatasa empleado como agente antitumoral puede variar desde aprox. 0,5 hasta aprox. 500 mg por dosis 1-2 veces al día. El exemestano, por ejemplo, puede administrarse oralmente en a rango de dosificación que varía desde aprox. 5 hasta aprox. 200 mg, y particularmente, desde aprox. 10 hasta aprox. 25 mg, ó por vía parenteral desde aprox. 50 hasta aprox. 500 mg, en particular desde aprox. 100 hasta aprox. 250 mg.

El fadrozol, por ejemplo, puede administrarse por vía oral en un rango de

dosificación que varía desde aprox. 0,5 hasta aprox. 10 mg, y particularmente, desde aprox. 1 hasta aprox. 2 mg.

El letrozol, por ejemplo, puede administrarse oralmente en un rango de dosificación que varía desde aprox. 0,5 hasta aprox. 10 mg, y particularmente, desde aprox. 1 hasta aprox. 2,5 mg.

El formestano, por ejemplo, puede administrarse parenteralmente en un rango de dosificación que varía desde aprox. 250 hasta aprox. 500 mg, y particularmente, desde aprox. 250 hasta aprox. 300 mg.

El anastrozol, por ejemplo, puede administrarse oralmente en un rango de dosificación que varía desde aprox. 0,5 hasta aprox. 10 mg, y particularmente, desde aprox. 1 hasta aprox. 2 mg.

En el método de la presente invención, por ejemplo, para efectuar la administración del anticuerpo monoclonal anti-HER2 recombinante humanizado, trastuzumab, la dosis generalmente empleada puede ir desde aprox. 1 hasta aprox. 1 000 mg/m² de área superficial corporal. Con mayor preferencia, la dosis a emplear puede variar desde aprox. 50 hasta aprox. 500 mg/m² de área superficial corporal.

El método de tratamiento acorde con la presente invención es, en particular, apropiado para tratar un ser humano que sufra de desórdenes hormono-dependientes, caracterizados por la sobre-expresión de HER2. Ejemplos típicos de tales desórdenes son la endometriosis y los tumores tales como, por ejemplo, los cánceres ovárico, cervical y endometrial en una mujer, o el cáncer de seno en un ser humano, en particular en una mujer.

Más específicamente, el uso combinado de un inhibidor de la aromatasa, acorde con la invención, preferiblemente el exemestano, y un anticuerpo anti-HER2 recombinante humanizado, por ejemplo el anticuerpo monoclonal anti-HER2 recombinante humanizado, trastuzumab, puede ser

apropiado para el tratamiento de pacientes con cánceres que sobre-expresen la proteína HER2, por ejemplo, en pacientes con cáncer de seno, en particular con cáncer de seno metastásico, que sobreexpresen la proteína HER2.

Caen dentro del alcance de la presente invención ciertas modificaciones y adaptaciones apropiadas de una gran variedad de condiciones y parámetros normalmente encontrados en la terapia clínica, modificaciones y adaptaciones las cuales podrán ser consideradas como obvias por parte de los expertos en este campo de la ciencia.

Una composición farmacéutica que contenga un inhibidor de la aromatasa y/o un anticuerpo contra HER2 puede prepararse siguiendo técnicas bien conocidas por los expertos en este campo de la técnica. Por ejemplo, una composición farmacéutica que contiene exemestano puede prepararse tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,808,616.

REIVINDICACIONES

- Esclusiva*
1. Uso de un inhibidor de la aromatasa en la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de un desorden hormono-dependiente caracterizado por la sobre-expresión de HER2, tratamiento el cual adicionalmente comprende la administración de una composición que comprende un anticuerpo anti-HER2, en cantidades eficaces para producir un efecto superaditivo. *cia*
 2. El uso acorde con la Reivindicación 1, en donde el desorden es un cáncer de seno, cáncer cervical, cáncer ovárico, cáncer endometrial, o la endometriosis.
 3. El uso acorde con la Reivindicación 2, en donde el desorden es el cáncer de seno.
 4. El uso acorde con la Reivindicación 1, en donde el inhibidor de la aromatasa se selecciona del grupo conformado por exemestano, aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, anastrozol, trilostano, testolactona, formestano, atamestano, 1-metil-1,4-androstadieno-3,17-diona (MAD), ketoconazol, fadrozol, letrozol, vorozol y anastrozol.
 5. El uso acorde con la Reivindicación 1, en donde el inhibidor de la aromatasa es el exemestano.
 6. El uso acorde con la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo contra la proteína HER2 es el trastuzumab.
 7. El uso acorde con la Reivindicación 3, en donde el inhibidor de la aromatasa es el exemestano y el anticuerpo contra la HER2 es el trastuzumab.

8. Un método para el tratamiento de un ser humano que sufra de un desorden hormono-dependiente caracterizado por la sobre-expresión de HER2, método el cual comprende la administración a dicho ser humano de un inhibidor de la aromatasa y un anticuerpo contra la HER2, en cantidades eficaces para producir un efecto terapéutico superaditivo ó sinérgico.
9. Un método para reducir los efectos secundarios causados por la terapia antitumoral con un inhibidor de la aromatasa en un ser humano que sufra de un tumor hormono-dependiente que sobreexpresa HER2, método que comprende la administración a dicho ser humano de una preparación combinada que comprende un inhibidor de la aromatasa y un anticuerpo anti-HER2, en cantidades eficaces para producir un efecto antitumoral superaditivo ó sinérgico.
10. Un método para reducir los efectos secundarios causados por la terapia antitumoral con un anticuerpo anti-HER2 en un ser humano que sufra de un tumor hormono-dependiente que sobreexpresa HER2, método que comprende la administración a dicho ser humano de una preparación combinada que comprende un anticuerpo anti-HER2 y un inhibidor de la aromatasa, en cantidades eficaces para producir un efecto antitumoral superaditivo ó sinérgico.
11. Un método acorde con la Reivindicación 8, en donde el desorden es el cáncer de seno, cáncer cervical, cáncer ovárico, cáncer endometrial, o la endometriosis.
12. Un método acorde con la Reivindicación 8, en donde el desorden es el cáncer de seno.
13. Un método acorde con la Reivindicación 8, en donde el inhibidor de la aromatasa se selecciona del grupo conformado por exemestano,

aminoglutetimida, rogletimida, pirlodoglutetimida, anastrozol, trilostano, testolactona, formestano, atamestano, 1-metil-1,4-androstadieno-3,17-diona (MAD), ketoconazol, fadrozol, letrozol, vorozol y anastrozol.

14. Un método acorde con la Reivindicación 8, en donde el inhibidor de la aromatasa es el exemestano.

15. Un método acorde con la Reivindicación 8, en donde el anticuerpo contra la proteína HER2 es el trastuzumab.

16. Un método acorde con la Reivindicación 8, en donde el inhibidor de la aromatasa es el exemestano y el anticuerpo anti-HER2 es el trastuzumab.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [4]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- Descripción de la invención [4]
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [42]

COMPLETA [4]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: