

PETITORIO



03 041069 00

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03041069 00000000

Folios: 27

Fecha (AND): 2003-05-16 15:38:30

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad,

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA & UPJOHN
COMPANY

Dirección: 100 ROUTE 206 NORTH, PEAPACK,

Nacionalidad o Domicilio: NEW JERSEY 07977

Lugar de Constitución: U.S.A.

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LAURA MICHELSEN NIÑO

Dirección: CALLE 93B No. 12 - 48, OF. 204

Teléfono: 601 9660 Fax: 611 4209

E-mail: tum@turnet.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.783.287 T P 67.897

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: DINESH PURANDARE

Dirección: 6 MACINTOSH ROAD, BRANSHBURG, NEW JERSEY 08876

Nacionalidad o Domicilio U.S.A

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US01/43847

Fecha 06/11/2001

Publicación Internacional No. WO 02/039995

Fecha 23/05/02

6

Título (54) TERAPIA DE COMBINACION PARA DESORDENES QUE DEPENDEN
DE ESTROGENOS

7

Clasificación Internacional (51) A 61K 31/00

8

Prioridad

Si ☒

NO ☐

(33) País de Origen

U.S.A.

(32) Fecha

16/11/2000

(31) Número de Solicitud

09/714,605

9

Comprobante de pago No. 03 - 34.008

Fecha 15/05/2003

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de representación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documentos 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, dibujos).
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: LAURA MICHENSEN NIÑO

FIRMA:

C.C. 39.783.287

T.P. 67.897

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

73

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03041063 00000000 Folios: 27
Fecha (AND): 2003-05-16 15:38:30
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 34,008
FECHA : MAYO 15 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
TRIANA URIBE & MICHELSEN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4885273	15/05/2003	400,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Terapia combinada para trastornos dependientes de estrógenos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una terapia combinada para tratar cánceres dependientes de estrógenos en mamíferos susceptibles, incluyendo seres humanos, que comprende las etapas de la inhibición de la producción hormonal de sus testículos u ovarios, respectivamente, y la administración a dicho mamífero de al menos un inhibidor de la aromatasa.

Antecedentes de la invención

Varios investigadores han estado estudiando el cáncer de mama y de endometrio dependientes de las hormonas. Una forma conocida de terapia endocrina en mujeres premenopáusicas es la ooforectomía realizada más comúnmente por cirugía o irradiación, dos procedimientos que producen una castración irreversible. Se logró una forma reversible de ooforectomía utilizando agonistas de la hormona de liberación de la hormona luteinizante ("agonistas de la LHRH"), la cual, después de la inhibición de la secreción de la hormona luteinizante ("LH") por la glándula pituitaria, reduce los estrógenos séricos a los niveles de castración (Nicholson et al., Brit. J. Cancer 39, 268-273, 1979).

Numerosos estudios muestran que el tratamiento de pacientes con cáncer de mama premenopáusico con agonistas de

la LHRH induce respuestas comparables a las logradas con otras formas de castración (Klijn et al., J. Steroid Biochem. 20, 1381, 1984; Manni et al., Endocr. Rev. 7: 89-94; 1986).

La patente de los Estados Unidos de Norteamérica N° 4.775.660 se refiere al tratamiento de cáncer de mama femenino usando una terapia combinada que comprende la administración de un antiandrógeno y un antiestrógeno a una mujer luego de haber bloqueado la producción hormonal de sus ovarios con medios químicos o quirúrgicos.

La patente de los Estados Unidos de Norteamérica N° 4.775.661 se refiere al tratamiento de cáncer de mama femenino usando una terapia que comprende la administración a una mujer, luego de haber bloqueado la producción hormonal de sus ovarios con medios químicos o quirúrgicos, de un antiandrógeno y, opcionalmente, un inhibidor de la biosíntesis de los esteroides sexuales.

La patente de los Estados Unidos de Norteamérica N° 4.760.053 describe el tratamiento de cánceres dependientes de los esteroides sexuales que combina un agonista de la LHRH y/o un antiandrógeno y/o un antiestrógeno y/o al menos uno inhibidor de la biosíntesis de los esteroides sexuales.

