



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-98266

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE DERIVADOS
DE DISTAMICINA ACILOILO SUSTITUIDOS Y RADIOTERAPIA"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/40

71. SOLICITANTE PHARMACIA ITALIA S.R.L.

DOMICILIO MILAN, ITALIA

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDOÑEZ

22. BOGOTA, D.C., OCTUBRE 1 DE 2004

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04098266 00000000

Fecha (AMD): 2004-10-01 17:18:21

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 39

cción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: PHARMACIA ITALIA S.P.A.

Dirección: Via Robert Koch, 1.2, I-20152 Milán; Italia

Nacionalidad o Domicilio: MILÁN, ITALIA

Lugar de Constitución: ITALIA

Teléfono: Fax

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. NIT

C.E. Otro

Cual

Número

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500 Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakemet.com

IDENTIFICACION

C.C. X NIT

C.E. Otro

Cual

Número 79.143.366 de Usaquén TP 20.281

4 INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/BP03/03192

Fecha Marzo 17, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/082267

Fecha Octubre 9, 2003

6 Título (54) TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE DERIVADOS DE DISTAMICINA

ACRILÓILO SUSTITUIDOS Y RADIOTERAPIA.

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/40.

8 Prioridad

SI X NO

(33) País de Origen EP

(32) Fecha Abril 2, 2002

(31) Número de Solicitud 02076240.7

9 Comprobante de pago No. 04-54,354

Fecha JULIO 9 DE 2004

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, al fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ 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
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros:

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de
Usaquén

T.P. 20.281

--2-11:11J 3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

KIT : 800176089-2

Radicacion : 04098266 00000000 Folios: 39
Fecha (AMD): 2004-10-01 17:16:21
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 54,354
FECHA : JULIO 9 DE 2004

===== CONSIGNACION =====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Uy. PAGO
ALVARO CORDERA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20000235	09/07/2004	98,739,000.00

===== CONCEPTO =====

CANT.	DETALLE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	422,000.00

SUM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

WO 03/082267

PCT/EP03/03192

ANEXO - INVENTORES

**TITULO: TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE
DERIVADOS DE DISTAMICINA ACRILOILO SUSTITUIDOS Y
RADIOTERAPIA.**

Nombre:	<u>GERONI, Maria, Cristina, Rosa</u>
Dirección:	<u>Via Correggio 48,</u> <u>I-20149 Milán</u> <u>Italia</u>
Nacionalidad ó Domicilio:	<u>ITALIANA</u>
Nombre:	<u>TURSI, Jennifer, Margaret</u>
Dirección:	<u>Via Giasone del Maino 31,</u> <u>I-20146 Milán,</u> <u>Italia</u>
Nacionalidad ó Domicilio:	<u>ITALIANA</u>
Nombre:	<u>FOWST, Camilla</u>
Dirección:	<u>Via Fratelli Zoia, 49,</u> <u>I-20153 Milán,</u> <u>Italia</u>
Nacionalidad ó Domicilio:	<u>ITALIANA</u>

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 October 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/082267 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/40, 41/00, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/EP03/03192

(22) International Filing Date: 17 March 2003 (17.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02076240.7 2 April 2002 (02.04.2002) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA ITALIA SPA [IT/IT]; Via Robert Koch 1,2, I-20152 Milan (IT).

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

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GERONI, Maria, Cristina, Rosa [IT/IT]; Via Correggio 48, I-20149 Milan (IT). TURSIL, Jennifer, Margaret [AU/IT]; Via Giasone del Maino 31, I-20146 Milan (IT). FOWST, Camilla [IT/IT]; Via Fratelli Zola, 49, I-20153 Milan (IT).

Published:

— with international search report

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



WO 03/082267 A1

(54) Title: COMBINED THERAPY AGAINST TUMORS COMPRISING SUBSTITUTED ACRYLOYL DISTAMYCIN DERIVATIVES AND RADIOTHERAPY

(57) Abstract: The present invention provides the use of acryloyl distamycin derivatives, in particular α -bromo- or α -chloro-acryloyl distamycin derivatives, in combination with radiotherapy, for the treatment of tumors.

COMBINED THERAPY AGAINST TUMORS COMPRISING SUBSTITUTED ACRYLOYL DISTAMYCIN DERIVATIVES AND RADIOTHERAPY

The present invention relates to the field of cancer treatment and provides an antitumor
5 therapy comprising the combined use of a substituted acryloyl distamycin derivative,
more particularly a α -bromo- or α -chloro-acryloyl-distamycin derivative, with
radiotherapy.

The treatment of tumours with ionising radiation, also referred to as radiotherapy, is
10 extensively used in cancer therapy as it provides destruction of tumour cells together
with inhibition of tumour cell growth, presumably through DNA damage.

Some therapeutic compounds, which are known as being cytotoxic per se, hence
susceptible of being used in the therapy of cancer, are also endowed with
radiosensitisation activity as they are capable of inducing DNA radiation damage in
15 response to ionizing radiation.

So far, the possibility of combining both cytotoxic agents, e.g. a given radiosensitiser
and radiotherapy, with the expectation of getting a supra-additive antitumor effect in
comparison to the single cytotoxics alone, is of utmost importance in cancer therapy.

Among the several compounds endowed with antitumor activity and also known as
20 possessing radiosensitisation activity see, for instance, cisplatin, gemcitabine, navelbine,
tomudex, nicotinamide, paclitaxel, docetaxel, simvastatin and topotecan.

In addition, the use of halogenated DNA ligands as possible radiosensitisers, also including
some distamycin derivatives, were disclosed by R. Martin et al. in the international patent
25 application WO 90/12321.

For a general reference to distamycin, an antibiotic substance with antiviral and
antiprotozoal activity, as well as to the several derivatives thereof which are known as
cytotoxic agents see, for instance, Nature 203: 1064 (1964); J. Med. Chem. 32: 774-778
(1989); and the international patent applications WO 90/11277, WO 98/21202, WO
30 99/50265, WO 99/50266 and WO 01/40181, all in the name of the applicant itself and
herewith incorporated by reference.

Among the several distamycin derivatives being disclosed so far, a class of α -bromo- or α -chloro-acryloyl-distamycins, as per the aforementioned international patent application WO 98/04524, were found to possess a significant antineoplastic activity.

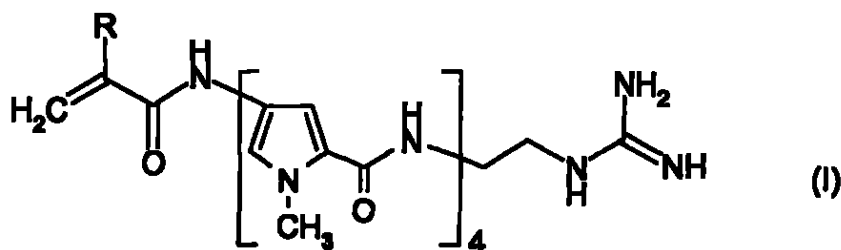
5 We have now found that these same compounds are also unexpectedly endowed with a remarkable radiosensitisation activity which render their use, in combination with radiotherapy, particularly advantageous in cancer therapy.

10 It is therefore a first object of the present invention, the use of a α -bromo- or α -chloro-acryloyl-distamycin derivative in the preparation of a medicament having radiosensitisation activity.

