



No. 11-149814-00000-0000

Fecha: 2011-11-04 11:51:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____ COMBINACION ANTITUMORAL QUE COMPRENDE AVE8062 Y

SORAFENIB

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECTORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-149814- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 11:51:41

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACIÓN

Folios: 52

ación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.

☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Brigitte DEMERS
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, Avenue de france,
F-75013 Paris
Francia

2. Patricia VRIGNAUD
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de france,
F-75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2010/050874

Fecha: 6 de mayo de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/128259 A1

Fecha: 11 de noviembre de 2010

6

Título (54)

COMBINACIÓN ANTITUMORAL QUE COMPRENDE AVE8062 Y SORAFENIB

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 031/167

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

7 de mayo de 2009

(31) Número de Solicitud

09/02210

9

Comprobante de pago No.: 11-107232

Fecha: 01 de noviembre de 2011

Comprobante de pago No.: 11-10348 9

Fecha: 21 de octubre de 2011

10

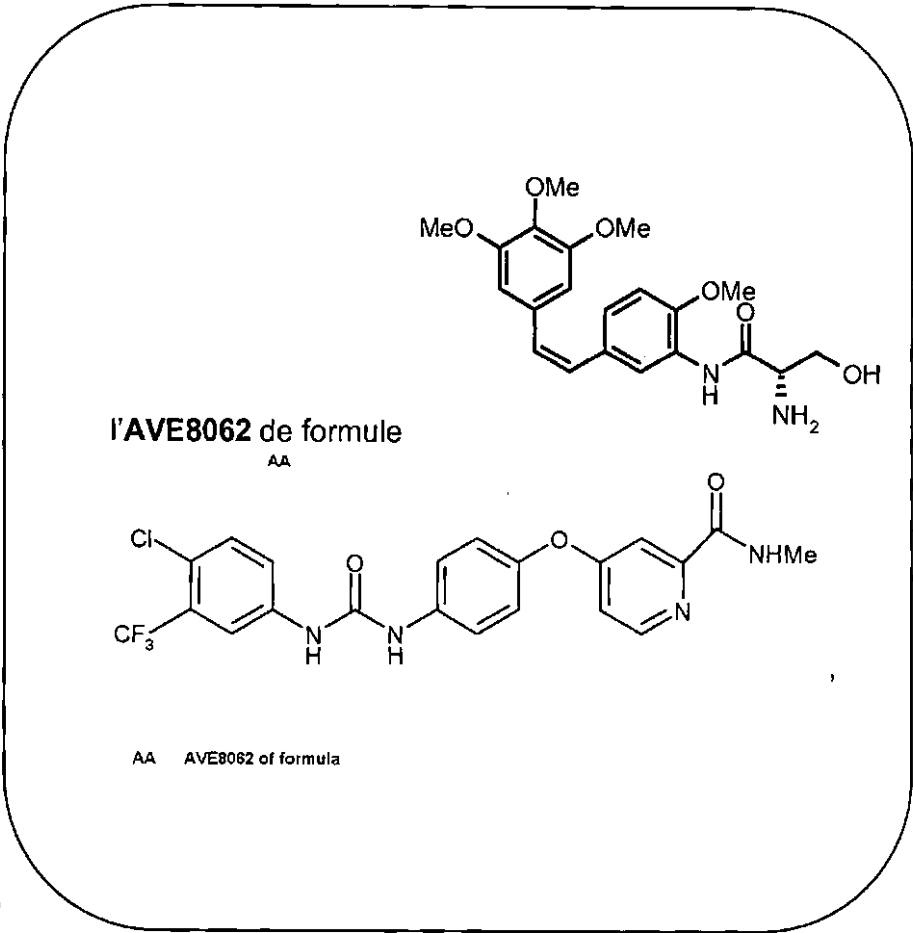
Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por una (1) reivindicación adicional después de la décima reivindicación por \$ 27.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de la sociedad **SANOFI**.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/128259 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
FIRMA : LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/128259 A1

Descripción:

Páginas 13 en español

Reivindicaciones: Número (s) 11

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

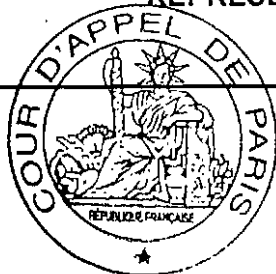
3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** notificación de la inscripción del cambio de nombre de la sociedad solicitante de SANOFI-AVENTIS a SANOFI.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY



Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

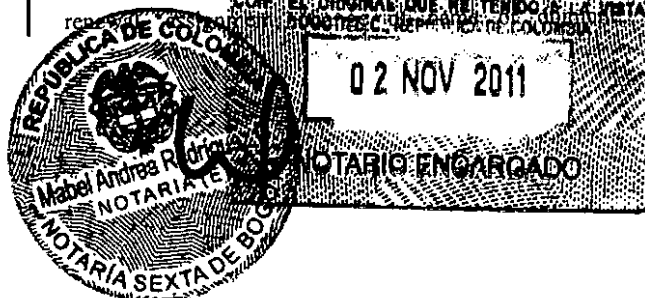
domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the obtaining, renewal, transfer, change of name, voluntary



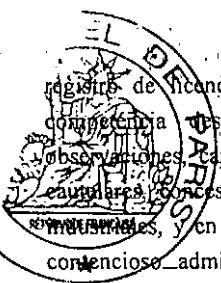
COUR D'APPEL

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

02 NOV 2011

NOTARIO ENCARGADO





registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos comerciales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o comerciales administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th of May 2011

en/in Paris

for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

SANOFI

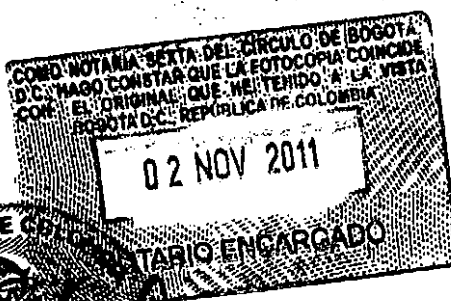
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

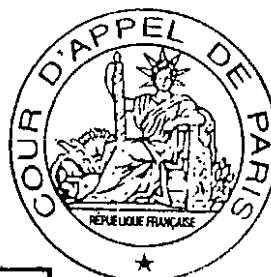
Firma

Signature

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} **Josiane MERLIER**.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

24 JUIN 2011

6. le

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

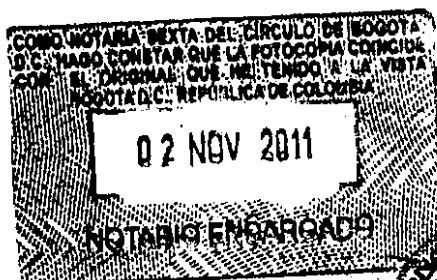
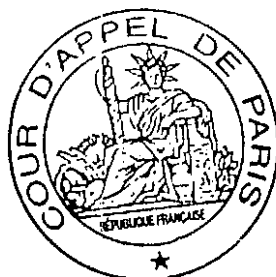
Jean MARTIN

8. sous n° 45089

9. Sceau :

10. Signature : Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par / Matter followed by Mr Michaël FREDIER
Tél direct: 01 53 53 53 00 / Fax: 01 53 53 53 01
E-Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00 / Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

NOTARY'S CERTIFICATE

I, the undersigned, Me Antoine BAILLY, Notary Public in the firm of notaries «BAILLY-POMMERY-CAURO» holding office as Notary Public at 30, rue la Boétie, Paris (8th district).

HEREBY CERTIFY THAT:

I. SANOFI is a French company registered in the Paris Trade and Companies Register under the number 395 030 844, having its registered office at 174 avenue de France, Paris (75013), and has been validly incorporated in accordance with French laws.

II. Mrs Josiane MERLIER is well known to me and is the person who signed the preceding document.

III. Mrs Josiane MERLIER, in her capacity as Director, Patent Administration, has sufficient powers of representation and is duly qualified to sign and represent SANOFI for the purposes of the preceding document.

Done in PARIS,
On June 24, 2011

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaria de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

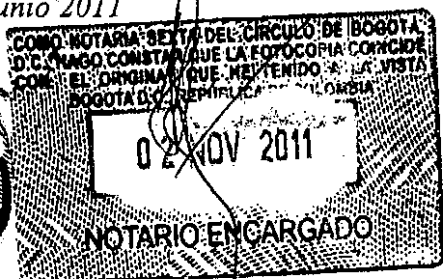
CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

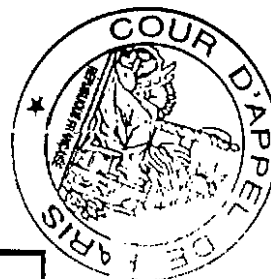
II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.