En la patente de los Estados Unidos de Norteamérica N° 4.472.382 se revela que el adenocarcinoma de próstata, la hipertrofia benigna de próstata y los tumores mamarios dependientes de las hormonas pueden ser tratados con vari

agonistas de la LHRH y que el adenocarcinoma y la hipertrofia benigna de próstata pueden ser tratados usando varios agonistas de la LHRH y un antiandrógeno.

La patente de los Estados Unidos de Norteamérica N° 5.550.107 se refiere al tratamiento de cáncer de mama femenino y de cáncer de endometrio usando una terapia que comprende la administración a una mujer, luego de haber bloqueado la producción hormonal de los ovarios, de un antiestrógeno y al menos un compuesto seleccionado, por ejemplo, de un andrógeno, una progestina, al menos un inhibidor de la biosíntesis de los esteroides sexuales y un inhibidor de la secreción de prolactina.

También se informó acerca de una mejoría clínica en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con la utilización de tres agonistas de la LHRH, goserelina, buserelina y leuprolide, en C. W. Taylor, "Multicenter randomized clinical trial of goserelin vs. surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor positive breast cancer" (J. Clin. Onc. 1998 (16): 994-999), H. A. Harvey et al. "LH-RH analogs in the treatment of human breast cancer", LHRH and its Analogs - A new Class of contraceptive and therapeutic Agents (B. H. Vickery and J. J. Nestor, J., y E. S. E. Hafez, eds) Lancaster, MTP Press, (1984) y J. G. M. Klijn et al., "Treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogue

7

(Buserelin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer", Lancet 1, 1213-1216 (1982).

Stein R. C. et al. en British Journal of Cancer: 62, 679-683 (1990) describen los efectos clínicos y endocrinos de la 4-hidroxiandrostendiona (formestano) sola y combinada con goserelina en una mujer premenopáusica con cáncer de mama. Celio L. et al. en European Journal of Cancer: 33, 691 (17 de septiembre de 1997) y en Anticancer Research: 19, 2261-268 (1999) describen un estudio en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama por medio del tratamiento con triptorelina y 4-hidroxiandrostendiona. Dowsett M. et al. en Breast Cancer Research and Treatment: 56, 24-35 (1999) describen un tratamiento combinado con vorozol y goserelina del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas.

Tsuchiya N. et al. en International Journal of Clinical Oncology: (200) 5: 183-187 describen los efectos del acetato de fadrazol y leuprorelina sobre la proliferación celular en una línea celular de cáncer de mama humano.

Es un objeto de la presente invención proveer un método de tratamiento de cánceres dependientes de estrógenos en mamíferos, en particular, cánceres dependientes de los esteroides sexuales, no siendo dicho método tan invasivo como la cirugía.

Descripción detallada de la invención

La invención provee un método para tratar un cáncer dependiente de esteroides sexuales en un mamífero que necesita de dicho tratamiento, incluyendo a los seres humanos, que comprende la administración simultánea, separada o secuencial a dicho mamífero de un inhibidor de la aromatasa y un agonista o antagonista de la LHRH, próxima en cuanto al tiempo y en cantidades suficientes como para lograr un efecto terapéuticamente útil, y donde, cuando el cáncer es cáncer de mama y a) el agonista de la LHRH es triptorelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de formestano, b) el agonista de la LHRH es goserelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de vorozol o formestano, o c) el agonista de la LHRH es leuprorelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de fadrozol.

Con preferencia, dicho ser humano es una mujer premenopáusica.

La presente invención también provee el uso de un inhibidor de la aromatasa en la preparación de un medicamento para tratar un cáncer dependiente de esteroides sexuales en un mamífero, incluyendo seres humanos, que se someten a un tratamiento simultáneo, separado o secuencial con un agonista o antagonista de la LHRH, y donde, cuando el cáncer es cáncer de mama, y a) el agonista de la LHRH es triptorelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de formestano, b) el

agonista de la LHRH es goserelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de vorozol o formestano, o c) el agonista de la LHRH es leuprorelina, el inhibidor de la aromatasa es distinto de fadrozol.

La invención también provee un producto que comprende un inhibidor de la aromatasa y un agonista o antagonista de la LHRH como una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de cánceres dependientes de esteroides sexuales y donde, cuando el cáncer es cáncer de mama, y a) el agonista de la LHRH es triptorelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de formestano, b) el agonista de la LHRH es goserelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de vorozol o formestano, o c) el agonista de la LHRH es leuprorelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de fadrozol.