In the present description, unless otherwise specified, with the term "radiosensitisation activity" it is intended the aforementioned capability of a compound, or medicament
15 thereof, to act as a radiosensitiser. With the term "radiosensitiser", in its turn, we refer to a compound or medicament which is capable of increasing or otherwise improving tumor cells destruction in response to ionizing radiation.

Finally, the term "ionizing radiation" is the one conventionally adopted in the therapeutic field of cancer treatment and includes photons having enough energy for bonds ionization
20 such as, for instance, α -, β - and γ -rays from radioactive nuclei as well as x-rays.

According to a preferred aspect of the invention, the α -bromo- or α -chloro-acryloyl-distamycin-derivative is a compound of formula (I) below



25 wherein R is a bromine or chlorine atom, more preferably bromine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) are the salts with pharmaceutically acceptable inorganic or organic acids such as, for instance, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric, acetic, propionic, succinic, malonic, citric, tartaric, methanesulfonic, p-toluenesulfonic acid and the like; the hydrochloride salt
5 being the preferred one.

Even more preferably, the acryloyl-distamycin derivative for use as radiosensitiser is the compound N-[5-[[[5-[[[2-[(aminoiminomethyl)amino]ethyl]amino]carbonyl]-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl]amino]carbonyl]-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl]-4-[[[4-[(2-bromo-1-oxo-2-
10 propenyl)amino]-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl]carbonyl]amino]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride (internal code PNU 166196A).

The combined therapy of the invention is suitable for the treatment of various tumor forms such as, for instance, breast, ovary, lung, colon (including rectus), kidney,
15 stomach, pancreas, liver, head and neck, esophagus, uterus (including body and cervix), vagina, melanoma and non melanoma skin cancer, as well as sarcomas.

From all of the above and unless otherwise specified, it is clear to the skilled person that the α -bromo- or α -chloro-acryloyl-distamycin derivative may be administered to
20 mammals, including humans, through the usual routes, for example parenterally, e.g. by intravenous injection or infusion.

The dosage will depend from several factors, also including the selected schedule of administration which may comprise repeated doses, for instance once a day, once a week, twice a week, and the like, as the case may be.

25 As a non limiting example, suitable dosages may range from about 0.05 mg/m² to about 10 mg/m².

For any indication concerning suitable pharmaceutical forms for administering the acryloyl-distamycin derivatives in re, hence including any pharmaceutically acceptable excipient, see the aforementioned international patent application WO 98/04524.

30

A further aspect of the present invention is to provide a method of treating a mammal,

including humans, suffering from a neoplastic disease state, which method comprises administering to said mammal a α -bromo- or α -chloro-acryloyl-distamycin derivative and radiotherapy, in amounts and according to a schedule treatment effective to produce a synergistic antineoplastic effect.

5

By the term "synergistic" effect, as used herein, it is meant the inhibition of the growth tumor, preferably the complete regression of the tumor, by administering an effective amount of the above acryloyl distamycin derivative and the ionizing radiation to mammals, including humans. By the term "administered" or "administering", as used
10 herein, it is meant parenteral (e.g. intravenous) administration.

As far as the schedule treatment is concerned, exposure to radiotherapy may either occur simultaneously whilst administering the medicament comprising the α -bromo- or α -chloro-acryloyl-distamycin derivative or, alternatively, sequentially in any order.

15 Preferably, the schedule treatment first comprises administering the drug to the patient which only subsequently is subjected to radiotherapy exposure.

According to the present invention, the acryloyl distamycin derivative may be also administered with additional antitumor agents such as, for instance, topoisomerase I or II
20 inhibitors, e.g. CPT-11, topotecan, 9-amino-camptothecin, 9-nitro-camptothecin, 10,11-methylenedioxy-camptothecin, doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, nemorubicin, idarubicin, etoposide, teniposide, mitoxantrone, loxoranthrone, amsacrine, actinomycin D; alkylating agents, e.g. melphalan, chlorambucil, mechlorethamine, cyclophosphamide, ifosfamide, busulfan, carmustine, lomustine, semustine,
25 fotemustine, decarbazine, temozolide, thitopa, mitomycin C, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, nedaplatin, lobaplatin; antimicrotubule agents, e.g. paclitaxel, docetaxel, vincristine, vinblastine, vindesine, vinorelbine, estramustine; antimetabolites, e.g. metotrexate, trimetrexate, tomudex, 5-FU, floxuridine, florafur, capecitabine, cytarabine, azacitidine, gemcitabine; protein kinase inhibitors, e.g. STI571 (Gleevec), ZD-1839
30 (Iressa), OSI-774 (Tarceva), SU 5416 (Semaxanib), SU 6668, SU 11248; retinoid

derivatives, e.g. cis-retinoic acids, trans-retinoic acids; cyclooxygenase inhibitors such as COX-2 inhibitors, e.g. celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib; hormonal agents, e.g. exemestane, formestane, atamestane, letrozole, fadrozole, anastrozole.

- 5 According to a preferred embodiment of the invention, the use of a α -bromo- or α -chloro-acryloyl-distamycin derivative with radiotherapy also comprises the administration of a platinum alkylating agent, more preferably cisplatin.

PHARMACOLOGY

- 10 The remarkable radiosensitisation effect exerted by the α -bromo- or α -chloro-acryloyl-distamycin derivatives, in particular the compounds of formula (I), is shown according to in vitro clonogenic assays on SQ20B (radiation-resistant human squamous cell carcinoma of the larynx) and A431 (human vulval carcinoma) cell lines. In this respect, two different schedule treatments were evaluated either comprising simultaneous
- 15 exposure to the tested compound of formula (I) and to radiation, or sequential exposure to both these cytotoxic agents in any order, that is drug/radiation or radiation/drug (see details below). As control, the effect of cisplatin in combination with radiotherapy has been tested in the same operative conditions.

- 20 To define a Sensitization Ratio (SR), the clonogenic survival of cells being treated with a combination of irradiation and drug exposure (S_{X+D}) was compared with the product of survival for drug alone (S_D) and irradiation alone (S_X), as follows

$$SR = S_{X+D} / S_D \cdot S_X$$

- From the above, it is clear to the skilled person that if both radiation and drug exerted
- 25 their cytotoxic effect independently from each other, SR values would be close to 1 whereas, on the contrary, a radiosensitisation effect indicating a synergism between ionizing radiation and drug is characterized by SR values lower than 1 ($SR < 1$).

- Analysis of the obtained results in any of the experiments being carried out clearly
- 30 indicate that the tested compound of formula (I) exerts a remarkable and statistically significant radiosensitising effect.

In particular, whilst sensitization is substantially comparable to that of cisplatin on SQ20B cell line, it is unexpectedly and significantly superior than that of cisplatin on A431 cell line, hence indicating a possible widest range of applications for the compounds of formula (I), in combination with radiotherapy.

5 In addition to the above, we unexpectedly found that the radiosensitisation effect of the compound of formula (I) could be even increased, to a statistically significant extent, when drug exposure occurred before irradiation treatment, according to one of the sequential schedule treatments.

10 To better illustrate the present invention, without posing any limitation to it, the following examples are now given.

Example 1

Radiosensitisation activity of PNU 166196A in comparison to cisplatin

15 For both compounds PNU 166196A and cisplatin, exposures were simultaneous to ionizing radiation in both SQ20B and A431 cell lines. The schedule consisted of 2 h drug treatment with a period of irradiation (10 minutes) starting at the beginning of the 2nd hour of treatment.