Hecho en PARÍS,
El 24 de junio 2011



Métro : Miromesnil – Parkings publics : 163 ou 164 Boulevard Haussmann, ou Rond-point des Champs Elysées.
Membre d'une association agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté.
RCS PARIS n° D 323 377 390



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M^e BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

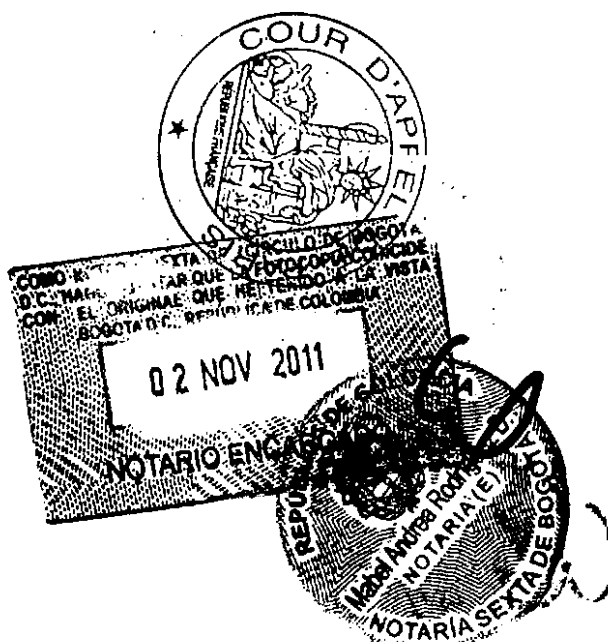
6. le 24 JUIN 2011

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 45086

9. Sceau : Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
correct ou que la République française approuve son contenu"



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª. NO. 72-35

Bogotá 8 - Colombia

REPRESENTACIÓN Y PODER

Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFI

Domiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa 65794, domiciliados en la carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a los dispuesto en el parágrafo 1o. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y se tratará de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, unos y otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para que protejan de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, en el efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las autoridades administrativas, contenciosas administrativas y judiciales, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: patentes de invención, su renovación, traspaso, cambio de nombre y domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; marcas de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, impugnaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, suspensión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los asuntos civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos conexos con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan para que todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,

BOGOTÁ, D. C., 2011
NOTARIO EN CARGO
Jeannette Insigraes Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 9 de mayo de 2011 en París

(Firma ilegible)
Por Josiane MERLIER
Directora, Administración de Patente

Sello de SANOFI
174, avenue de France
75013 PARÍS – Francia
395 030 844 RCS PARÍS

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de la Señora Josiane MERLIER colocada en este documento.

Esta certificación no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

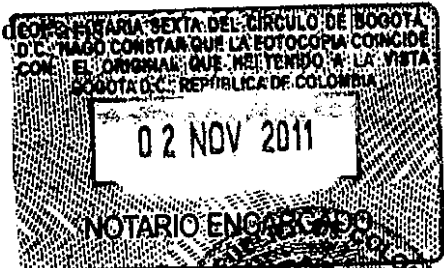
APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación**
8. No: **45089**
9. Sello/Stampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General



(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la stampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 784/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

BAILLY POMMERY CAURO

Notarios

Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE

30, rue de la Boétie – 75008 PARÍS

☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER

Teléfono directo: 01 53 53 53 00 / fax 01 53 53 53 01

Mai : michael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, Notario Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional BAILLY-POMMERY-CAURO, titular de la notaria de París (Distrito 8), sita en 30 rue la Boétie, París 8.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;
- III. Doña Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente,

Hecho en París,

El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

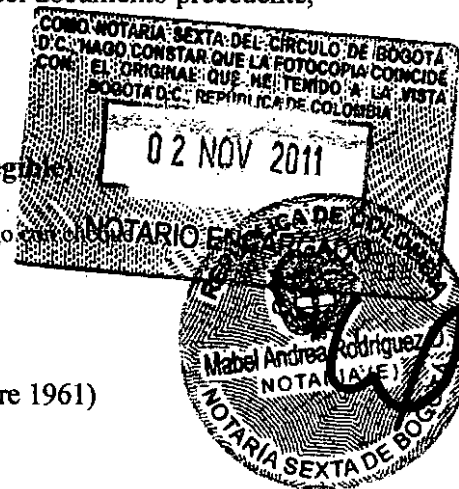
(Firma ilegible)

Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago por
RCS París No. D 323 377 390

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. **fué firmado por: Notario BAILLY**
3. **Quien actúa en su capacidad de: Notario**
4. **Lleva el Sello de: Notaría**



Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

CERTIFICADO

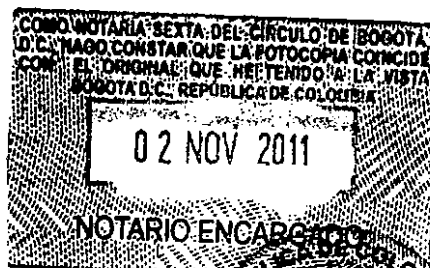
5. En: París
6. El: 24 de junio de 2011
7. Por: Procurador General del Tribunal de Apelación de París
8. No: 45086
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: (Firma ilegible)
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por Jeannette Insignares Melo, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

082590

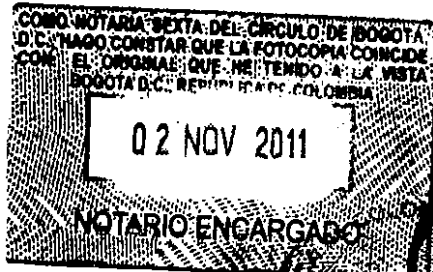
insigne

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
AS FUNDACIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



M^r Antoine BAILLY
Certifie le présent document
Conforme à l'original
qui lui a été présenté

12
sanofi-aventis Ref No. FR2009/052

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of May 5, 2009, for value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to Sanofi-aventis (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No. FR2009/052, and entitled

COMBINAISON ANTITUMORALE COMPRENANT L'AVE8062 ET LES SORAFENIB

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority application :

Priority Application Filing Date: May 5, 2009
Priority Application No.: FR0902210

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said priority application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

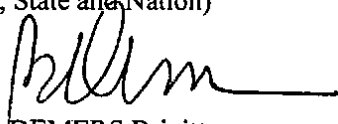
I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Gentilly, FRANCE on this 22th day of APRIL, 2010.
(City, State and Nation)

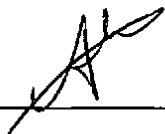
Signature :

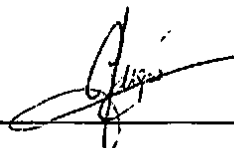


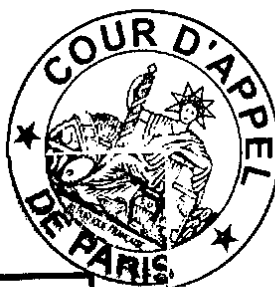
Inventor's Name: DEMERS Brigitte

Residential Address:
c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:


Anne-Sophie MOUSSA


Cécile AUGÉ



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par **Me. BAILLY**.....

3. agissant en qualité de **Notaire**.....

4. est revêtu du sceau/timbre de **Son étude**.....

Attesté

5. à Paris

20 OCT. 2011

6. le.....

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

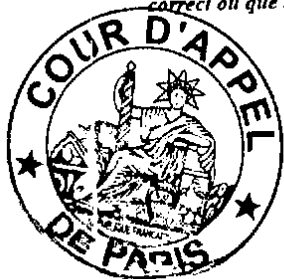
8. sous n° **72735** **Martin**.....

9. Sceau : **Jean MARTIN**.....

10. Signature :

Jean MARTIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



Signed at Vitry sur Seine (77) France on this 8th day of April, 2010.
(City, State and Nation)

Signature :

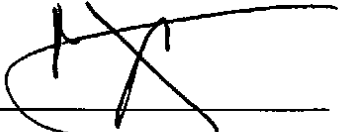


Inventor's Name: VRIGNAUD Patricia

Residential Address:

c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

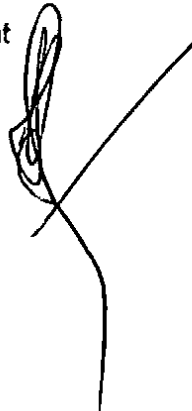
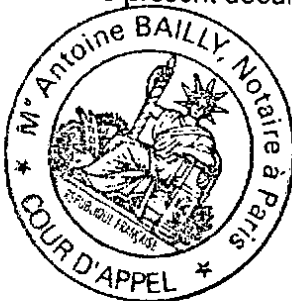


BAMAS - JACQUES Nathalie



RAZAFINDRATSIMA Malala

Je soussigné, M^e **Antoine BAILLY**
Notaire Associé à Paris, certifie la
signature de Mmes Brigitte DEMERS
et Patricia VRIGNAUD.
apposée sur le présent document



14

SANOFI-AVENTIS

Société Anonyme au capital de 2 621 995 570 €
Siège social : 174 avenue de France – 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

M^r **Antoine BAILLY**
Certifie le présent document
Conforme à l'original
qui lui a été présenté



ASSEMBLEE GENERALE MIXTE

DU 6 MAI 2011

EXTRAIT DU PROCES VERBAL

.....

Résolutions relevant de la compétence de l'assemblée générale extraordinaire

.....

VINGT-SIXIEME RESOLUTION

Changement de dénomination sociale et modification corrélative des statuts

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées extraordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration décide de modifier la dénomination de la Société en Sanofi à compter de ce jour et de modifier en conséquence l'article 2 des statuts, ainsi qu'il suit :

« Article 2 - Dénomination

La société a pour dénomination sociale : Sanofi. »

Cette résolution est adoptée :

970 406 003 voix pour
1 407 729 voix contre ou abstentions.

VINGT-SEPTIEME RESOLUTION

Pouvoirs pour les formalités

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées extraordinaires, confère tous pouvoirs au porteur d'un original, d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal de ses délibérations, pour effectuer tous dépôts (y compris tout dépôt au greffe compétent) et formalités requis par la loi.

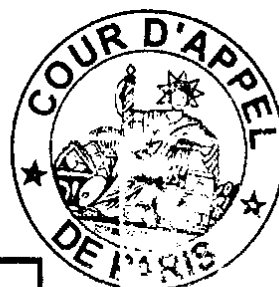
Cette résolution est adoptée :

970 704 471 voix pour
1 109 261 voix contre ou abstentions.

.....



M. Felitti



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par **Me BAILLY**.....

3. agissant en qualité de **Notaire**.....

4. est revêtu du sceau/timbre de **Son étude**.....

Attesté

5. à Paris

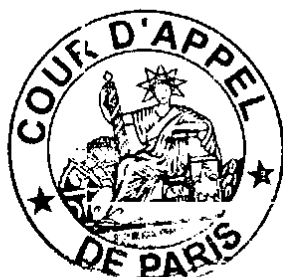
6. le **20 OCT. 2011**.....

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° **71734**.....

9. Sceau : **Jean MARTIN**
Avocat Général.....

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



SANOFI-AVENTIS

Limited company with capital of € 2 621 995 570
Registered office: 174 avenue de France – 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

COMBINED GENERAL MEETING

OF 6 MAY 2011

EXTRACT FROM THE MINUTES

.....
Resolutions falling within the remit of the extraordinary general meeting
.....