Los cánceres dependientes de los estrógenos que pueden ser tratados por medio del método terapéutico combinado provisto por la presente invención son cánceres conocidos como "cánceres dependientes de los esteroides sexuales". Los ejemplos de estos cánceres son cáncer de testículos, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de útero, carcinoma epitelial celómico, cáncer de células germinales del ovario, cáncer ovárico en la trompa de Falopio, cáncer de mama y cáncer de pulmón.

En una realización de la invención, estos cánceres son cáncer de próstata, cáncer de ovario y cáncer de mama, en particular, cáncer de mama en una mujer premenopáusica.

Los ejemplos de los inhibidores de la aromatasa de acuerdo con la invención son exemestano, formestano, fadrozol, letrozol, vorozol y anastrozol, con preferencia, exemestano, anastrozol y letrozol, en particular exemestano.

El término "inhibidor de la aromatasa" comprende tanto un inhibidor de la aromatasa individual como una mezcla de dos o más, preferentemente dos, inhibidores de la aromatasa tal como se definió con anterioridad. Con preferencia, el inhibidor de la aromatasa individual o uno de los componentes de la mezcla es exemestano.

Los ejemplos de los agonistas de la LHRH de acuerdo con la invención son, por ejemplo, leuprorelina, deslorelina, triptorelina, buserelina, nafarelina, goserelina, avorelina, histerelina, el compuesto PTL 03001 (5-oxo-L-propil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-triptofil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida) (Peptech), el compuesto AN 207 (6[N6-[5-[2-[1,2,3,4,6,11-hexahidro-2,5,12-trihidroxi-7-metoxi-6,11-dioxo-4-[[2,3,6-tridesoxi-3-(2,3-dihidro-1H-pirrol-1-il)α-L-1,4-dioxopentil]oxi]-2-naftacenil]-1,5-dioxopentil]-D-lisina]-, (2S-cis)-) (ASTA Medica Inc.), el compuesto AN 238 L-treoninamida, N-[5-[2-[(2S,4S)-

1,2,3,4,6,11-hexahidro-2,5,12-trihidroxi-7-metoxi-6,11-dioxo-4-[(2,3,6-tridesoxi-3-(2,3-dihidro-1H-pirrol-1-il) α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-2-naftacenil]-2-oxoetoxi]-1,5-dioxopentil]-D-fenilalanil-L-cisteinil-L-tirosil-D-triptofil-L-lisil-L-valil-L-cisteinil-, (2 7)disulfuro cíclico) (ASTA Medica Inc.), y el compuesto SPD 424 (implante de hidrogel de LHRH) (Shire Pharmaceuticals Group), o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la invención, los agonistas de la LHRH son triptorelina y goserelina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en particular, triptorelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los ejemplos de los antagonistas de la LHRH, de acuerdo con la invención, son, por ejemplo, cetorelix, abarelix, ramorelix, teverelix, ganirelix, los compuestos A 75998 (acetil-D-(2-naftil)alanil-D-(4-clorofenil)alanil-D-(3-piridil)alanil-seril-(N-metil)tirosil-N6-(nicotinoil)-D-lisil-leucil-N6-(isopropil)lisil-propil-D-alaninamida) y A 84861 (tetrahidrofuran-2-(5)-ilcarbonil-glicil-D-(2-naftil)alanil-D-(4-cloro)fenilalanil-D-(3-piridil)-alanil-L-(N-metil)tirosil-D-[N6-(3-piridilcarbonil)]lisil-L-leucil-L-(N6-isopropil)lisil-L-propil-D-alanilamida) (Abbot Labs.), inmunógeno GnRH (Aphton Co.), el compuesto T 98475 (clorhidrato de 3-(N-bencil-N-metilaminometil)-7-

(2,6-difluorobencil)-4,7-dihidro-2-(4-isobutirilaminofenil)-4-oxotieno[2,3-bpiridin-5-carboxilato isopropílico) (Takeda), y el compuesto MI 1544 (acetil-D-triptofil-D-ciclopropil-alanil-D-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-lisil-L-leucil-L-arginil-L-propil-D-alaninamida), o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo de antagonista de la LHRH es abarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los inventores de la presente invención también hallaron que el tratamiento de los trastornos dependientes de los esteroides sexuales mencionados con anterioridad por medio de la administración combinada de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la aromatasa y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista o antagonista de la LHRH, puede producir un efecto terapéutico mayor al que puede obtenerse por la administración individual de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista o antagonista de la LHRH solo.