20 Four data sets for each of PNU 166196A and cisplatin, in each cell line were obtained (see table 1) comprising duplicates of two different drug concentration chosen to yield cytotoxicity values corresponding to 80% (C₈₀) and 20% (C₂₀) survival for treatment with the drug alone.

25

30

Table 1 - Sensitisation ratio of PNU 166196A and cisplatin in combination with radiotherapy

Cell line	Drug	Drug Concentration ^(a)	Sensitization Ratio SR ^(b)	
			Values for each culture	Mean of duplicates
SQ20B	PNU 166196A	50 (C ₈₀) ^(c)	0.85	C ₈₀ 0.85 C ₂₀ 0.50 p=0.017
		350 (C ₂₀) ^(d)	0.46	
		50 (C ₈₀)	0.84	
		350 (C ₂₀)	0.55	
	cisplatin	0.4 (C ₈₀)	0.78	C ₈₀ 0.80 C ₂₀ 0.77 p=0.034
		6.5 (C ₂₀)	0.72	
		0.4 (C ₈₀)	0.82	
		6.5 (C ₂₀)	0.81	
A431	PNU 166196A	20 (C ₈₀)	0.65	C ₈₀ 0.62 C ₂₀ 0.37 p=0.029
		90 (C ₂₀)	0.33	
		20 (C ₈₀)	0.59	
		90 (C ₂₀)	0.40	
	cisplatin	0.8 (C ₈₀)	1.02	C ₈₀ 0.96 C ₂₀ 0.97 p=0.37
		5.0 (C ₂₀)	1.08	
		0.8 (C ₈₀)	0.84	
		5.0 (C ₂₀)	0.86	

^(a) Expressed as ng/ml for PNU 166196A and µM for cisplatin;

5 ^(b) SR values lower than 1 (SR < 1) indicate radiosensitisation;

^(c) C₈₀ drug concentration corresponding to 80% cell survival

^(d) C₂₀ drug concentration corresponding to 20% cell survival

10 From the above, SR for PNU 166196A is lower than 1 in both cell lines being investigated; on A431, SR for PNU 166196 is markedly lower than that of cisplatin, hence indicating a superior radiosensitisation effect.

Example 2

Radiosensitisation activity of PNU 166196A under sequential schedule treatment

15 PNU 166196A was tested in both SQ20B and A431 cell lines, according to two sequential schedule treatments comprising: 2 h drug treatment ending 60 minutes before irradiation (drug-before schedule) and 2 h drug treatment starting 40 minutes after

irradiation (drug-after schedule), the irradiation period being of 10 minutes, in each case. For each cell line, PNU 166196A was tested at the highest concentration (see table 2) to yield cytotoxicity values corresponding to 20% (C₂₀) survival for treatment with the drug alone.

5

Table 2 - Effect of the sequence of treatment on the sensitisation ratio of PNU 166196 in combination with radiotherapy

Cell line	Drug Concentration (ng/ml)	Sensitisation Ratio SR ^(a)	
		Drug-before ^(b)	Drug-after ^(c)
SQ20B	350 (C ₂₀) ^(d)	0.15	0.62
	350 (C ₂₀)	0.47	0.73
A431	90 (C ₂₀)	0.11	0.87
	90 (C ₂₀)	0.13	0.43
Paired t-test		P=0.043	P=0.074

^(a) SR values lower than 1 (SR < 1) indicate radiosensitisation;

10 ^(b) 2 h exposure to PNU 16196A before irradiation;

^(c) 2 h exposure to PNU 16196A after irradiation;

^(d) C₂₀ drug concentration corresponding to 20% cell survival

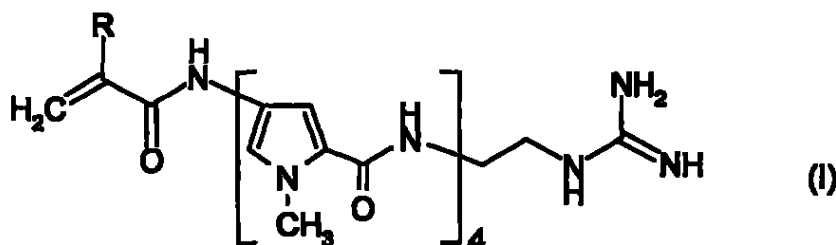
15 From the above, even if SR values are lower than 1 in both cell lines and according to both schedules, the radiosensitisation activity of PNU 166196A is significantly higher (SR<<1) when the treatment with the compound is carried out before irradiation.

CLAIMS

1. Use of a α -bromo- or α -chloro-acryloyl-distamycin derivative in the preparation of a medicament having radiosensitisation activity.

5

2. Use according to claim 1 wherein the α -bromo- or α -chloro-acryloyl-distamycin derivative is of formula (I)



wherein R is a bromine or chlorine atom, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

3. Use according to claim 2 wherein, within formula (I), R is a bromine atom.

4. Use according to claim 1 wherein the acryloyl-distamycin derivative is the compound N-[5-[[[5-[[[2-[(aminoiminomethyl)amino]ethyl]amino]carbonyl]-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl]amino]carbonyl]-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl]-4-[[[4-[(2-bromo-1-oxo-2-propenyl)amino]-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl]carbonyl]amino]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride.

15

5. Use according to claim 1 for the treatment of tumors selected from the group consisting of breast, ovary, lung, colon (including rectus), kidney, stomach, pancreas, liver, head and neck, esophagus, uterus (including body and cervix), vagina, melanoma and non melanoma skin cancer, as well as sarcomas.

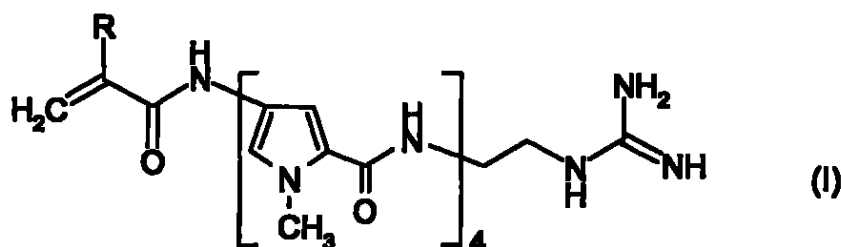
20

6. A method of treating a mammal, including humans, suffering from a neoplastic disease state, which method comprises administering to said mammal a α -bromo- or α -chloro-acryloyl-distamycin derivative in combination with radiotherapy, in amounts

25

and according to a schedule treatment effective to produce a synergistic antineoplastic effect.

7. The method of claim 6 wherein the α -bromo- or α -chloro-acryloyl-distamycin derivative is of formula (I)



wherein R is a bromine or chlorine atom, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The method of claim 7 wherein, within formula (I), R is a bromine atom.

10

9. The method of claim 6 wherein the acryloyl-distamycin derivative is the compound N-[5-[[[5-[[[2-[(aminoiminomethyl)amino]ethyl]amino]carbonyl]-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl]amino]carbonyl]-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl]-4-[[[4-[(2-bromo-1-oxo-2-propenyl)amino]-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl]carbonyl]amino]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride.

15

10. The method of claim 6 wherein the neoplastic disease state is selected from the group consisting of breast, ovary, lung, colon (including rectus), kidney, stomach, pancreas, liver, head and neck, esophagus, uterus (including body and cervix), vagina, melanoma and non melanoma skin cancer, as well as sarcomas.