TWENTY-SIXTH RESOLUTION

Change in company name and corresponding amendment of the articles of association

The general meeting, acting under the conditions of quorum and majority required for extraordinary meetings, being aware of the report by the board of directors, decided to change the name of the company to Sanofi with immediate effect and to consequently amend Article 2 of the articles of association as follows:

"Article 2 – Name

The name of the company is: Sanofi."

This resolution was adopted by:

970 406 003 votes in favour

1 407 729 votes against or abstentions.

TWENTY-SEVENTH RESOLUTION

Powers for formalities

The general meeting, acting under the conditions of quorum and majority required for extraordinary meetings, conferred all powers on the bearer of an original or of a copy of or of an extract from the minutes of its deliberations, in order to carry out all filings (including any filing at the relevant registry) and formalities required by law.

This resolution was adopted by:

970 704 471 votes in favour

1 109 261 votes against or abstentions.

..... **Certified true copy**

[signed]

M. Felitti

sanofi-aventis Ref No. FR2009/052

CESIÓN Y ACUERDO

Con vigencia del 5 de mayo de 2009, por el valor recibido y con la intención de que sea legalmente vinculante, yo/nosotros, los suscritos inventores copartícipes (Cesionistas), vendemos, cedemos y transferimos a **Sanofi-aventis** (Cesionario), 174 avenue de France, 75013 PARÍS, FRANCIA, y sucesores, cesionarios y representantes legales, el total derecho, título intereses de mi/nuestro invento y de cualesquier mejoras de éste para todos los países del mundo, relacionados con la solicitud de Patentes de Invención por ellos, Expediente Abogado No. FR2009/051, y titulares.

COMBINACIÓN ANTITUMORAL QUE INCLUYE AVE8062 Y LOS SORAFENIB

y todas las solicitudes de patentes que reivindiquen prioridades de dichas solicitudes de prioridad o que deriven de éstas.

Fecha de Solicitud de Registro Prioritario:

Mayo 5 de 2009

No. de solicitud de Prioridad No.:

FR0902210

y todos los derechos y privilegios, incluidos cualquiera y todos los beneficios de conformidad con la Convención para la Protección de la Propiedad Industrial, incluido el derecho a reivindicar prioridad basado en las anteriores solicitudes, y de conformidad con cualquiera y todas las Patentes de Invención que sean otorgadas por ello, y todos los derechos, títulos e intereses en cada una de las patentes registradas o por registrar de dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluidas las continuaciones, divisiones, renovaciones, reactivación y toda solicitud substituta de dicha solicitud prioritaria, y cualquiera y todas las patentes que puedan expedirse de éstas, y cualesquier reediciones, en trámite y extensiones, y los derechos exclusivos gubernamentales del mismo.

Yo/nosotros autorizo/autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes otorgar y expedir cualquiera y todas las patentes de tal invención a dicho cesionario o su sucesores, abogados y representantes legales, o al designado que el cesionario haya podido designar.


Jeannette Insignares
Traductora e interprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

17

Yo/nosotros acuerdo/acordamos que, cuando me/nos sea solicitado, sin cargo alguno para dicho cesionario pero a sus expensas, firmaremos todos los documentos, tomaremos los juramentos legales y realizaremos todos los actos que puedan ser necesarios, aconsejables o convenientes para asegurar y mantener las patentes de tal invención en cualquiera y todos los países y para transferir el título de propiedad de éste en dicho concesionario, sus sucesores, abogados, representantes legales o designados.

Yo/nosotros convenimos con dicho concesionario, sus sucesores, abogados y representantes legales, que todos los derechos y bienes aquí transferidos están libres de cualquier gravamen, y que tengo/tenemos el pleno derecho a transferir la misma como se ha expresado en este documento.

Firmado en Gentilly, Francia el 22 de abril de 2010

(Ciudad, estado y nación)

Firma (Firma ilegible)

Nombre del Inventor: DEMERS Brigitte
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

Testigo:

(Firma ilegible)

Anne-Sophie MOUSSA

(Firma ilegible)

Cécile AUGÉ

Firmado en Vitry sur Seine (77) Francia el 8 de abril de 2010

(Ciudad, estado y nación)

Firma (Firma ilegible)

Nombre del Inventor: VRIGNAUD Patricia
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

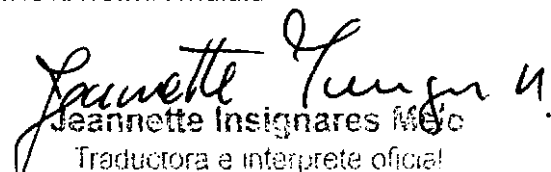
Testigo:

(Firma ilegible)

BAMAS-JACQUES Nathalie

(Firma ilegible)

RAZAFINDRATSIMA Malala


Jeannette Insignares MSc
Traductora e interprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de las Señoras Brigitte DEMERS y Patricia VRIGNAUD puestas en el documento.

(Firma ilegible)

Sello de BAILLY POMMERY CAURO

NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SCP

30, rue de la Boétie – París 8

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **20 de octubre de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **72735 ***
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".

* En el original el número de la apostilla está escrito a mano y parece repisado.

Traducción oficial No. 1100/2011 de un documento expedido en inglés y legalizado en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de inglés-español-inglés y francés-español-francés según Resolución 133 de 1992 y 5451 de 1982 respectivamente del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., noviembre 1 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

AD 3E ASUMI
RESPONSABILIDAD
06.12.5

MINISTERIO
RELACIONES EXTERIORES

2311 NOV -2 P 12:36

JEF. DE RELACIONES
BOGOTA D.C.

LD 3185

de ant. ind. g.
CANCILLER
DOCUMENTO DE RESPUESTA
LAS FUNCIONES ASIGNADAS

SANOFI-AVENTIS

Sociedad Anónima de capital de 2.621.995.570 €

Sede social: 174 avenue de France – 75013 PARÍS

395 030 844 R.C.S. PARÍS

ASAMBLEA GENERAL MIXTA

DEL 6 D EMAYO DE 2011

EXTRACTO DEL ACTA

.....
Resoluciones que provienen de la competencia de la asamblea general extraordinaria
.....

RESOLUCIÓN VEINTISÉIS

Cambio de denominación social y modificación correlativa de los estatutos

La asamblea general, estatuyendo en las condiciones de quórum y de mayoría requeridas para las asambleas extraordinarias, con conocimiento del informe del consejo administrativo, decide modificar la denominación social de la Sociedad en Sanofi a partir de ese día y modificar en consecuencia el artículo 2 de los estatutos como sigue:

"Artículo 2 – Denominación

La sociedad tiene por denominación social: Sanofi"

Esta resolución es adoptada:

970.406.003 votos en pro

1.407.729 votos en contra o abstención

RESOLUCIÓN VENTISIETE:

Poderes para las formalidades

La asamblea general, estatuyendo en las condiciones de quórum y de mayoría requeridas para las asambleas extraordinarias, confiere todos los poderes al portador de un original, de una copia o extracto del acta de sus deliberaciones, para efectuar todas las


Jeannette Insignares Melo
Traductora e interprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

presentaciones (incluidas cualquier presentación ante el secretario competente) y formalidades requeridas por la ley.

Esta resolución es adoptada:

970.704.471 votos en pro
1.109.261 votos en contra o abstención

..... Autenticación de la copia
(Firma ilegible)
M. Felitti

Sello del Notario Antoine BAILLY
Autenticación de este documento conforme al original que le fue presentado
(Firma ilegible)

Sello de BAILLY POMMERY CAURO
NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SCP
30, rue de la Boétie – París 8


Jeannette Insignares Melo
Traductora e interprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

21

SANOFI-AVENTIS

Sociedad Anónima de capital de 2.621.995.570 €
Sede social: 174 avenue de France – 75013 PARÍS
395 030 844 R.C.S. PARÍS

ASAMBLEA GENERAL MIXTA

DEL 6 D E MAYO DE 2011

EXTRACTO DEL ACTA

.....
Resoluciones que provienen de la competencia de la asamblea general extraordinaria
.....

RESOLUCIÓN VEINTISÉIS

Cambio de denominación social y modificación correlativa de los estatutos

La asamblea general, estatuyendo en las condiciones de quórum y de mayoría requeridas para las asambleas extraordinarias, con conocimiento del informe del consejo administrativo, decide modificar la denominación social de la Sociedad en Sanofi a partir de ese día y modificar en consecuencia el artículo 2 de los estatutos como sigue:

"Artículo 2 – Denominación

La sociedad tiene por denominación social: Sanofi"

Esta resolución es adoptada:

970.406.003 votos en pro
1.407.729 votos en contra o abstención

RESOLUCIÓN VENTISIETE:

Poderes para las formalidades

La asamblea general, estatuyendo en las condiciones de quórum y de mayoría requeridas para las asambleas extraordinarias, confiere todos los poderes al portador de un original, de una copia o extracto del acta de sus deliberaciones, para efectuar todas las presentaciones (incluidas cualquier presentación ante el secretario competente) y formalidades requeridas por la ley.


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

Esta resolución es adoptada:

970.704.471 votos en pro
1.109.261 votos en contra o abstención

..... Autenticación de la copia
(Firmado)
M. Felitti

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

- 1. **República Francesa**
Este acto público
- 2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
- 3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
- 4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

- 5. En: **París**
- 6. El: **20 de octubre de 2011**
- 7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
- 8. No: **72734 ***
- 9. Sello/Estampilla:
- 10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

* En el original el número de la apostilla está escrito a mano y parece repisado.

Traducción oficial No. 1101/2011 de un documento expedido en inglés y francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de inglés-español-inglés y francés-español-francés según Resolución 133 de 1992 y 5451 de 1982 respectivamente del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., noviembre 1 de 2011.


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
POR EL CONTENIDO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2311 NOV -2 P 12:36

Jefe de Delegaciones
BOGOTÁ D.C.