De mayor importancia aún, hallaron que este efecto terapéutico recién obtenido no es paralelo a los efectos tóxicos, por el contrario, está causado por la administración única de cantidades terapéuticamente efectivas de un inhibidor de la aromatasa o del agonista o antagonista de la LHRH.

Tal como se usa en la presente, el término "tratar" significa en particular "controlar el crecimiento" del

13

neoplasma, es decir, disminuir, interrumpir, detener, suspender o revertir la formación del neoplasma y no indica necesariamente una eliminación total del neoplasma.

En consecuencia, el término "efecto terapéuticamente útil", además de disminuir, interrumpir, detener, suspender o revertir la formación del neoplasma, también significa simplemente que la expectativa de vida de un individuo afectado con un cáncer será mayor, que uno o más de los síntomas de la enfermedad se reducirán y/o que la calidad de vida mejorará.

Método y administración

Al efectuar el tratamiento de un paciente con un método terapéutico según la invención, el inhibidor de la aromatasa y el agonista o antagonista de la LHRH pueden administrarse de cualquier forma o modo que haga que los compuestos sean biodisponibles en cantidades efectivas, incluyendo las vías oral y parenteral.

Por "administrado" o "administrar" tal como se usan en la presente se entiende cualquier modo aceptable de administración de una droga a un paciente que es médicamente aceptable, incluyendo la administración parenteral y oral.

Se entiende por "parenteral" la administración intravenosa, subcutánea, intradérmica o intramuscular.

La administración oral incluye la administración de uno o ambos constituyentes de la preparación combinada en una forma oral apropiada como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones, soluciones, emulsiones, polvos, jarabes y similares.

El método y el orden de administración de las preparaciones combinadas de la invención preferidos en la actualidad pueden variar de acuerdo con, inter alia, la formulación farmacéutica particular del inhibidor de la aromatasa que se use, la formulación farmacéutica particular del agonista o antagonista de la LHRH que se utilice, el cáncer particular dependiente de los esteroides sexuales a ser tratado y el paciente particular que esté en tratamiento.

El término "próximo en cuanto al tiempo" significa que, en el método de tratamiento combinado de acuerdo con la presente invención, el inhibidor de la aromatasa puede administrarse en forma simultánea con el agonista o antagonista de la LHRH, o los compuestos pueden administrarse en forma secuencial, en cualquier orden. Sin embargo, los compuestos se administran de modo tal que tanto la inhibición de la producción hormonal de los testículos o los ovarios del mamífero como la inhibición de la enzima aromatasa se provean de modo contemporáneo, y, de esta manera, se logra un efecto terapéuticamente útil.

Posología

Los rangos posológicos para la administración de la preparación combinada puede variar con la edad, la condición y la extensión de la enfermedad del paciente y pueden ser determinados por el especialista en el arte.

El régimen de dosificación debe ajustarse, en consecuencia, a la condición particular de cada paciente, a la respuesta y los tratamientos asociados de una manera que sea convencional para cualquier terapia, y puede ajustarse en respuesta a los cambios en las condiciones y/o a la luz de otras condiciones clínicas.

Una cantidad efectiva de un agente antitumoral inhibidor de la aromatasa puede variar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg por dosis 1-3 veces por día.

El fadrozol, por ejemplo, puede administrarse por vía oral en un rango posológico que varía desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 mg, y en particular, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 mg. El letrozol, por ejemplo, puede administrarse por vía oral en un rango posológico que oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mg, y en particular, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2,5 mg. El formestano, por ejemplo, puede administrarse por vía parenteral en un rango posológico que varía entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 mg, y en particular, entre aproximadamente 250 y aproximadamente 300

mg. El anastrozol, por ejemplo, puede administrarse por vía oral en un rango posológico que varía entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mg, y en particular, entre aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg. El exemestano, por ejemplo, puede administrarse por vía oral en un rango posológico que varía entre aproximadamente 5 mg diarios y aproximadamente 600 mg diarios, en particular, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50, más en particular, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25 mg diarios, o por vía parenteral en un rango posológico que varía entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 mg por inyección.