20

11. The method of claim 6 wherein exposure to radiotherapy occurs either simultaneously whilst administering the medicament of claim 1, or sequentially, in any order.

25

12. The method of claim 6 first comprising administering the α -bromo- or α -chloro-

acryloyl-distamycin derivative to the patient and subsequently subjecting the said patient to radiotherapy.

13 The method according to claims 6 optionally further comprising the
5 administration of an additional antitumor agent, either separately, simultaneously or sequentially, in any order.

14 The method of claim 13 wherein the additional antitumor agent is selected from
the group consisting of topoisomerase I or II inhibitors, alkylating agents,
10 antimicrotubule agents, antimetabolites, protein kinase inhibitors, retinoid derivatives, cyclooxygenase inhibitors and hormonal agents.

15 The method of claim 14 wherein the additional antitumor agent is cisplatin.

15 16 A pharmaceutical composition comprising a α -bromo or α -chloro-acryloyl-
distamycin derivative of formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof, as
defined in claim 2, for use as a radiosensitizer

17 The pharmaceutical composition of claim 16 wherein the derivative of formula
20 (I) is as defined in claim 4.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/40 A61K41/00 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, CANCERLIT, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 04524 A (CALDARELLI MARINA ;BERIA ITALO (IT); COZZI PAOLO (IT); CAPOLONGO L) 5 February 1998 (1998-02-05) cited in the application claims 3,5,6,8	16,17
X	MARCHINI S ET AL: "Development of distamycin-related DNA binding anticancer drugs." EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS. ENGLAND SEP 2001, vol. 10, no. 9, September 2001 (2001-09), pages 1703-1714, XP002243510 ISSN: 1354-3784	16,17
A	abstract page 1710 -page 1711 -/-	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document relating 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.
- "G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 June 2003

Date of mailing of the international search report

24/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patankien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pacreu Largo, M

000018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03192

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 97790 A (BERIA ITALO ;COZZI PAOLO (IT); GERONI MARIA CRISTINA ROSA (IT); PH) 27 December 2001 (2001-12-27) claims	13-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/03192

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 6 to 15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

The expression "alfa-bromo- or alfa-chloro-acryolyl-distamycin derivative" in claims 1 and 6 relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contain so many options and variables that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear and concise, namely the compounds of formula (I) as disclosed in claim 2 and the specific compound of claim 4.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

000021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03192

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9804524	A	05-02-1998	AT 205476 T	15-09-2001
			AU 724511 B2	21-09-2000
			AU 4009897 A	20-02-1998
			BR 9710717 A	17-08-1999
			CA 2260060 A1	05-02-1998
			CN 1226232 A	18-08-1999
			DE 69706690 D1	18-10-2001
			DE 69706690 T2	20-06-2002
			DK 915845 T3	07-01-2002
			EA 1863 B1	22-10-2001
			WO 9804524 A1	05-02-1998
			EP 0915845 A1	19-05-1999
			ES 2164366 T3	16-02-2002
			JP 2000515164 T	14-11-2000
			KR 2000029448 A	25-05-2000
			NO 990246 A	20-01-1999
			NZ 334082 A	30-08-1999
			PL 331344 A1	05-07-1999
			PT 915845 T	28-03-2002
			US 6482920 B1	19-11-2002
			US 2003023031 A1	30-01-2003
			ZA 9706549 A	03-02-1998
WO 0197790	A	27-12-2001	AU 8186701 A	02-01-2002
			WO 0197790 A2	27-12-2001
			EP 1303307 A2	23-04-2003
			NO 20026077 A	18-12-2002

TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE DERIVADOS
DE DISTAMICINA ACRILOILO SUSTITUIDOS Y RADIOTERAPIA

La presente invención se relaciona al campo del tratamiento del cáncer y proporciona una terapia antitumor que comprende el uso combinado de un derivado de distamicina acrilóilo sustituida, más particularmente un derivado de distamicina α -bromo o α -cloro-acrilóilo con radioterapia.

El tratamiento de tumores con radiación ionizante, también referido como radioterapia, se utiliza en forma extensa en la terapia contra el cáncer en la medida en que esta suministra destrucción de las células tumorales junto con inhibición del crecimiento de las células tumorales, presumiblemente a través del daño del ADN.

Algunos compuestos terapéuticos, que son conocidos por ser citotóxicos per se, por lo tanto susceptible de ser utilizado en la terapia contra el cáncer, también son dotados con actividad de radiosensibilización en la medida en que ellos son capaces de inducir daño por radiación al ADN en respuesta a la radiación ionizante.

Hasta ahora, la posibilidad de combinar ambos agentes citotóxicos, por ejemplo un radiosensibilizador dado y radioterapia, con la esperanza de conseguir un efecto antitumor supra-aditivo en comparación con solo los citotóxicos sencillos, es de suma importancia en la terapia contra el cáncer. Entre los varios compuestos dotados con actividad antitumoral y también conocidos como que poseen actividad de radiosensibilización ver, por ejemplo, cisplatina, gemcitabina, navelbina, tomudex, nicotinamida, paclitaxel, docetaxel, simvastatina y topotecan.

Adicionalmente, el uso de ligandos de ADN halogenados como posibles radiosensibilizadores, también incluyen algunos derivados de distamicina, se describieron por R. Martin et al., en la solicitud de patente internacional WO90/12321.

Para una referencia general de la distamicina, una sustancia antibiótica con actividad antiviral y actividad antiprotozoal, así como también a varios derivados de esta que son conocidos como agentes citotóxicos ver, por ejemplo, Nature 203: 1064 (1964); J. Med. Chem. 32: 774-

778 (1989), WO 99/50266 y WO 01/40181, todas a nombre del mismo solicitante e incorporadas aquí como referencia.

Entre los varios derivados de distamicina descritos hasta ahora, una clase de distamicina α -bromo o α -cloro-acriloilo, como por la solicitud de patente internacional mencionada anteriormente WO 98/04524, se encontró que posee una actividad antineoplásica significativa.

Hemos encontrado que estos mismos compuestos también están dotados inesperadamente con una actividad de radiosensibilización importante que da su uso, en combinación con radio terapia, particularmente ventajoso en terapia contra el cáncer.

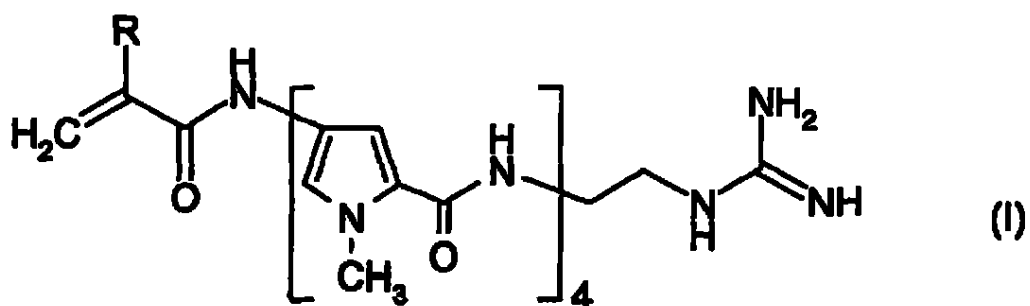
Por lo tanto es un primer objeto de la presente invención el uso de un derivado de distamicina α -bromo o α -cloro-acriloilo en la preparación de un medicamento que tiene actividad de radiosensibilización.