LD3185

Señor de la designación

COMANDO EN JEFE FUERZA
DOCUMENTO DE SERVICIO
LAS FUNCIONES INDICADAS

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 novembre 2010 (11.11.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/128259 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/167 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/050874

(22) Date de dépôt international :
6 mai 2010 (06.05.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
09/02210 7 mai 2009 (07.05.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DEMERS,
Brigitte [CA/FR]; C/o sanofi-aventis, Département
Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).
VRIGNAUD, Patricia [FR/FR]; C/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(74) Mandataire : WERNER, Alain; sanofi-aventis, 174
Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

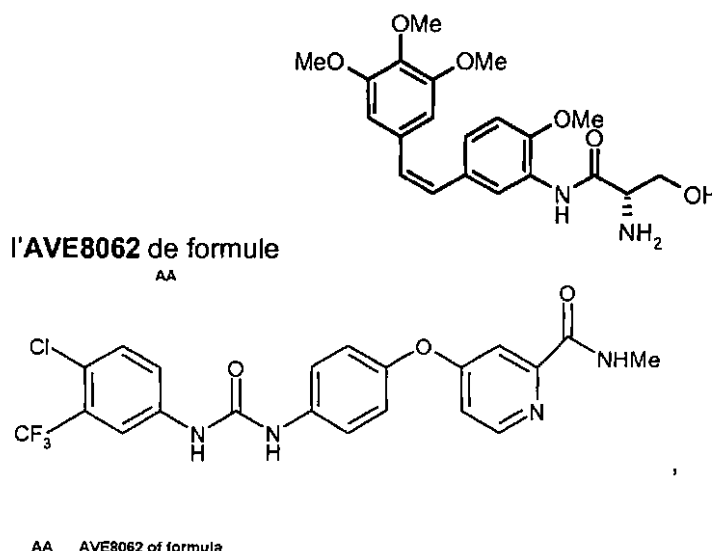
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reques (règle 48.2.h))

(54) Title : ANTITUMOR COMBINATION INCLUDING AVE8062 AND SORAFENIB

(54) Titre : COMBINAISON ANTITUMORALE COMPRENANT L'AVE8062 ET LE SORAFENIB



(57) Abstract : The invention relates to a pharmaceutical antitumor combination including AVE8062 of formula (I) and sorafenib of formula (II), wherein both of said antitumor agents can be in the form of a base or pharmaceutically acceptable acid salt.

(57) Abrégé : L'invention est relative à une combinaison pharmaceutique antitumorale comprenant l'AVE8062 de formule (I), et le sorafenib de formule (II), ces deux agents antitumoraux pouvant être sous forme de base ou sous d'un sel d'un acide pharmaceutiquement acceptable.

COMBINACIÓN ANTITUMORAL QUE COMPRENDE
AVE8062 Y SORAFENIB

La presente invención se refiere a una combinación antitumoral que asocia **AVE8062** y sorafenib eficaz en el tratamiento de cánceres, más particularmente de tumores sólidos.

5 **[Técnica anterior]**

La solicitud internacional **WO 2007/077309** describe la combinación entre el agente antivascular **AVE8062** (o VDA, del inglés Vascular Disrupting Agent) y el agente antiangiogénico VEGF Trap.

10 La solicitud internacional **WO 99910779** describe la combinación **AVE8062** / sal de platino.

La solicitud internacional **WO 2004/037258** describe la combinación **AVE8062** con diversos agentes antitumorales elegidos entre taxanos (taxol, taxotere), agentes alquilantes (ciclofosfamida, isosfamida,...), antimetabolitos (5-FU, citarabina,...), epidofiloptoxina, 15 antibióticos (doxorrubicina,...), vinca alcaloides.

La patente **EP 1407784** describe la combinación **AVE8062** / dexametasona.

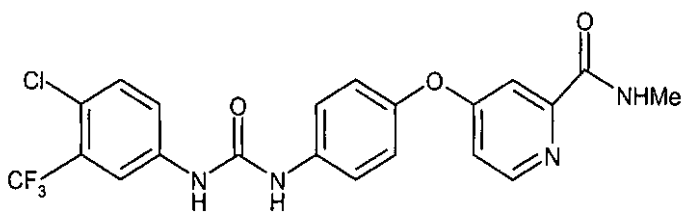
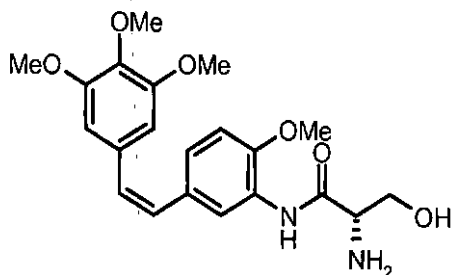
En el sitio de internet www.clinicaltrials.gov, se describe la fase de reclutamiento de pacientes 20 para el estudio de fase I de la combinación combretastatina CA4P / Avastina (« Safety study of increasing doses of combretastatin in combination with Bevacizumab (Avastin) in patients with advanced solid tumors »). Se precisa que los pacientes excluidos son los que ya han se han sometido a un tratamiento a base de un inhibidor de VEGF o VEGFR tal como sorafenib o sutent (« exclusión criteria : prior therapy with CA4P or bevacizumab, or other agents which target 25 vascular endothelial growth factor (VEGF) or VEGFR signaling such as Sorafenib and Sutent »).

En la ficha de Nexavar disponible en el sitio de internet EMEA (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/H-690-P1-fr.pdf>), se indica que el Nexavar® (tosilato de sorafenib) puede estar asociado a diferentes agentes anti-cancerígenos 30 como la gemcitabina, oxaliplatino, doxorrubicina, irinotecan o docetaxel.

25

[Descripción breve de la invención]

La invención se refiere a una combinación farmacéutica antitumoral que comprende **AVE8062** de fórmula :



y sorafenib de fórmula : , pudiendo estar estos dos agentes antitumorales en forma de base o en forma de una sal de un ácido farmacéuticamente aceptable. La combinación comprende una cantidad eficaz de **AVE8062** y una cantidad eficaz de sorafenib.

La combinación está destinada a administrarse a un paciente durante un ciclo que comprende una administración de **AVE8062** que marca el comienzo de dicho ciclo y varias administraciones de sorafenib, siendo la combinación escalonada en el tiempo y no concomitante, siendo administrado el **AVE8062** antes de toda primera administración de sorafenib. El **AVE8062** puede administrarse el mismo día que el sorafenib con un plazo de tiempo de 1 a 4 horas antes de toda primera administración de sorafenib. El **AVE8062** puede también administrarse la víspera de toda administración de sorafenib, más particularmente con un plazo de tiempo de al menos 24 horas. El ciclo se repite, siendo el intervalo entre dos administraciones de **AVE8062** de 1a 4 semanas.

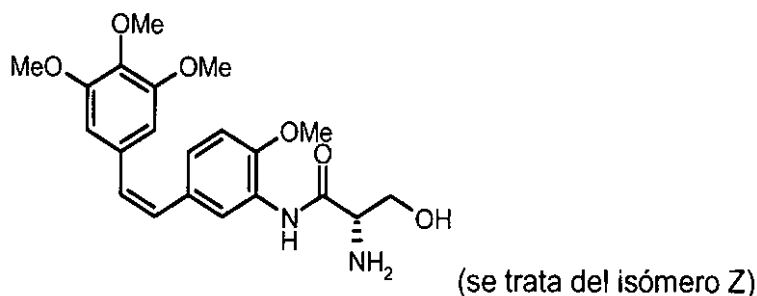
La invención también se refiere a la utilización de **AVE8062** y de sorafenib para la preparación de la combinación antitumoral anteriormente descrita.

[Descripción de la invención]

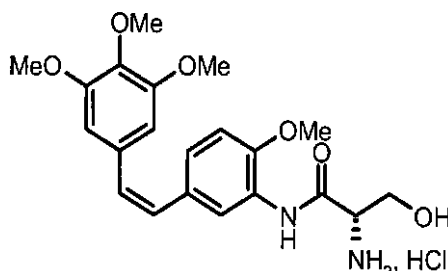
Definiciones

- ácido farmacéuticamente aceptable : ácido orgánico o inorgánico que presenta una toxicidad baja (véase « Pharmaceutical salts » *J.Pharm.Sci.* **1977**, 66, 1-19) ;
- cantidad eficaz : cantidad de un compuesto farmacéutico que produce un efecto sobre el tumor tratado.

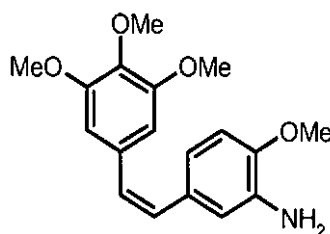
En el caso del **AVE8062**, éste pertenece a la familia de las combretastatinas y tiene por fórmula :



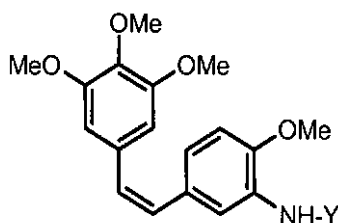
Se trata de un agente antivascolar (o VDA, Vascular Disrupting Agent). Tiene el nombre químico : (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil]-L-serinamida. Este compuesto que se describe en **EP 731085 B1** puede prepararse según el procedimiento descrito en la solicitud internacional **WO 03/084919**. El **AVE8062** puede administrarse en forma de base (véase la fórmula anterior) o en forma de una sal de un ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo en forma de hidrocloreuro, representado a continuación :



- 10 Una vez administrado, **AVE8062** libera *in vivo* el metabolito activo (Z)-1-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)eteno, que tiene por fórmula :

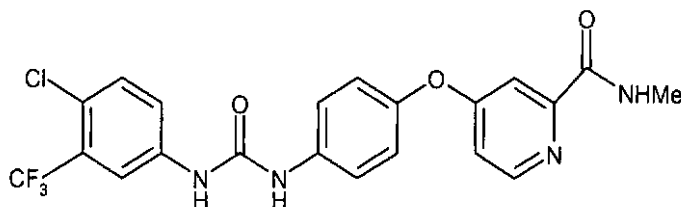


También se puede por tanto sustituir **AVE8062** por otra combretastatina de fórmula :



- 15 en forma de base o en forma de una sal de un ácido farmacéuticamente aceptable, en la que Y representa un aminoácido, que libera *in vivo* este metabolito.

En el caso del **sorafenib**, éste está comercializado por la compañía Bayer HealthCare con la marca Nexavar®. El sorafenib es un inhibidor multiquinasa dirigido a los receptores VEGF y BRAF que tiene de fórmula química :



y tiene el nombre químico : 4-[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoilamino]fenoxi]-N-metil-piridina-2-carboxamida. Se trata de un agente antiangiogénico. Este compuesto se describe en la solicitud internacional **WO 00/42012** y **WO 00/41698**. El sorafenib puede administrarse en forma de base (véase la fórmula anterior) o en forma de una sal de un ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo en forma de tosilato.

En el caso de la combinación, ésta consiste en asociar en forma de dos preparaciones farmacéuticas distintas **AVE8062** y sorafenib.

La combinación se administra de forma repetida durante varios ciclos según un protocolo que depende de la naturaleza y del estado del cáncer a tratar así como del paciente a curar (edad, peso, anterior(es) tratamiento(s), ...). Cada ciclo comienza con la administración de **AVE8062** y comprende además de ésta, varias administraciones de sorafenib (un ciclo se caracteriza por lo tanto por una administración de **AVE8062** que marca el comienzo de dicho ciclo y varias administraciones de sorafenib). El **AVE8062** se administra a un paciente según un esquema intermitente con un intervalo entre dos administraciones (duración de un ciclo) que puede ir de 1 a 4 semanas, por ejemplo de 3 semanas (observación : en el marco de los ensayos en ratones, el intervalo de administración del **AVE8062** ha sido de 4 ó 5 días). Por lo que se refiere al sorafenib, éste puede administrarse a un paciente según un esquema diario durante una cierta duración del ciclo. El sorafenib puede administrarse eventualmente hasta el final de un ciclo.

El modo de administración puede ser la vía parenteral y/o la vía oral y depende de la forma galénica utilizada para el agente antitumoral. Por vía parenteral, el agente antitumoral puede administrarse por vía intravenosa en bolo o prepararse en una bolsa de perfusión intravenosa, con vectores aceptables farmacéuticamente por diferentes procedimientos conocidos por el experto en la técnica. Según un modo particular, el **AVE8062** se administra por vía parenteral, tal como por administración intravenosa, en bolus o por perfusión, y el sorafenib se administra por vía oral.

Una forma galénica del **AVE8062** adaptada a la vía parenteral es aquella en la que el **AVE8062** está en disolución en agua. Una forma galénica del sorafenib adaptada a la vía oral es por

ejemplo la comercializada con la marca Nexavar® en forma de comprimidos que contienen 274 mg de sorafenib en forma de tosilato de sorafenib (equivalente a 200 mg de principio activo).

5 Las dosis de **AVE8062** y de sorafenib administradas cada vez a un paciente dependen de diferentes parámetros tales como la naturaleza y el estado del cáncer a tratar así como del paciente a cuidar (edad, peso, anterior(es) tratamiento(s),...). El **AVE8062** puede administrarse a una dosis tolerada comprendida entre 5 y 100, 5 y 60, 10 y 50, 20 y 42, 20 y 40 mg/m² (peso/superficie corporal, dosis definida para cada administración). En lo que se refiere al sorafenib, éste puede administrarse a una dosis tolerada comprendida entre 200 y 600 mg, 300 y 10 500 mg (dosis definida para cada administración). El sorafenib puede tomarse dos veces por día a una dosis de principio activo de 200 mg, lo que corresponde a una dosis diaria de 400 mg. Además, según el prospecto del producto, se recomienda tomar este producto al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

15 La combinación es eficaz en el tratamiento de los cánceres, más particularmente de los tumores sólidos en general, más particularmente de un sarcoma, de cánceres de pulmón, de ovario, de riñón o de hígado.

Se ha constatado que se obtiene una mayor eficacia en el tratamiento del tumor cuando, durante 20 un ciclo, la administración de dos agentes antitumorales se escalona en el tiempo y no es concomitante, administrándose el **AVE8062** antes de toda primera administración de sorafenib.

Según un modo particular, el **AVE8062** se administra el mismo día y con un plazo de tiempo de 1 a 4 horas antes de toda primera administración de sorafenib. Ejemplo de ciclo : día J1 : perfusión 25 de AVE8062 y 1 a 4 horas después de la perfusión, ingesta oral de sorafenib (por ej. en forma de dos tomas de sorafenib) ; día J2 a J14 : ingesta oral de sorafenib (por ej. en forma de dos tomas de sorafenib) después se retoma el ciclo en el D1+3 semanas.

Según otro modo particular, el **AVE8062** se administra la víspera de toda primera administración 30 de sorafenib. Más particularmente, el plazo de tiempo entre la administración de AVE8062 y toda primer^aa administración de sorafenib es de al menos 24 horas. Ejemplo de ciclo : día J1 : perfusión de AVE8062 ; día D2 después de un plazo de tiempo de al menos 24 horas : ingesta oral de sorafenib (por ej. en forma de dos ingestas de sorafenib) ; día D3 a D14 : ingesta oral de sorafenib (por ej. en forma de dos tomas de sorafenib) después se retoma el ciclo en el D1+3 35 semanas.

La eficacia de una combinación puede demostrarse por la determinación de su sinergia terapéutica. Una combinación manifiesta una sinergia terapéutica si es terapéuticamente superior al mejor agente utilizado solo a su dosis óptima (T.H. Corbett et al., Cancer Treatment Reports, **1982**, **66**, 1187). La eficacia de una combinación puede demostrarse igualmente por comparación de la dosis máxima tolerada de la combinación con la dosis máxima tolerada de cada uno de los constituyentes separados en el estudio en cuestión. Esta eficacia puede cuantificarse, por ejemplo por el $\log_{10}$ de las células muertas, que se determina según la siguiente fórmula :

$$\text{Log}_{10} \text{ de las células muertas} = T-C \text{ (días)} / 3,32 \times T_d$$

en la que T-C representa el plazo de crecimiento tumoral, lo que es el tiempo medio en días para que los tumores del grupo tratado (T) alcancen un valor predeterminado (1 g por ejemplo) y para que los tumores del grupo de control (C) alcancen el mismo valor y T_d representa el tiempo en días necesario para que el volumen de los tumores del grupo de control sea el doble durante la fase exponencial del crecimiento tumoral (T.H. Corbett et al. Cancer, **1977**, **40**, 2660-2680 ; F.M. Schabel et al., Cancer Drug Development, Part B, Methods in Cancer Research **1979**, **17**, 3-51, Nueva York, Academic Press Inc.). Un producto se considera activo si el $\log_{10}$ de las células muertas es superior o igual a 0,7. Un producto se considera muy activo si $\log_{10}$ es superior a 2,8. Cuando la duración del tratamiento es al menos igual a 10 días, y/o es diferente entre los dos agentes evaluados en la combinación, se puede calcular el log células muertas neto :

$$\log_{10} \text{ células muertas neto} = (T-C \text{ en días}) - (\text{duración del tratamiento en días}) / 3,32 \times T_d.$$

La actividad en este caso se declara para un log células muertas neto positivo (>0). Una actividad citostática corresponde a un log células muertas neto de 0, es decir, que la duración del tratamiento es igual a la duración del efecto antitumoral.

La combinación, utilizada a su propia dosis máxima tolerada, en la que cada uno de los constituyentes estará presente a una dosis que no excede generalmente su dosis máxima tolerada, manifestará una sinergia terapéutica cuando el $\log_{10}$ de las células muertas es superior a al menos 1 $\log_{10}$ cuando se compara con el valor del $\log_{10}$ de las células muertas del mejor constituyentes cuando se administra solo.

[Ejemplos]

Efecto antitumoral y ensayos

La eficacia de las combinaciones sobre los tumores sólidos puede determinarse experimentalmente de la manera siguiente: los animales sometidos al experimento son ratones hembra SCID que se inyectan por vía subcutánea con 30 a 60 mg de un fragmento de tumor humano de pulmón no de células pequeñas, NCI-H460 (ATCC#HTB-177) el día 0. En el caso de un tratamiento de un tumor precoz, los animales implantados se distribuyen aleatoriamente en diferentes grupos destinados a recibir, o no (controles), el o los tratamientos. Cuando se trata de un tratamiento de tumores avanzados, los animales portadores que han alcanzado un tamaño tumoral previamente definido y superior a 150 mg, se distribuyen en los diferentes grupos, de tratamientos y controles, de manera que el intervalo de tamaño tumoral sea comparable de un grupo a otro. Los animales que no portan tumores pueden someterse igualmente a los mismos tratamientos que los animales que portan los tumores con el fin de ser capaces de dissociar el efecto tóxico del efecto específico sobre el tumor. Generalmente, la quimioterapia comienza de 3 a 22 días después del injerto, según el tipo de tumor y el tamaño tumoral deseado. Los animales se observan y se pesan todos los días. Una dosis que induce una pérdida de peso del 20% o más a la concentración más baja (media del grupo) o una mortalidad del 10% o más se considera como tóxica. La evaluación de la actividad tumoral se realiza a la dosis más fuerte no tóxica o a la dosis más fuerte ensayada, en el marco de un agente no citotóxico.

Los tumores se miden 2 o 3 veces por semana hasta que el tumor alcanza aproximadamente 2 g o hasta que el animal muere si esto ocurre antes de que el tumor alcance 2 g. Se hace la autopsia a los animales cuando se sacrifican.

La actividad antitumoral se determina según diferentes parámetros registrados tales como la dosis (mg/kg), el modo de administración, el tiempo de administración, la toxicidad y el $\log_{10}$ de las células muertas que es función del retraso del crecimiento tumoral así como del tiempo de duplicación del tumor.

En el marco de los estudios que siguen, el **AVE8062** en forma de hidrocloreuro se formula en agua con 0,9% NaCl. El sorafenib se formula con 12,5% de etanol, 12,5% de polisorbato 80 y 75% de glucosa al 5% en agua.

estudio 1 : Sorafenib administrado simultáneamente con AVE8062 (Tabla I)

El AVE8062 se ha administrado por vía intravenosa los días 9 y 13 después de la implantación del tumor. El sorafenib se ha administrado por vía oral del día 9 al día 24. Cuando los dos

agentes se han administrado en combinación, se han utilizado los mismos esquemas que para los agentes solos, habiéndose realizado la combinación de los dos agentes simultáneamente los días 9 y 13.

5 El tiempo de doblado del tumor ha sido de dos días.

El peso tumoral medio al comienzo de los tratamientos ha sido de 219 a 234 mg, habiendo alcanzado el control un peso tumoral de 1000 mg, 12,8 días después del injerto tumoral.

10 La dosis más elevada evaluada (HED) de **AVE8062** es 58 mg/kg por inyección, es decir una dosis total de 116 mg/kg. A esta dosis, el **AVE8062** es activo, con 0,9 log₁₀ de células muertas (log cell kill), 1/6 de regresión parcial (PR = regresión del 50% del tamaño tumoral inicial).

15 El sorafenib en su dosis más alta ensayada (HDT) de 62 mg/kg por administración, es decir una dosis total de 992 mg/kg, es igualmente activo con 2,3 log de células muertas. Sin embargo, el sorafenib no ha tenido una actividad citostática a esta dosis (-0,1 log células muertas neto), habiendo desaparecido el tumor con tratamiento.

20 Se ha determinado la dosis no tóxica más alta (HNTD) de la combinación a la dosis de 36 mg/kg por administración de **AVE8062** combinada con la de 62 mg/kg por administración de sorafenib, habiéndose encontrado tóxicas las dosis superiores de la combinación. A esta HNTD, la combinación es activa con 2,4 log células muertas, y 0,0 log células muertas neto. Sin embargo, no se ha obtenido a esta dosis ninguna regresión parcial. Las dosis inferiores de la combinación son igualmente activas (2,2 a 2,5 log células muertas), sin inducir tampoco ninguna regresión tumoral.

25 En conclusión, la administración concomitante de **AVE8062** y de sorafenib es activa, manteniendo al mínimo el beneficio terapéutico de cada uno de los dos agentes solos. Además, se ha podido constatar que esta actividad se mantiene a varios niveles de dosis solamente para la combinación.

30

estudio 2 : Sorafenib administrado 1 h después del AVE8062 en la combinación (Tabla II)

35 El AVE8062 se ha administrado por vía intravenosa los días 10 y 14 después de la implantación del tumor. El sorafenib se ha administrado por vía oral del día 10 al día 14. Los dos agentes se han administrado en combinación, según los mismos esquemas que los utilizados para los agentes solos, pero habiéndose escalonado la administración de sorafenib una hora después de la administración de AVE8062.

El tiempo de doblado del tumor ha sido de 1,6 días.

El peso tumoral medio al comienzo de los tratamientos ha sido de 431 a 458 mg, habiendo alcanzado el control un peso tumoral de 1500 mg, 13,2 días después del injerto tumoral.

- 5 Las 2 dosis más elevadas de AVE8062 han sido tóxicas y la dosis más elevada no tóxica (HNTD) es 22,3 mg/kg por inyección, es decir una dosis total de 44,6 mg/kg. A esta dosis, el AVE8062 es activo con 1,1 log₁₀ de células muertas (log cell kill), sin inducir regresión tumoral.

- 10 El sorafenib en su dosis más alta ensayada (HDT) de 100 mg/kg por administración, es decir una dosis total de 447,4 mg/kg, es igualmente activo con 1,1 log de células muertas.

- 15 Se ha determinado la HNTD de la combinación a la dosis de 58 mg/kg por administración de AVE8062 combinada con la de 38,4 mg/kg por administración de sorafenib, habiéndose encontrado tóxicas las dosis superiores de la combinación. A esta HNTD, la combinación es activa con 2,1 log células muertas, es decir 1 log células muertas más que los agentes solos, 1,1 log células muertas para cada uno). Además, se ha obtenido a esta dosis 50% (3/6) de regresiones parciales (PR = regresión de 50 % del tamaño tumoral inicial). Son igualmente activas 5 dosis inferiores de la combinación, con un log células muertas de 1,9 a 1,5, y que induce PR a 4 escalones de dosis.

- 20 En conclusión, la combinación de AVE8062 con sorafenib administrado 1 h más tarde, induce más regresiones tumorales que cada uno de los agentes solos, habiéndose observado una sinergia terapéutica a la HNTD.

25 **estudio 3 : Sorafenib administrado 24 h después del AVE8062 en la combinación (Tabla II)**

- 30 Se ha administrado AVE8062 por vía intravenosa los días 9 y 14 siguientes a la implantación del tumor pulmonar NCI-H460 sobre ratones hembra SCID. El sorafenib se ha administrado por vía oral del día 9 al día 20. Cuando los 2 agentes se han administrado en combinación, se han utilizado los mismos esquemas que para los agentes solos, pero las administraciones de sorafenib han comenzado 24 horas después de la de AVE8062.

El tiempo de doblado del tumor ha sido de 1,5 días.

El peso tumoral medio al comienzo de los tratamientos ha sido de 217 a 235 mg, habiendo alcanzado el control un peso tumoral de 1000 mg, 13,6 días después del injerto tumoral.

La dosis más elevada evaluada (HED) de AVE8062 es 36 mg/kg por inyección, es decir una dosis total de 72 mg/kg. A esta dosis, el AVE8062 es activo con 1,7 log₁₀ de células muertas (log cell kill), sin inducir regresión tumoral.

- 5 El sorafenib en su dosis más alta ensayada (HDT) de 100 mg/kg por administración, es decir una dosis total de 1213,3 mg/kg, es igualmente activo con 2,4 log de células muertas. Sin embargo, el sorafenib no ha tenido una actividad citostática a esta dosis (-0,4 log células muertas neto), habiendo desaparecido el tumor con tratamiento.
- 10 Se ha determinado la HNTD de la combinación a la dosis de 36 mg/kg por administración de AVE8062 combinada con la de 100 mg/kg por administración de sorafenib, habiéndose encontrado tóxicas las dosis superiores de la combinación. A esta HNTD, la combinación es activa con 3,1 log células muertas, y 0,3 log células muertas neto. Además, se han obtenido a esta dosis 50% (3/6) de regresiones parciales (PR = regresión de 50% del tamaño tumoral inicial)
- 15 y 16% (1/6) de regresión completa (CR = regresión bajo el límite de palpación de 63 mg). Las dosis inferiores de la combinación son igualmente activas (2,6 a 3 log células muertas), e inducen PR a 5 escalones de dosis y CR a 2 escalones de dosis.

- En conclusión, esta combinación utilizando una secuencia durante la cual la administración de sorafenib después de AVE8062, induce regresiones tumorales, completas y/o parciales, lo que no se observa para los agentes solos. Estas regresiones en combinación, se observan a varios niveles de dosis. El log₁₀ de células muertas en combinación es sistemáticamente superior al observado en monoterapia.
- 20

- 25 En conclusión, de estos 3 estudios, escalonar la administración de sorafenib, al menos 1 hora después de la administración de AVE8062 confiere un beneficio terapéutico con relación a la administración de dos agentes antitumorales cuando se administran solos. La ampliación de este escalonamiento de la menos 24 horas acentúa esta ventaja terapéutica.

Tabla I. Evaluación de **AVE8062** en combinación con sorafenib (simultáneamente) sobre ratones hembra SCID portadores del tumor humano NCI-H460.

Tiempo para que el tumor sea el doble = 2 días. Peso tumoral medio al comienzo de los tratamientos = 219 - 234 mg. Tiempo medio para alcanzar 1000 mg en el control = 12,8 días. Duración del tratamiento : sorafenib = 16 días, AVE8062 = 5 días.

Formulación : AVE8062 en agua con NaCl 0,9%; sorafenib = 12,5% Etanol, 12,5% PS80, 75% glucosa al 5% en agua.

Abreviaturas: HED = dosis más elevada evaluada, HNTD = dosis no tóxica más elevada, HDT = dosis más elevada ensayada, PR = regresiones parciales, CR = regresiones completas.

Agente (esquema)	Dosificación en mg/kg por inyección	Dosis total en mg/kg	log células muertas	log células muertas neto	PR	CR	Comentarios
AVE8062 (9, 13)	58,0	116,0	0,9	0,1	1/6	0/6	HED – activo
	36,0	72,0	0,8	0,0	1/6	0/6	Activo
	22,3	44,6	0,6	-0,1	0/6	0/6	Inactivo
Sorafenib (9-24)	62,0	992,0	2,3	- 0,1	0/6	0/6	HDT – sin actividad citostática
	38,4	614,4	1,5	- 0,9	0/6	0/6	Sin actividad citostática
AVE8062 / sorafenib (9, 13) (9-24)	36,0 / 62,0	72,0 / 992,0	2,4	0,0	0/6	0/6	HNTD – activo
	22,3 / 62,0	44,6 / 992,0	2,4	0,0	0/6	0/6	Activo
	36,0 / 38,4	72,0 / 614,4	2,4	0,0	0/6	0/6	Activo
	13,8 / 62,0	27,6 / 992,0	2,4	0,0	0/6	0/6	Activo
	8,6 / 62,0	17,2 / 992,0	2,4	0,0	0/6	0/6	Activo
	22,3 / 38,4	44,6 / 614,4	2,5	0,0	0/6	0/6	Activo
	13,8 / 38,4	27,6 / 614,4	2,5	0,0	0/6	0/6	Activo
	8,6 / 38,4	8,6 / 614,4	2,2	- 0,3	0/6	0/6	Sin actividad citostática

11

34

Tabla II. Evaluación de AVE8062 en combinación con sorafenib (1 h después de AVE8062) sobre ratones hembra SCID portadores del tumor humano NCI-H460.

Agente, Vía Dosis en mg/kg/adm en mg/kg)		Esquema en días	Mortalidad (día de la muerte)	%BAC (día del punto más bajo)	T-C en días	log células muertas	Regresión		Comentarios
							parcial	completa	
AVE8062, i.v. sorafenib, p.o.									
58,0 (58,0)		10	3/5 (2d12,13)	-6,9 (11)	-	-	-	-	Tóxico
36,0 (36,0)			1/5 (12)	-3,9 (11)	-	-	-	-	Tóxico
22,3 (44,6)		10,14	0/5	-3,2 (21)	5,8	1,1	0/5	0/5	HNID-activo
	100,0 (447,4)	10-14	0/6	-4,8 (17)	6,1	1,1	0/6	0/6	HDT-Activo
	62,0 (277,6)		0/6	-7,1 (16)	4,4	0,8	0/6	0/6	Actividad modesta
	38,4 (171,9)		0/6	-4,2 (15)	4,5	0,8	0/6	0/6	Activo
58,0 (116,0)	100,0 (447,4)	10,14 / 10-14	1/6 (15)	-13,6 (16)	-	-	-	-	Tóxico
	62,0 (277,6)		1/6 (15)	-15,9 (15)	-	-	-	-	Tóxico
	38,4 (171,9)		0/6	-10,3 (15)	10,9	2,1	3/6	0/6	HNID-activo
36,0 (72,0)	100,0 (447,4)		1/6 (16)	-12,9 (15)	-	-	-	-	Tóxico
	62,0 (277,6)		0/6	-9,5 (15)	10,2	1,9	1/6	0/6	Activo
	38,4 (171,9)		0/6	-8,7 (15)	9,5	1,8	2/6	0/6	Activo
22,3 (44,6)	100,0 (447,4)		0/6	-7,7 (15)	9,4	1,8	1/6	0/6	Activo

Tiempo para que el tumor sea el doble = 1,6 días. Peso tumoral medio al comienzo de los tratamientos = 431 - 458 mg. Tiempo medio para alcanzar 1500 mg en el control = 13,2 días.
Formulación : AVE8062 con NaCl 0,9%; sorafenib = 12,5% Etanol, 12,5% PS80, 75% glucosa al 5% en agua.

12

3

Abreviaturas: HNTD = dosis no tóxica más elevada, HDT = dosis más elevada ensayada, BWC = variación del peso corporal.

Tabla III. Evaluación de AVE8062 en combinación con sorafenib (24 h después de AVE8062) sobre ratones hembra SCID portadores del tumor humano NCI-H460.

Agente	Dosificación en mg/kg por inyección	Dosis total en mg/kg	log células muertas bruto	log células muertas neto	PR	CR	Comentarios
AVE8062	36,0	72,0	1,7	0,3	0/6	0/5	HNTD activo
(9, 14)	22,3	44,6	1,7	0,3	0/6	0/6	Activo
Sorafenib	100,0	1213,3	2,4	- 0,4	0/6	0/6	HDT – sin citostasis
(9-20)	62,0	752,2	2,3	- 0,5	0/6	0/6	Sin citostasis
AVE8062 / sorafenib (9, 14) (9-20)	58,0 / 100,0	116,0 / 1101,3	3,3	0,5	5/6	3/6	HED – muy activo
	36,0 / 100,0	72,0 / 1101,3	3,1	0,3	3/6	1/6	HNTD – muy activo
	36,0 / 62,0	72,0 / 682,8	3,0	0,2	4/6	2/6	Muy activo
	22,3 / 100,0	44,6 / 1101,3	2,7	-0,1	2/6	0/6	Sin citostasis
	13,8 / 100,0	27,6 / 1101,3	2,6	-0,2	0/6	0/6	Sin citostasis
	22,3 / 62,0	44,6 / 682,8	3,0	0,2	5/6	2/6	Muy activo
	8,6 / 100,0	17,2 / 1101,3	2,8	0,0	0/6	0/6	Activo
	13,8 / 62,0	27,6 / 682,8	2,9	0,1	1/6	0/6	Muy activo
	8,6 / 62,0	8,6 / 682,8	2,8	0,0	2/6	1/6	Activo

Tiempo para que el tumor sea el doble = 1,5 días. Peso tumoral medio al comienzo de los tratamientos = 217 - 235 mg. Tiempo medio para alcanzar 1000 mg en el control = 13,6 días. Duración del tratamiento : Combinación y sorafenib solo = 12 días, AVE8062 solo = 5 días.

Formulación : AVE8062 con NaCl 0,9%; sorafenib = 12,5% Etanol, 12,5% PS80, 75% glucosa al 5% en agua.

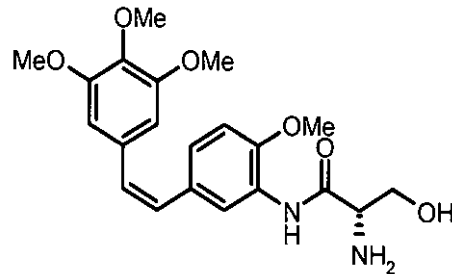
Abreviaturas: HNTD = dosis más elevado no tóxica, HDT = dosis más elevada ensayada, PR = regresiones parciales, CR = regresiones completas.

13

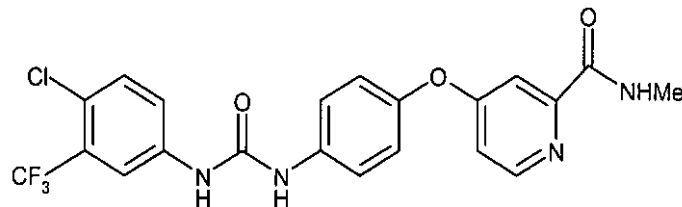
36

REIVINDICACIONES

1. Combinación farmacéutica antitumoral que comprende **AVE8062** de fórmula



y sorafenib de fórmula



, pudiendo estar estos dos

agentes antitumorales en forma e base o en forma de una sal de un ácido farmacéuticamente aceptable.

2. Combinación según la reivindicación 1 que comprende una cantidad eficaz de **AVE8062** y una cantidad eficaz de sorafenib.

3. Combinación según la reivindicación 1 ó 2 en la que el **AVE8062** está en forma de hidrocloreuro y/o el sorafenib en forma de tosilato

4. Combinación según la reivindicación 1 a 3 destinada a administrarse a un paciente durante un ciclo que comprende una administración de **AVE8062** que marca el comienzo de dicho ciclo y varias administraciones de sorafenib, caracterizada por que la combinación es escalonada en el tiempo y no concomitante, siendo administrado el **AVE8062** antes de toda primera administración de sorafenib.

5. Combinación según la reivindicación 4 en la que el **AVE8062** se administra el mismo día que el mismo día que el sorafenib con un plazo de tiempo de 1 a 4 horas antes de toda primera administración de sorafenib.

6. Combinación según la reivindicación 4 en la que el **AVE8062** se administra la víspera de toda primera administración de sorafenib.

7. Combinación según la reivindicación 6 en la que el plazo de tiempo entre la administración de **AVE8062** y toda primer^a administración de sorafenib es de al menos 24 horas.
- 5 8. Combinación según una de las reivindicaciones 4 a 7 en la que el ciclo se repite, el intervalo entre dos administraciones de **AVE8062** va de 1 a 4 semanas.
9. Combinación según una de las reivindicaciones 1 a 8 en la que se administra **AVE8062** por vía parenteral y/o el sorafenib por vías oral.
- 10 10. Combinación según una de las reivindicaciones 1 a 9 destinada al tratamiento de un tumor sólido, más particularmente de un sarcoma, de cánceres de pulmón, de ovarios, de riñón o de hígado.
- 15 11. Utilización de **AVE8062** y de sorafenib para la preparación de una combinación antitumoral tal como se describe en una e las reivindicaciones 1 a 10.

Resumen:

La invención se refiere a una combinación farmacéutica antitumoral que comprende AVE8062 de fórmula (I) y sorafenib de fórmula (II), pudiendo estar estos dos agentes antitumorales en forma e base o en forma de una sal de un ácido farmacéuticamente aceptable.

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050874

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/167 A61K31/4412 A61P35/00
ADD.

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)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/077309 A1 (AVENTIS PHARMA SA [FR]; BISSERY MARIE-CHRISTINE [FR]; VRIGNAUD PATRICI) 12 July 2007 (2007-07-12) cited in the application claims	1-11
Y	WO 2008/031835 A2 (NOVARTIS AG [CH]; HIESTAND PETER C [CH]; SCHNELL CHRISTIAN [FR]) 20 March 2008 (2008-03-20) claim 4	1-11
Y	EP 1 068 870 A1 (AJINOMOTO KK [JP]) 17 January 2001 (2001-01-17) cited in the application claims	1-11
	----- -/-	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 2010

Date of mailing of the international search report

29/09/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Leherte, Chantal

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050874

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/037258 A1 (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 6 May 2004 (2004-05-06) cited in the application claims	1-11
Y	WO 00/42012 A1 (BAYER AG [US]; RIEDL BERND [DE]; DUMAS JACQUES [US]; KHIRE UDAY [US];) 20 July 2000 (2000-07-20) cited in the application page 44, line 25 - page 45, line 18	1-11
Y	EP 1 407 784 A1 (AJINOMOTO KK [JP]) 14 April 2004 (2004-04-14) cited in the application example 1	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050874

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007077309 A1	12-07-2007	AU 2006334306 A1 CA 2631108 A1 CN 101346137 A EP 1965784 A1 FR 2895258 A1 JP 2009520774 T KR 20080099234 A US 2009023656 A1	12-07-2007 12-07-2007 14-01-2009 10-09-2008 29-06-2007 28-05-2009 12-11-2008 22-01-2009
WO 2008031835 A2	20-03-2008	NONE	
EP 1068870 A1	17-01-2001	AT 328599 T AU 747599 B2 AU 2960799 A BR 9909393 A CA 2326761 A1 CN 1303294 A DE 69931766 T2 DK 1068870 T3 ES 2267255 T3 HU 0102521 A2 IL 138723 A WO 9951246 A1 JP 4470321 B2 JP 2009275052 A JP 2010053156 A NO 20004911 A NZ 507221 A PT 1068870 E RU 2215525 C2 US 2009093540 A1 US 6462087 B1	15-06-2006 16-05-2002 25-10-1999 26-12-2000 14-10-1999 11-07-2001 31-05-2007 02-10-2006 01-03-2007 28-10-2001 20-11-2005 14-10-1999 02-06-2010 26-11-2009 11-03-2010 04-12-2000 29-04-2003 31-10-2006 10-11-2003 09-04-2009 08-10-2002
WO 2004037258 A1	06-05-2004	AR 032989 A1 AT 433750 T AU 2002304574 A1 BR 0208017 A CA 2470484 A1 CA 2673449 A1 CN 1547471 A CN 1935134 A CZ 20032476 A3 DK 1439839 T3 EC SP034766 A WO 02074229 A2 EP 1439839 A1	03-12-2003 15-07-2009 13-05-2004 07-12-2004 06-05-2004 06-05-2004 17-11-2004 28-03-2007 14-07-2004 05-10-2009 28-10-2003 26-09-2002 28-07-2004
WO 2004037258 A1		ES 2327617 T3 HK 1067039 A1 HR 20030734 A2 IL 157891 A JP 2005522527 T MA 27000 A1 MX PA03007552 A NO 20034022 A NZ 527526 A PT 1439839 E SK 11552003 A3	02-11-2009 31-08-2007 30-06-2005 16-06-2010 28-07-2005 20-12-2004 15-10-2004 11-09-2003 30-11-2006 03-09-2009 02-03-2004

42

43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2010/050874

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
			UA	75127 C2	15-09-2004
			UY	27208 A1	30-08-2002
			YU	71303 A	17-08-2006
			ZA	200306789 A	06-12-2004
WO 0042012	A1	20-07-2000	US	2003181442 A1	25-09-2003
EP 1407784	A1	14-04-2004	CN	1543356 A	03-11-2004
			CN	101816794 A	01-09-2010
			WO	03000290 A1	03-01-2003
			US	2004192621 A1	30-09-2004
			US	2010216755 A1	26-08-2010

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050874

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. A61K31/167 A61K31/4412 A61P35/00
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 2007/077309 A1 (AVENTIS PHARMA SA [FR]; BISSERY MARIE-CHRISTINE [FR]; VRIGNAUD PATRICI) 12 juillet 2007 (2007-07-12) cité dans la demande revendications	1-11
Y	WO 2008/031835 A2 (NOVARTIS AG [CH]; HIESTAND PETER C [CH]; SCHNELL CHRISTIAN [FR]) 20 mars 2008 (2008-03-20) revendication 4	1-11
Y	EP 1 068 870 A1 (AJINOMOTO KK [JP]) 17 janvier 2001 (2001-01-17) cité dans la demande revendications	1-11
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non
considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international
ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de
priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une
autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à
une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais
postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la
date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la
technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe
ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut
être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité
inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée
ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive
lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres
documents de même nature, cette combinaison étant évidente
pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 septembre 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/09/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, Chantal

45

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050874

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 2004/037258 A1 (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 6 mai 2004 (2004-05-06) cité dans la demande revendications	1-11
Y	WO 00/42012 A1 (BAYER AG [US]; RIEDL BERND [DE]; DUMAS JACQUES [US]; KHIRE UDAY [US];) 20 juillet 2000 (2000-07-20) cité dans la demande page 44, ligne 25 - page 45, ligne 18	1-11
Y	EP 1 407 784 A1 (AJINOMOTO KK [JP]) 14 avril 2004 (2004-04-14) cité dans la demande exemple 1	1-11

46

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale n°

PCT/FR2010/050874

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007077309	A1	12-07-2007	AU 2006334306 A1	12-07-2007
			CA 2631108 A1	12-07-2007
			CN 101346137 A	14-01-2009
			EP 1965784 A1	10-09-2008
			FR 2895258 A1	29-06-2007
			JP 2009520774 T	28-05-2009
			KR 20080099234 A	12-11-2008
			US 2009023656 A1	22-01-2009
WO 2008031835	A2	20-03-2008	AUCUN	
EP 1068870	A1	17-01-2001	AT 328599 T	15-06-2006
			AU 747599 B2	16-05-2002
			AU 2960799 A	25-10-1999
			BR 9909393 A	26-12-2000
			CA 2326761 A1	14-10-1999
			CN 1303294 A	11-07-2001
			DE 69931766 T2	31-05-2007
			DK 1068870 T3	02-10-2006
			ES 2267255 T3	01-03-2007
			HU 0102521 A2	28-10-2001
			IL 138723 A	20-11-2005
			WO 9951246 A1	14-10-1999
			JP 4470321 B2	02-06-2010
			JP 2009275052 A	26-11-2009
			JP 2010053156 A	11-03-2010
			NO 20004911 A	04-12-2000
			NZ 507221 A	29-04-2003
			PT 1068870 E	31-10-2006
			RU 2215525 C2	10-11-2003
			US 2009093540 A1	09-04-2009
			US 6462087 B1	08-10-2002
WO 2004037258	A1	06-05-2004	AR 032989 A1	03-12-2003
			AT 433750 T	15-07-2009
			AU 2002304574 A1	13-05-2004
			BR 0208017 A	07-12-2004
			CA 2470484 A1	06-05-2004
			CA 2673449 A1	06-05-2004
			CN 1547471 A	17-11-2004
			CN 1935134 A	28-03-2007
			CZ 20032476 A3	14-07-2004
			DK 1439839 T3	05-10-2009
			EC SP034766 A	28-10-2003
			WO 02074229 A2	26-09-2002
			EP 1439839 A1	28-07-2004
WO 2004037258	A1		ES 2327617 T3	02-11-2009
			HK 1067039 A1	31-08-2007
			HR 20030734 A2	30-06-2005
			IL 157891 A	16-06-2010
			JP 2005522527 T	28-07-2005
			MA 27000 A1	20-12-2004
			MX PA03007552 A	15-10-2004
			NO 20034022 A	11-09-2003
			NZ 527526 A	30-11-2006
			PT 1439839 E	03-09-2009
			SK 11552003 A3	02-03-2004

47

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050874

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		UA 75127 C2	15-09-2004
		UY 27208 A1	30-08-2002
		YU 71303 A	17-08-2006
		ZA 200306789 A	06-12-2004
WO 0042012 A1	20-07-2000	US 2003181442 A1	25-09-2003
EP 1407784 A1	14-04-2004	CN 1543356 A	03-11-2004
		CN 101816794 A	01-09-2010
		WO 03000290 A1	03-01-2003
		US 2004192621 A1	30-09-2004
		US 2010216755 A1	26-08-2010

48

VERSION CORRIGÉE

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire :

WERNER, Alain
sanofi-aventis
174 Avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 17 octobre 2011 (17.10.2011)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009/052	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/FR2010/050874	Date du dépôt international (jour/mois/année) 06 mai 2010 (06.05.2010)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☒ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse SANOFI 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur	☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale	☒ aux offices désignés concernés
☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire	☐ aux offices élus concernés
	☐ autre destinataire :

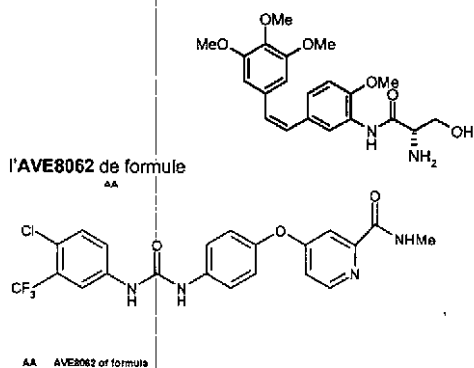
Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Mazoillier Auguste
n° de télécopieur +41 22 338 71 30	e-mail pt09.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 09

49

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/167	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 09/02210	(32) Fecha 07/05/2009	(33) País FR
		(72) Inventor(es) BRIGITTE DEMERS PATRICIA VRIGNAUD	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 07/12/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 11/11/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 06/05/2010		N° publicación: WO 2010/128259 A1
	No. de solicitud PCT/FR2010/050874		
(54) Titulo: COMBINACIÓN ANTITUMORAL QUE COMPRENDE AVE8062 Y SORAFENIB			

Resumen:

La invención se refiere a una combinación farmacéutica antitumoral que comprende AVE8062 de fórmula (I) y sorafenib de fórmula (II), pudiendo estar estos dos agentes antitumorales en forma e base o en forma de una sal de un ácido farmacéuticamente aceptable.



Sobre con
arte,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 107232

Bogotá D.C., Noviembre 01 de 2011 - 17:10:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411754571	01/11/2011	44.764.000.00

*** Conceptos Pagados ***

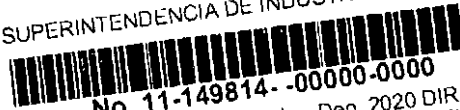
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-149814- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 11:51:41

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 52

Coto: 00751841-025-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 1 de 2011 - 17:10:51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 103489

Bogotá D.C., Octubre 21 de 2011 - 17:08:03

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACIÓN	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629962	21/10/2011	39.126.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-149814-00000-0000
Fecha: 2011-11-04 11:51:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52

Código: 00751-841-025-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 21 de 2011 - 17:08:10



No. 11-149814- -00000-0000

NES

Fecha: 2011-11-04 11:51:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52

PATENTE DE INVENCION ☐

MODE

6/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