Una cantidad efectiva de agonista o antagonista de la LHRH es, en general, la comúnmente utilizada en la terapia para tales compuestos. La goserelina puede administrarse como acetato de goserelina por administración subcutánea de goserelina de liberación lenta en una dosis de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 mg. La triptorelina puede administrarse, por ejemplo, como pamoato de triptorelina por administración intramuscular en forma de una formulación de depósito en una dosis de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 mg, de modo tal que haya un intervalo de aproximadamente 1, 2, 3 ó 4 meses entre cada administración. En particular, el pamoato de triptorelina puede administrarse por vía intramuscular en forma de micropartículas tal como se describe en las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica N°

5.225.205 y N° 5.776.885, y, más específicamente, como una formulación de depósito de 1 mes de 3,75 mg. Por ejemplo, el abarelix puede administrarse como una administración intramuscular única de abarelix de liberación lenta de 10 a 200 mg cada 2 semanas o todos los meses.

La invención provee un método para tratar un cáncer dependiente de esteroides sexuales seleccionados de cáncer de ovario o cáncer de mama en una mujer premenopáusica que necesita de dicho tratamiento, que comprende la administración sustancialmente simultánea a dicha mujer de exemestano y triptorelina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, próxima en cuanto al tiempo y en cantidades suficientes como para lograr un efecto terapéuticamente útil.

El término "sustancialmente simultáneo" significa que el exemestano y la triptorelina se administran de tal forma que tanto la inhibición de la producción hormonal de sus ovarios como la inhibición de la enzima aromatasa se proveen en forma contemporánea y, de esta manera, se logra un efecto terapéuticamente útil.

Como otra realización de la invención, también se provee el uso de exemestano en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer dependiente de esteroides sexuales seleccionado de cáncer de ovario y cáncer de mama en una mujer premenopáusica, que se somete a un tratamiento sustancialmente simultáneo con triptorelina o una sal farmacéuticamente

aceptable de la misma. En una realización de la invención, se trata el cáncer de mama.

En una realización de la invención, el exemestano y la triptorelina, en particular como sal de pamoato, se administran sustancialmente de modo simultáneo, tal como se describe en la presente, para lograr un efecto terapéuticamente útil.

En particular, el pamoato de triptorelina puede administrarse como una formulación de liberación sostenida de modo tal que haya un intervalo de aproximadamente 1 a 4 meses entre cada administración, por ejemplo, en forma de una formulación de depósito de 1 mes de 3,75 mg, tal como se describe en las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.225.205 y 5.776.885. El exemestano puede administrarse por vía parenteral en un rango posológico que varía entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 mg por inyección, o por vía oral en una dosis que varía entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25 mg por día.

Tal como se estableció con anterioridad, esta invención también provee kits o envases individuales que contienen las composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento combinado de los cánceres seleccionados dependientes de esteroides sexuales que se comentaron previamente. Los kits o envases también pueden contener instrucciones para utilizar

las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención.

Como ejemplo, un kit de la presente invención provee una composición oral de exemestano de 25 mg o parenteral de 50-500 mg y una formulación de triptorelina de depósito de 1 mes de 3,75 mg.

Puede prepararse una composición farmacéutica para administración intramuscular que contiene pamoato de triptorelina en forma de una formulación de depósito tal como se describe en las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nros. 5.225.205 y 5.776.885.

Puede prepararse una composición farmacéutica que contiene exemestano, por ejemplo, de acuerdo con la patente de los Estados Unidos de Norteamérica N° 4.808.616.

Todas las referencias citadas en esta descripción se incorporan en la presente memoria por referencia.