La presente descripción a menos que se especifique otra cosa, con el término "actividad de radiosensibilización" se propone la capacidad mencionada anteriormente de un

compuesto, o medicamento de este, para actuar como un radiosensibilizador. Con el término "radiosensibilizador", a su vez, nos referimos a un compuesto o medicamento que es capaz de incrementar o sino mejorar la destrucción de las células tumorales en respuesta a la radiación de ionización.

Finalmente, el término "radiación ionizante" es el convencionalmente adoptado en el campo terapéutico del tratamiento del cáncer e incluyen fotones que tienen suficiente energía para enlaces de ionización tales como, por ejemplo, rayos α , β y γ de núcleo radioactivo así como también rayos X.

De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, el derivado de distamicina α -bromo o α -cloro-acriloilo es un compuesto de la fórmula (I) adelante



En donde R es un átomo de bromo o cloro, más preferiblemente bromo o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son las sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, clorhídrico bromhídrico sulfúrico, nítrico acético, propiónico, succínico, malónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares; la sal de clorhidrato es la preferida.

Aún más preferiblemente, el derivado des distamicina acrililoilo para uso como un radio sensibilizador es el compuesto clorhidrato de N-[5-[[[5-[[[2 [(aminoiminometil)amino]etil]amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-[[[4-[(2-bromo-1-oxo-2-propenil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (código interno PNU 166196A).

La terapia combinada de la invención es adecuada para el tratamiento de varias formas de tumor tales como, por

ejemplo, pecho, ovario, pulmón, colon (incluye recto), riñón, estómago, páncreas, hígado cabeza y cuello, esófago útero (incluye cuerpo y cerviz), vagina, cáncer de piel melanoma y no melanoma, así como también sarcomas.

De todo lo anterior y a menos que se especifique otra cosa, es claro para la persona experta que el derivado de distamicina α -bromo o α -cloro-acriloilo puede ser administrado a mamíferos, que incluye humanos, a través de rutas usuales, por ejemplo parenteralmente, es decir mediante inyección intravenosa o infusión.

La dosis dependerá de varios factores, que también incluyen el calendario seleccionado de administración que puede comprender dosis repetidas por ejemplo una vez al día, una vez a la semana, dos veces a la semana, y similares, según pueda ser el caso.

Como un ejemplo no limitativo, dosis adecuadas pueden estar en el rango de cerca de $0,05 \text{ mg/m}^2$ a cerca de 10 mg/m^2 .

Para cualquier indicación relacionada con formas farmacéuticas adecuadas para administrar los derivados de distamicina acrilóilo en re, por lo tanto incluye cualquier excipiente aceptable farmacéuticamente, ver la solicitud de patente internacional mencionada anteriormente WO 98/04524.

Un aspecto adicional de la presente invención es suministrar un método para tratar un mamífero que incluye humanos, que sufren de un estado de enfermedad neoplásica tal método comprende administrar a dicho mamífero un derivado de distamicina α -bromo o α -cloro-acrilóilo y radioterapia, en cantidades y de acuerdo a un calendario de tratamiento efectivo para producir un efecto antineoplásico sinérgico.

Por el término efecto "Sinérgico", como se usa aquí, significa la inhibición del crecimiento del tumor, preferiblemente la regresión completa del tumor mediante la administración de una cantidad efectiva del derivado de distamicina acrilóilo anterior y la radiación ionizante a los mamíferos, que incluye humanos. Por el término "administrado" o "administrar" como se utiliza

aquí, es el medio de administración parenteral (por ejemplo intravenosa).

En lo que se refiere al calendario de tratamiento, la exposición a la radioterapia puede ocurrir ya sea simultáneamente mientras se administra el medicamento que comprende el derivado de distamicina α -bromo o α -cloro-acriloilo o, alternativamente, secuencialmente en cualquier orden. Preferiblemente, el primer calendario de tratamiento comprende administrar la droga al paciente que solo posteriormente se somete a exposición de radioterapia.

De acuerdo con la presente invención, el derivado de distamicina acrililoilo también puede ser administrado con agentes antitumorales adicionales tales como, por ejemplo, inhibidores de topoisomerasa I o II, por ejemplo CPT-11, topotecan, 9-amino-camptotecina, 9-nitro-camptotecina, 10,11-metilenedioxi-camptotecina, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, nemorubicina, idarubicina, etoposida, teniposida, mitoxantrona, losoxantrona, amsacrina, actinomicina D ; agentes de alquilación, por ejemplo. melfalan, chlorambucil,

11/89
30

mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, busulfan, carmustina, lormustina, semustina, fotemustina, decarbazina, temozolida, titepa, mitomicina C, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, nedaplatina, lobaplatina agentes antimicrotúbulos, por ejemplo. paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, estramustina; antimetabolitos, por ejemplo metotrexato, trimetrexato, tomudex, 5-FU, floxuridina, ftorafur, capecitabina, citarabina, azacitidina, gemcitabina ;inhibidores de proteína quinasa, por ejemplo. STI571 (Gleevec), ZD-1839 (Iressa), OSI-774 (Tarceva), SU 5416 (Semaxanib), SU 6668, SU 11248; derivados retinoides, por ejemplo ácidos cis-retinoicos, ácidos trans-retinoicos; inhibidores de ciclooxigenasa tales como inhibidores COX-2, por ejemplo. celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib; agentes hormonales, por ejemplo exemestano, formestano, atamestano, letrozol, fadrozol, anastrozol

De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, el uso de un derivado de distamicina α -bromo o α -cloro-acriloilo con radioterapia también comprende la

FARMACOLOGÍA.

Para definir el índice de sensibilización (SR), la supervivencia clonogénica de las células que son

tratadas con una combinación de irradiación y exposición a la droga (S_{x+d}) se comparó con el producto de supervivencia de la droga sola (S_d) y la irradiación sola (S_x), como sigue

$$SR = S_{x+d} / S_d * S_x$$

De lo anterior, es claro para la persona experta que si ambos, la radiación y el efecto citotóxico ejercido por la droga independientemente el uno del otro, los valores SR estarían cerca de 1 mientras, por el contrario, un efecto de radiosensibilización que indica un sinergismo entre la radiación ionizante y la droga se caracteriza por valores SR menores de 1 ($SR < 1$).

El análisis de los resultados obtenidos en cualquiera de los experimentos llevados a cabo indican claramente que el compuesto ensayado de la fórmula (I) ejerce un efecto radiosensibilizante destacado y estadísticamente significativo.

En particular, mientras la sensibilización es sustancialmente comparable a aquella de la cisplatina en la línea de células SQ20B, es inesperadamente y

significativamente superior que aquella de la cisplatina en la línea de células A431, por lo tanto indica un rango posible más amplio de aplicaciones para los compuestos de la fórmula (I) en combinación con radioterapia.

En adición a lo anterior encontramos inesperadamente que el efecto de radiosensibilización del compuesto de la fórmula (I) puede ser aún incrementado, a un alcance significativo estadísticamente, cuando ocurre la exposición a la droga antes del tratamiento de radiación, de acuerdo con uno de los tratamientos de calendario secuenciales.