Reivindicaciones

1. Un método para tratar un cáncer dependiente de esteroides sexuales en un mamífero que necesita de dicho tratamiento, que comprende la administración simultánea, separada o secuencial a dicho mamífero de un inhibidor de la aromatasa y un agonista o antagonista de la LHRH, en cantidades suficientes como para lograr un efecto terapéuticamente útil y donde, cuando el cáncer es un cáncer de mama, y a) el agonista de la LHRH es triptorelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de formestano, b) el agonista de la LHRH es goserelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de vorozol o formestano, o c) el agonista de la LHRH es leuprorelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de fadrozol.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el cáncer dependiente de esteroides sexuales se selecciona del grupo integrado por cáncer de testículos, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de útero, carcinoma epitelial celómico, cáncer de células germinales del ovario, cáncer ovárico en la trompa de Falopio, cáncer de mama y cáncer de pulmón.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el cáncer dependiente de los estrógenos es cáncer de mama en una mujer premenopáusica.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mamífero es un ser humano.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el inhibidor de la aromatasa se selecciona del grupo integrado por exemestano, formestano, fadrozol, letrozol, vorozol, anastrozol y una mezcla de dos o más de ellos.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el inhibidor de la aromatasa es exemestano.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 5, donde la cantidad del inhibidor de la aromatasa exemestano -cuando se administra por vía oral- es de entre 5 y aproximadamente 600 mg, de fadrozol, de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mg, de letrozol, de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mg, y de anastrozol, de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mg.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 5, donde la cantidad del inhibidor de la aromatasa -cuando se administra por vía parenteral- exemestano es de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 500 mg, y de formestano, de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 mg.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agonista de la LHRH se selecciona del grupo integrado por leuprorelina, deslorelina, triptorelina, buserelina, nafarelina, goserelina, avorelina, histerelina, el compuesto PTL 03001 (5-oxo-L-propil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-

tirosil-D-triptofil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida),
 el compuesto AN 207 (6-(N6-{5-[2-[1,2,3,4,5,11-hexahidro-2,5,12-trihidroxi-7-metoxi-6,11-dioxo-4-[[2,3,6-tridesoxi-3-(2,3-dihidro-1H-pirrol-1-il)α-L-lixo-hexopiranosil]oxi]-2-naftacenil]-1,5-dioxopentil]-D-lisina}-(2S-cis)-}, el compuesto AN 238 (L-treoninamida, N-[5-[2-[(2S,4S)-1,2,3,4,6,11-hexahidro-2,5,12-trihidroxi-7-metoxi-6,11-dioxo-4-[[2,3,6-tridesoxi-3-(2,3-dihidro-1H-pirrol-1-il)α-L-lixo-hexapiranosil]oxi]-2-naftacenil]-2-oxoetoxi]-1,5-dioxopentil]-D-fenilalanil-L-cisteinil-L-tirosil-D-triptofil-L-lisil-L-valil-L-cisteinil-, (2-7)disulfuro cíclico), el compuesto SPD 424 (implante de hidrogel de LHRH), y una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agonista de la LHRH se selecciona de triptorelina, goserelina y una sal de las mismas farmacéuticamente aceptable.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agonista de la LHRH es triptorelina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agonista de la LHRH es pamato de triptorelina.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agonista de la LHRH pamoato de triptorelina está presente en forma de una formulación de depósito, en una dosis de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 mg.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el agonista de la LHRH pamoato de triptorelina está presente en forma de una formulación de depósito de 1 mes de 3,75 mg.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antagonista de la LHRH se selecciona del grupo integrado por cetrorelix, abarelix, ramorelix, teverelix, ganirelix, el compuesto A 75998 (acetil-D-(2-naftil)alanil-D-(4-clorofenil)alanil-D-(3-piridil)alanil-seril-(N-metil)tirosil-N6-(nicotinoil)-D-lisil-leucil-N6-(isopropil)lisil-propil-D-alaninamida), el compuesto A 84861 (tetrahidrofuran-2-(S)-ilcarbonil-glicil-D-(2-naftil)alanil-D-(4-cloro)fenilalanil-D-(3-piridil)-alanil-L-(N-metil)tirosil-D-[N6-(3-piridilcarbonil)]lisil-L-leucil-L-(N6-isopropil)lisil-L-propil-D-alanilamida), inmunógeno GnRH, el compuesto T 98475 (clorhidrato de 3-(N-bencil-N-metilaminometil)-7-(2,6-difluorobencil)-4,7-dihidro-2-(4-isobutirilaminofenil)-4-oxotieno[2,3-bpiridin-5-carboxilato isopropílico], el compuesto MI 1544 (acetil-D-triptofil-D-ciclopropil-alanil-D-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-lisil-L-leucil-L-

arginil-L-propil-D-alaninamida), y una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

16. Un método de tratamiento de un cáncer dependiente de esteroides sexuales seleccionado de cáncer de ovario o cáncer de mama en una mujer premenopáusica que necesita de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicha mujer de exemestano y triptorelina o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, en cantidades suficientes para lograr un efecto terapéuticamente útil.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde tanto la inhibición de la producción hormonal de los ovarios de la mujer y la inhibición/inactivación de la enzima aromatasa se proveen en forma contemporánea, y de esta manera se logra un efecto terapéuticamente útil.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde el cáncer dependiente de los estrógenos es cáncer de mama.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde la triptorelina está presente en forma de sal pamoato de triptorelina.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde el pamoato de triptorelina está presente en forma de una formulación de depósito.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde el pamoato de triptorelina está presente en forma de una formulación de depósito de 1 mes de 3,75 mg.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde se administran por vía oral aproximadamente 5 a 600 mg/día de exemestano.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde se administran por vía oral aproximadamente 10 a 500 mg/día de exemestano.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde se administran por vía oral aproximadamente 25 mg/día de exemestano.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde se administran por vía parenteral aproximadamente 50 a 500 mg/día de exemestano.

26. Uso de un inhibidor de la aromatasa en la preparación de un medicamento para tratar un cáncer dependiente de esteroides sexuales en un mamífero que se somete a un tratamiento simultáneo, separado o secuencial con un agonista o antagonista de la LHRH y donde, cuando el cáncer es cáncer de mama, y a) el agonista de la LHRH es triptorelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de formestano, b) el agonista de la LHRH es goserelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de vorozol o formestano, o c) el agonista de la LHRH es leuprorelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de fadrozol.

27. Uso de acuerdo con la reivindicación 26, donde el mamífero es un ser humano.

28. Uso de acuerdo con la reivindicación 26, donde el inhibidor de la aromatasa es exemestano, el agonista de la LHRH es triptorelina y los cánceres dependientes de esteroides sexuales son el cáncer de ovario y el cáncer de mama.

29. Producto que contiene un inhibidor de la aromatasa y un agonista o antagonista de la LHRH como una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de cánceres dependientes de esteroides sexuales y donde, cuando el cáncer es cáncer de mama, y a) el agonista de la LHRH es triptorelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de formestano, b) el agonista de la LHRH es goserelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de vorozol o formestano, o c) el agonista de la LHRH es leuprorelina, el inhibidor de la aromatasa sea distinto de fadrozol.

Resumen

La presente invención se refiere a una terapia combinada para tratar cánceres dependientes de estrógenos en mamíferos susceptibles, incluyendo seres humanos, que comprende las etapas de la inhibición de la producción hormonal de sus testículos u ovarios, respectivamente, y la administración a dicho mamífero de al menos un inhibidor de la aromatasa.

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
23 May 2002 (23.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/039995 A2

(51) International Patent Classification¹: A61K 31/00
(21) International Application Number: PCT/US01/43847 ✓
(22) International Filing Date:
6 November 2001 (06.11.2001)

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HN, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(29) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Dates
09/714,605 16 November 2000 (16.11.2000) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, 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, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 09/714,605 (CON)
Filed on 16 November 2000 (16.11.2000)

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 100 Route 206 North, Peapack, NJ 07977 (US).

(46) Date of publication of this corrected version:
6 February 2003

(72) Inventor; and
(73) Inventor/Applicant (for US only): PURANDARE, Dinesh (IN/US); 6 Mackintosh Road, Branchburg, NJ 08876 (US).

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 06/2003 of 6 February 2003, Section II

(74) Agent: HILLMAN, Lisa, M., W.; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff, Sula J200, 300 South Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US).

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

WO 02/039995 A2

(54) Title: COMBINATION THERAPY FOR ESTROGEN-DEPENDENT DISORDERS

(57) Abstract: The present invention relates to a combination therapy for treating estrogen dependent cancers in susceptible mammals, including humans, comprising the steps of inhibiting hormone output of their testis or ovaries, respectively, and administering to said mammal at least one aromatase inhibitor.



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
LAURA MICHELSEN NIÑO
Apoderado
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

Oficio N° 67745

ASUNTO:	Radicación N°	03-41069
	Solicitud Internacional	PCT/US2001/43847
	Fecha Inicio fase nacional	18/06/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsecuentes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

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

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

2020 2309

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.