Para mejor ilustración de la presente invención, sin presentar ninguna limitación a esta se dan ahora los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Actividad de radiosensibilización de PNU 166196A en comparación con cisplatina

Para ambos compuestos el PNU 166196A y cisplatina, la exposición fue simultánea a la radiación ionizante en ambas líneas de células SQ20B y A431. El calendario consistió de tratamiento con droga durante 2 h con un periodo de irradiación (10 minutos) partiendo en el comienzo de la segunda hora de tratamiento.

Cuatro conjuntos de datos para cada uno de PNU 166196A y cisplatina, se obtuvieron en cada línea de células (ver tabla 1) que comprenden duplicados de dos concentraciones de droga diferentes escogidos para producir valores de citotoxicidad que corresponden a supervivencia del 80% (C_{80}) y 20% (C_{20}) para el tratamiento con la droga sola.

**Tabla 1 índice de sensibilización de PNU166196A y
cisplatina en combinación con radioterapia**

Línea de célula	Droga	Concentración ^(a) de Droga	Índice de sensibilización ^(b)	
			Valores para cada cultivo	Media de duplicados
SQ20B	PNU 166196A	50 (C ₈₀) ^(c)	0,85	C ₈₀ 0,85
		350 (C ₂₀) ^(d)	0,46	C ₂₀ 0,50
		50 (C ₈₀)	0,84	
		350 (C ₂₀)	0,55	P=0,017
	cisplatina	0,4 (C ₈₀)	0,78	C ₈₀ 0,80
		6,5 (C ₂₀)	0,72	C ₂₀ 0,77
		0,4 (C ₈₀)	0,82	
		6,5 (C ₂₀)	0,81	P= 0,034
A431	PNU 166196A	20 (C ₈₀)	0,65	C ₈₀ 0,62
		90 (C ₂₀)	0,33	C ₂₀ 0,37
		20 (C ₈₀)	0,59	
		90 (C ₂₀)	0,40	P=0,029
	cisplatina	0,8 (C ₈₀)	1,02	C ₈₀ 0,96
		5,0 (C ₂₀)	1,08	C ₂₀ 0,97
		0,8 (C ₈₀)	0,84	
		5,0 (C ₂₀)	0,86	P= 0,37

(a) Expresado como ng/ml para PNU 166196A y μ M para cisplatina;

(b) Valores SR inferiores a 1 (SR<1) indican radiosensibilización;

(c) Concentración de droga C₈₀ que corresponde a supervivencia de 80% de células.

(d) Concentración de droga C₂₀ que corresponde a supervivencia de 20% de células.

1980-36

De lo anterior, el SR para PNU 166196A es menor que 1 en ambas líneas de células que son investigadas; en A431, SR para PNU 166196 es marcadamente inferior que cisplatina, que indica por lo tanto un efecto de radiosensibilización superior.

Ejemplo 2

Actividad de radiosensibilización de PNU 166196A en bajo tratamiento de calendario secuencial

El PNU 166196A se ensayó en ambas líneas de células SQ20B y A431, de acuerdo con dos tratamientos de calendario secuenciales que comprende: 2 h de tratamiento con droga que termina 60 minutos antes de irradiación (calendario droga-antes) y 2 h de tratamiento con droga que comienza 40 minutos después de irradiación. (Calendario droga-después), el periodo de irradiación es de 10 minutos, en cada caso. Para cada línea de células, se evaluó en PNU 166196A en la más alta concentración (ver tabla 2) para producir valores de citotoxicidad que corresponden a supervivencia del 20% (C_{20}) para tratamiento solo con droga.

Tabla 2

Efecto de la secuencia de tratamiento en el índice de sensibilización de PNU 166196 en combinación con radioterapia.

Línea de Célula	Concentración de Droga (ng/ml)	Índice de sensibilización ^(a)	
		Antes de la droga ^(b)	Después de la droga ^(c)
SQ20B	350 (C ₂₀) ^(d)	0,15	0,62
	350 (C ₂₀)	0,47	0,73
	90 (C ₂₀)	0,11	0,87
M431	90 (C ₂₀)	0,13	0,43
Ensayo t pareado		P=0,043	P=0,074

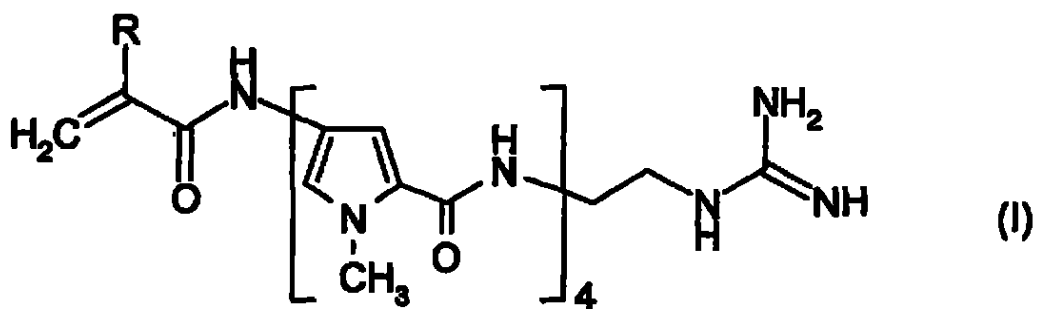
- (a) Los valores SR inferiores a 1 (SR<1) indican radiosensibilización.
- (b) 2 h de exposición del PNU 16196A antes de irradiación
- (c) 2 h de exposición del PNU 16196A después de irradiación
- (d) Concentración de droga C₂₀ que corresponde a supervivencia de 20% de células.

De lo anterior, aun si los valores SR son menores que 1 en ambas líneas de células y de acuerdo con ambos calendarios, la actividad de radiosensibilización del PNU 166196A es significativamente mayor (SR<<1) cuando el tratamiento con el compuesto se lleva a cabo antes de irradiación.

38

REIVINDICACIONES

1. Uso de un derivado de distamicina α -bromo o α -cloro-acriloilo en la preparación de un medicamento que tiene actividad de radiosensibilización.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el derivado de distamicina α -bromo o α -cloro-acriloilo es de fórmula (I).



En donde R es un átomo de bromo o cloro, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

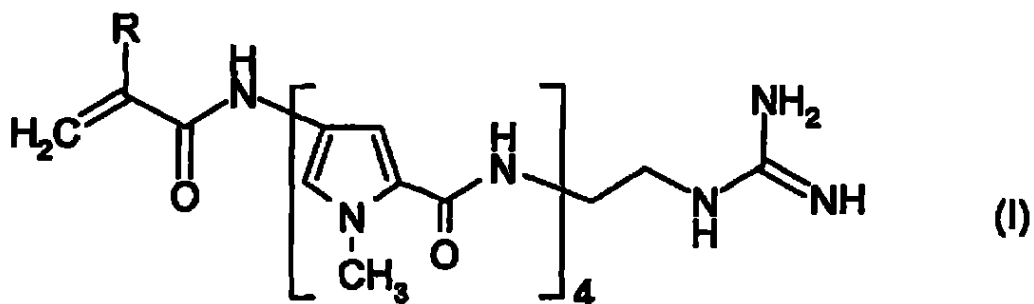
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2 en donde, dentro de la fórmula (I) R es un átomo de bromo.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el derivado de distamicina acrílico es el compuesto clorhidrato de N-[5-[[[5-[[[2 [(aminoiminometil)amino]etil]amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-[[[4-[(2-bromo-1-oxo-2-propenil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida.
5. Uso de acuerdo a la reivindicación 1 para el tratamiento de tumores seleccionado del grupo que consiste de pecho, ovario, pulmón, colon (incluye recto), riñón, estómago, páncreas, hígado cabeza y cuello, esófago útero (incluye cuerpo y cerviz), vagina, cáncer de piel melanoma y no melanoma, así como también sarcomas.
6. Un método para tratar un mamífero, que incluye humanos que sufren de un estado de enfermedad neoplásica tal método comprende administrar a dicho mamífero un derivado de distamicina α -bromo o α -cloro- acrílico en combinación con

40

radioterapia, en cantidades y de acuerdo a un calendario de tratamiento efectivo para producir un efecto antineoplásico sinérgico.

7. El método de la reivindicación 6 en donde el derivado de distamicina α -bromo o α -cloro-acriloilo es de la fórmula (I).



8. El método de la reivindicación 7 en donde, dentro de la fórmula (I), R es un átomo de bromo
9. El método de la reivindicación 6 en donde el derivado de distamicina acríloilo es el compuesto clorhidrato de N-[5-[[[5-[[[2 [(aminoiminometil)amino]etil]amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-[[[4-[(2-bromo-1-oxo-2-propenil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-

il]carbonil]amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida.

10. El método de la reivindicación 6 en donde el estado de la enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste de pecho, ovario, pulmón, colon (incluye recto), riñón, estómago, páncreas, hígado cabeza y cuello, esófago útero (incluye cuerpo y cerviz), vagina, cáncer de piel melanoma y no melanoma, así como también sarcomas.
11. El método de la reivindicación 6 en donde la exposición a la radioterapia ocurre ya sea simultáneamente mientras se administra el medicamento de la reivindicación 1. o secuencialmente, en cualquier orden.
12. El método de la reivindicación 6 primero comprende administrar el derivado de distamicina α -bromo o α -cloro- acrilóilo al paciente y posteriormente someter el dicho paciente a radioterapia.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 6 comprende además opcionalmente la administración de un agente antitumor adicional, ya sea separadamente, simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden.
14. El método de la reivindicación 13 en donde el agente antitumoral adicional se selecciona del grupo que consiste de inhibidores de topoisomerasa I o II, agentes de alquilación, agentes antimicrotúbulo, antimetabolitos inhibidores de proteína quinasa, derivados retinoides, inhibidores de ciclooxigenasa y agentes hormonales.
15. El método de la reivindicación 14 en donde el agente antitumoral adicional es cisplatina.
16. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de distamicina α -bromo o α -cloro-acriloilo de la fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de esta, como se

definió en la reivindicación 2, para uso como un radiosensibilizador.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 en donde el derivado de la fórmula (I) es como se definió en la reivindicación 4.

PATENT COOPERATION TREATY

-11,11144

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalized Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 00937	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP03/03192	International filing date (day/month/year) 17/03/2003	Priority date (day/month/year) 02/04/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/40		
Applicant PHARMACIA ITALIA SPA		

1	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2	This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3	This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20/10/2003	Date of completion of this report 30/01/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80398 Munich Tel. (+49-89) 2399-0 Tx 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Authorized officer F RSTER W K Tel (+49-89) 2399 2878 

11/11/03 145

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No

PCT/EP03/03192

I Basis of the report

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

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66 1(e) PCT), see also international search report)

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

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

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

0000046

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES**PCT****REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL****(Artículo 36 y Regla 70 PCT)**

Reporte racionalizado de acuerdo con la Nota del
presidente de la EPO publicada en la OJ11/2001)

Archivo de referencia del agente o solicitante

00937**PARA ACCIÓN COMPLEMENTARIA**

Ver Notificación de Reporte de Examen Preliminar
Internacional (del PCT/IPEA/416)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP 03/03192

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)

17/03/2003

Fecha de Prioridad (día/mes/año)

02/04/2002

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o
clasificación nacional e IPC

A61K31/40

Solicitante

PHARMACIA ITALIA

1. Este Reporte de Examen Preliminar Internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se remite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de portada.

☒ Este reporte también se acompaña por ANEXOS, es decir hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas antes a esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de acuerdo con el PCT).

Estos anexos consisten de un total de hojas.

3. Este Reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Base del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ Concepto de sin fundamento con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Declaración motivada de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; las citaciones y explicaciones ayudan a dicha declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición

20/10/2003

Fecha de terminación de este reporte

30/01/2004

Nombre y dirección de correspondencia del IPEA autoridad
examinadora preliminar internacional

European Patent Office
D-80298 Munich
Teléfono. (+49-89) 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399 - 4465

Oficial Autorizado

F ESTER W K

Teléfono No. (+49-89) 2399 2828

(Aparece sello de la Oficina de Patentes Europea)

REPORTE DE EXAMEN**PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/EP 03/03192

I. Bases del Reporte

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

III. Concepto de sin fundamento con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La pregunta de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo, o ser aplicable industrialmente no ha sido sujeto de examen preliminar internacional con respecto de las reivindicaciones que han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66.1(e) PCT); ver también reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración motivada de acuerdo con la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Para el alcance que el examen preliminar intencional se ha llevado a cabo (ver ítem III anterior), se destaca lo siguiente:

En claridad de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como se definió en al menos alguna de las reivindicaciones, que han sido el objeto del reporte de búsqueda internacional, no parece presentar los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir no parece ser novedoso y/o involucrar un nivel inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y que corresponde a las referencias de reivindicación).

La EP 0298 384 y EP 0 852 938 describe artículos absorbentes suministrados con miembros de refuerzo, pero no como el reivindicado.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 215/04 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 14 de septiembre de 2004 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por PHARMACIA ITALIA S.p.A. para su representación en relación con asuntos de propiedad Industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Jane E. Callahan, Notario Público del estado de Nueva York, EE.UU., y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER NO SE TRADUCE POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

PODER GENERAL

Otorgado a Grover F. Fuller Jr.

con dirección Pfizer Inc.
150 East 42nd Street
New York, NY 10017-5612
U.S.A.



o a quien él pueda designar, para actuar en su nombre como nuestro representante en todos los países, en asuntos relacionados con solicitudes de patentes o diseños o en relación con la protección otorgada, con autoridad para suscribir cartas y documentos respecto de estos asuntos a nombre de la firma PHARMACIA & UPJOHN SpA.

Este poder podrá ser revocado en cualquier momento mediante un

MAIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE JUSTITIA

Fecha 02/25/04

Presidente

**'JARIA TERESA LARA E.
TRADUCTORA OFICIAL'
RESOLUCION No. 51415
DE SUACUMESA**

COMO NOTARIO
REPUBLICA NACIONAL DE COLOMBIA
NOTARIA DE LA CIUDAD DE BOGOTA
0101
1992
BOGOTA D.C.
NOTARIO DE BAUTISTIA

No. 389290

Jane E. Callahan

54

LEGALIZE

POWER OF ATTORNEY

The underslanted.

PHARMACIA ITALIA S.p.A.

domiciled in

**VIA ROBERT KOCH, 1.2
I-20152
MILANO, ITALY**

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or OLGA
GEORGETTE OTERO and/or RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to 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, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. 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.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

PHARMACIA ITALIA S.p.A.

By Grover F. Fuller, Jr.
Name typewritten: Grover F. Fuller, Jr.
Title: Authorized Attorney

Done and subscribed in New York, NY

On the 25 day of June of 2004

Signature of the person issuing the Power

PODER

La abela firmada.

PHARMACIA ITALIA S.p.A.

domiciliada en

**VIA ROBERT KOCH, 1.2 .
I-20152
MILÁN. ITALIA**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or OLGA GERGETTE
OTERO and/or RICARDO METKE and/or JUAN PABLO
GONCHA**

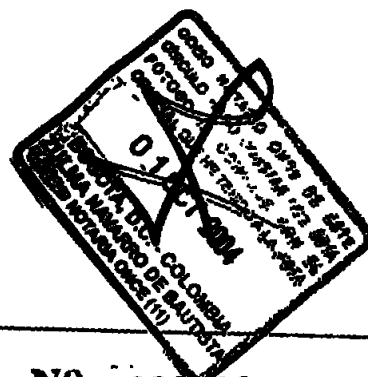
con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de:

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 autoridades 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, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.



5r



Q. What is the name of the person who is the subject of this affidavit?

CLERK

Nº 389290 Form 1

State of New York
County of New York,

NEW YORK

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY, pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereto set my hand affixed my official seal this

JUL 27 2004

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

NOTARIAL CERTIFICATION**CERTIFICACION NOTARIAL**

On this 24th day of June
2004, the undersigned Notary

A los 24 días del mes de Junio
de 2004, el suscrito Notario

CERTIFIES

1. That Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in Via Robert Koch, 1.2
I-20152 Milano, Italy

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Authorized Attorney

of the judicial person PHARMACIA ITALIA S.p.A.

4. That the judicial person PHARMACIA ITALIA S.p.A.

having its home office in
VIA ROBERT KOCH, 1.2
I-20152
MILANO, ITALY

duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred-to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Certificate of Incorporation

No. 99073/8678 (14 September 2001)

Notary Public, State Of New York

No. 01CA4959877

Qualified in New York County
Commission Expires 12/11/2008

Notary Public

DA FE

1 Que Grover F. Fuller, Jr.

mayor y domiciliado en Via Robert Koch, 1.2
I-20152 Milano, Italia

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
Abogado Autorizado

de la persona jurídica PHARMACIA ITALIA S.p.A.

4 Que la persona jurídica PHARMACIA ITALIA S.p.A.

con sede en
VIA ROBERT KOCH, 1.2
I-20152
MILÁN, ITALIA

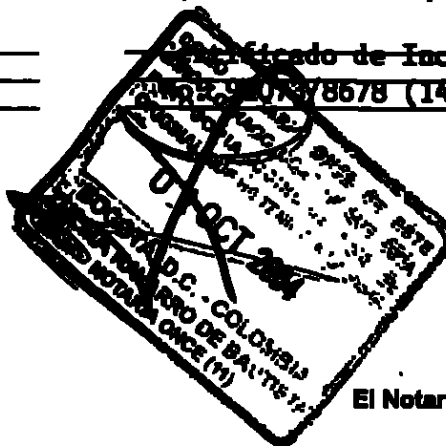
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6 Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Certificate of Incorporation

No. 99073/8678 (14 Septiembre 2001)



57

cuyo nombre suscribe el testimonio, declaración, certificado de reconocimiento o prueba adjunto, era en el momento de recibir el mismo una NOTARIO PUBLICO en y para el Estado de Nueva York, debidamente comisionada, juramentada y calificada para actuar como tal; que conforme a la ley, una comisión o un certificado de su carácter oficial, con su firma autógrafa, ha sido registrado en mi oficina; que en el momento de recibir dicha prueba, reconocimiento o juramento estaba debidamente autorizada para ello; que conozco bien la letra manuscrita de dicha NOTARIO PUBLICO o he comparado la firma que aparece en el Instrumento adjunto con su firma autógrafa depositada en mi oficina y considero que dicha firma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, he firmado el presente y estampado mi sello oficial a los 27 días del mes de julio de 2004.

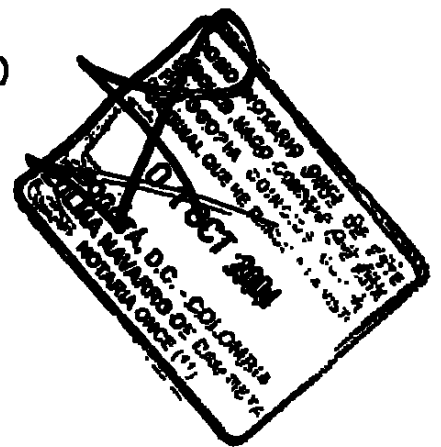
(Firmado) Norman Goodman

Secretario del Condado y Secretario del
Tribunal Supremo, Condado de Nueva York

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**
Este documento público
2. ha sido firmado por **Norman Goodman**
3. actuando en calidad de **Secretario del Condado**
4. lleva el sello/timbre del condado de **Nueva York**



LA FERIA LIMA L.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01616
DE MINUTERIA

58

Certificado

5. en Nueva York, Nueva York 6. el día 9 de agosto de 2004
7. por el Subsecretario de Estado Especial, Estado de Nueva York
8. No. NYC-10299517A
9. Sello/Timbre 10. Firma

(El Gran Sello del
Estado de Nueva York)

(Fdo.) James Bizzarri

James Bizzarri
Subsecretario de Estado Especial

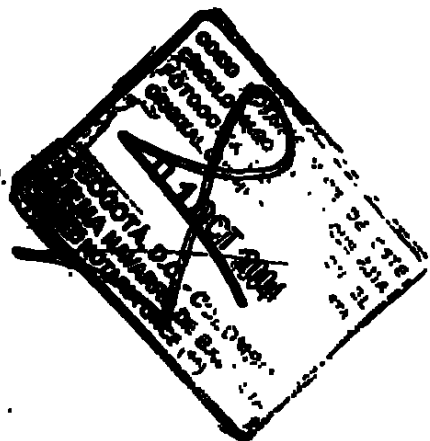
=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRADA POR OFICINA
DE MINISTROS

Maria Teresa Lara R.

Maria Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

59

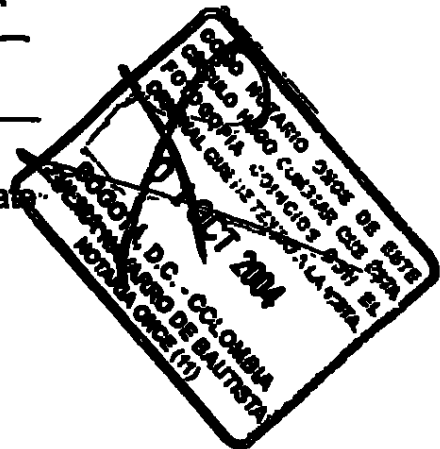
1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 09th day of August 2004
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10299517A
9. Seal/Stamp
10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	(X)	()
Descripción de la invención	(X)	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas (X)		

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable

Fecha Bogotá, Octubre 1 de 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04030266 00000000

Folios: 59

Fecha (AMD): 2004-10-01 17:10:21

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAR

Dependencias: 8029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Apoderado(a)
PHARMACIA ITALIA S.P.A.

Oficio N° 00345

ASUNTO:

Radicación N°	04-098266
Solicitud internacional	PCT/EP03/03192
Fecha inicio fase nacional	02/11/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

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

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

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

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

_____ 28 oct 2004

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-40 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia