

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 -76 - Of.305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@esur

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 84124080 80630234

Folios: 36

Fecha (AMD): 2005-04-25 14:20:02

Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE MACI 444 REQUERIDA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2757/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Ref.: Expediente No. 04.124.080

Solicitud de Patente a nombre de

NOVARTIS AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, of. 305, obrando como apoderada de la sociedad Novartis AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 11596 del 24 de diciembre de 2004, me permito presentar:

1. Reporte del examen preliminar internacional junto con su traducción al español.
2. Documento (6) en que constan la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores a favor de mi mandante.

Sobre el particular, es importante resaltar que de conformidad con las normas legales vigentes, artículo 1 de la Resolución 210 de 2001, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio y artículo 2 de la Convención de la Haya, el documento en inglés que se pretenda aportar como parte de los trámites de propiedad industrial ante la Superintendencia de Industria y Comercio no requieren traducción. Por otro lado, la legalización consular y/o diplomática de los documentos expedidos en el extranjero no es necesaria. Por lo tanto, los documentos de cesión anexos a este memorial son válidamente presentados en idioma inglés y con la correspondiente Apostilla.

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho y de conformidad con lo indicado en los artículos 3º., inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, atentamente ruego se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente 4 -32515A/626/627	PARA PROSEGUIR Ver notificación de la transmisión del examen preliminar internacional (formato PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/EP 03/05988	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 06/06/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10/06/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K45/06		
Solicitante NOVARTIS AG et al.		

1. Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36. 2. Este INFORME consiste de un total de 6 páginas, incluyendo esta hoja. <u>X</u> Este informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT). Estos anexos consisten en un total de <u>6</u> hojas.
3. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos: I. <u>X</u> Base del Informe II. <u> </u> Prioridad III. <u>X</u> El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV. <u> </u> Falta de unidad de invención V. <u>X</u> Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI. <u> </u> Ciertos documentos citados VII. <u> </u> Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII. <u> </u> Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 22/12/2003	Fecha en que se completó este informe 24.09.2004
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado GREIF, G Teléfono: +49 89 2399-8659

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/05988

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con los **elementos** de la solicitud internacional (las hojas de reemplazo que han sido suministradas a la oficina receptora como respuesta a la invitación bajo el artículo 14 serán referidas como "presentadas originalmente" y no están anexas a este informe debido a que no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):

CAPITULO DESCRIPTIVO, PAGINAS:

1-22 Como fueron presentadas originalmente

REIVINDICACIONES, No.:

1-19 recibido el 18/09/04 con su carta de 17/08/04

2. En relación con el **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en que la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este punto.

Estos elementos fueron suministrados o estaban disponibles para esta autoridad en el siguiente idioma, el cual es:

- ☐ El idioma de la traducción aportada a efectos de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b))
- ☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b))
- ☐ El idioma de la traducción suministrada para efecto del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3)

3. Respecto a cualquier **secuencia nucleótido y/o aminoácido** revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias:

- ☐ Contenidas en la solicitud internacional de forma escrita
- ☐ Presentadas junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
- ☐ Aportada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita
- ☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma legible por computador
- ☐ La declaración de que la lista de secuencias aportada posteriormente en forma escrita no va más allá que lo revelado en la solicitud internacional como fue presentada.
- ☐ La declaración de que la información inscrita en forma legible por computador es idéntica a la lista de secuencias en forma escrita aportada.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ El capítulo descriptivo páginas:
- ☐ Las reivindicaciones Nos.:
- ☐ Los dibujos hojas:

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/05988

5. ☐ Este informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no hubieran sido efectuadas debido a que se ha considerado que van más allá de lo reivindicado mediante la solicitud internacional.

(A cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones debe hacerse referencia bajo el punto 1 y ser anexada a este informe)

6. Observaciones adicionales, son necesarias:

III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1. La pregunta de si la presente invención reivindicada aparenta ser novedosa, si tiene altura inventiva, o es aplicable industrialmente no ha sido examinada en relación a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ reivindicaciones Nos. 1-5,7-19 con relación a la aplicación industrial

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 13 se relacionan a la siguiente materia, la cual no requiere ser objeto del examen preliminar internacional (especificar):

☐ la memoria descriptiva, las reivindicaciones, o los dibujos (indicar abajo los elementos específicos) o las reivindicaciones Nos. son tan confusas que ninguna opinión sustancial pudo ser establecida (especificar):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. no están soportadas adecuadamente por la memoria descriptiva, lo cual no permite que una opinión significativa sea formada.

☒ las reivindicaciones Nos. 1-5,7-19 no han sido objeto de búsqueda internacional.

2. Un examen preliminar internacional significativo no pudo llevarse a cabo debido a que la lista de secuencias nucleótido y/o aminoácido no cumple con los estándares provistos por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con los estándares.

☐ la forma legible por computador no ha sido suministrada o no cumple con los estándares.

V. Declaración motivada, bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

Declaración

Novedad	SI:	Reivindicaciones 1-19
	NO:	Reivindicaciones
Nivel inventivo	SI:	Reivindicaciones
	NO:	Reivindicaciones 1-19
Aplicación Industrial	SI:	Reivindicaciones 1-12,14-19 (no opinión de la reivindicación 13)
	NO:	Reivindicaciones

2. CITACIONES Y EXPLICACIONES

Ver hoja anexa

James Suttle
Trainee Patent Attorney
Oncology/Oncology
M

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Suiza
Tel: +41 61 324 84 95
Fax: +41 61 322 75 32

NOVARTIS

Europäisches Patentamt
D-80298 Minich

TELEFAX

Desde: +41 61 322 75 32

Hasta: 0049 89 2399 4465

Total de páginas: 1

Agosto 17, 2004 de 004

Su Ref:

Nuestra Ref.

Re: Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/05988
Nuestro Caso: 4-32515/626/627

Apreciados Señores:

Gracias por su opinión escrita de fecha Mayo 27 de 2004, por la presente los solicitantes someten una respuesta escrita bajo la Regla 66.

Las reivindicaciones han sido enmendadas de tal manera que Z sea O y no tan extenso como "O o un enlace".

La novedad de la actual solicitud ha sido cuestionada sobre D1 a D7. Por la presente los solicitantes someten las reivindicaciones enmendadas y creen que las reivindicaciones enmendadas son novedosas sobre D1 a D7. Ninguno de los documentos D1 a D7 divulga un compuesto de fórmula I, como se define en la reivindicación enmendada 1, para uso en combinación con (a) un anticuerpo HER-1 o HER-2 o (b) por lo menos un agente anti-neoplástico seleccionado del grupo

James Suttle

Novartis AG

Patent Specialist

James.suttle@group.novartis.coCH-4002 Basel
m

Corporate Intellectual Property

Suiza

Tel: +41 61 324 84 95

Fax: +41 61 322 75 32

NOVARTIS

European Patent Office
D-80298 Minich

TELEFAX

Desde: +41 61 322 75 32

Hasta 0049 89 2399 4465

Total de páginas: 1

27 de Julio de 2004

Su Ref:

Nuestra Ref.
NI CIP

PCT/EP 03/05988- Fecha de Prioridad 10/06/2002. Nuestro Caso 4-
32515^a/626/627

Apreciados Señores.

Gracias por la Opinión Escrita bajo la Regla 66 PCT de fecha 27 de Mayo de
2004.

La respuesta a tal Acción Oficial se cumple el 27 de Julio de 2004. De acuerdo
con la Regla 66.2 (d) PCT nosotros solicitamos una extensión del tiempo límite de:

Un mes

Para responder a la Acción Oficial.

En el nombre de Novartis AG

Dr. Dirk Hillebrand

Profesional Representative
GA No. 36671

que consiste de inhibidores de aromatasa, anti-estrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de micro-túbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógeno, inhibidores de histona desacetilasa e inhibidores de S-adenosil-metionina descarboxilasa. Las reivindicaciones enmendadas enviadas adjunto son novedosas sobre D1 a D7.

No hay nada dentro de lo divulgado de D1 a D7 que condujera a una persona versada en el arte a que los compuestos de fórmula I, de acuerdo con las reivindicaciones enmendadas enviadas adjunto, fueran candidatos adecuados para usar en combinación con (a) un anticuerpo HER-1 o HER-2 o (b) por lo menos un agente anti-neoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, anti-estrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de micro-túbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona desacetilasa e inhibidores de S-adenosil-metionina descarboxilasa. Las reivindicaciones enmendadas son inventivas sobre D1 a D7.

En el nombre de
Novartis AG

Dr. Peter R Roth
Professional Representative
GA No. 36671

Incluye: Reivindicaciones Enmendadas

Re Ítem III

No establecimiento de opinión en consideración con la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

1. La reivindicación 13 se refiere a la materia objeto considerada por esta Autoridad a ser cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia ninguna opinión se formulará con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).
2. Las reivindicaciones 1-5 y 7-19 no reúnen los requerimientos del Artículo 6 PCT, puesto que la materia para la cual se solicita protección no está claramente definida. Las reivindicaciones intentan definir la materia objeto en términos del resultado a ser alcanzado o con referencia las características deseables, lo cual meramente importa para una declaración del problema subrayado, sin que proporcione las características técnicas necesarias para alcanzar este resultado. (Ver también PCT/ISA/210, hoja de información adicional.)

Re Ítem V

Declaración argumentada en consideración con la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan tal declaración.

1. Bajo la Regla 66.1(e) PCT, no se llevó a cabo un examen preliminar sobre la materia que no ha sido investigada. Por lo tanto, el examen preliminar se ha llevado a cabo sobre el total de la materia objeto de la reivindicación 6, y sobre las partes de las reivindicaciones 1-5 y 7-19 que han sido investigadas.
2. Se hace referencia a los siguientes documentos:

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL – HOJA SEPARADA Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/05988**

D1: WO 99/01124 A

D2: WO 00/47584 A

D3: US 2002/058286 A1

D4: WO 01/64650 A

D5: WO 01/81341 A

D6: WO 01/81342 A

D7: WO 01/728721 A

D1 divulga composiciones que comprenden una droga efectiva para reducir el crecimiento de células multi-resistentes (epotilona), un agente citotóxico y un agente anti-cáncer (resumen; reivindicaciones 1,3,4, 45-57).

D2 divulga composiciones que comprenden derivados de epotilona, para el tratamiento de una variedad de tumores, que se usan en combinación con inhibidores de topoisomerasa I y II, agente activo de micro-túbulo etc (resumen; p. 50-60).

D3 comprende composiciones para el tratamiento de tumores, que comprenden epotilonas, en combinación con otras drogas tales como inhibidores de topoisomerasa II, o agentes activos de micro-túbulo (p. 31-p.33, al final del tercer párrafo)

D4 divulga composiciones para el tratamiento del cáncer, que comprenden derivados de epotilona y otros agentes activos para el tratamiento de cánceres y también para tumores sólidos como adriamicina, vinblastin, o paclitaxel, (p. 74, líneas 17-28, p. 78 líneas 15-31, reivindicaciones 1, 11, 28, 30, 33, 34)

D5 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden epotilonas en combinación con otros agentes activos, tales como inhibidores de topoisomerasa I

o agentes activos de micro-túbulo, para el tratamiento de tumores (resumen; p. 63-64, reivindicaciones 1, 2).

D6 divulga una composición farmacéutica que comprende derivados de epotilona, en combinación con otros compuestos activos, tales como inhibidores de topoisomerasa I o drogas que interactúan con micro-túbulos (p.53-54; reivindicación1).

D7 divulga métodos para el tratamiento del cáncer con composiciones sinergistas que comprenden un agente cito-tóxico como una epotilona, un inhibidor de topoisomerasa, un inhibidor de aromatasa, un anticuerpo HER como trastuzumab. También se divulga el tratamiento de tumores sólidos. (p. 23, línea 36-p. 24, línea 4; reivindicaciones 1, 23-26, 29, 20).

3. Novedad

En vista que ninguno de los documentos citados divulga el derivado particular de epitolona de fórmula (I) como se reivindica en la solicitud, se considera que las reivindicaciones 1-19 son novedosas.

4. Nivel Inventivo

D1 (o cualquiera de los documentos que divulgan el uso combinado de epotilonas con otras drogas anti-cáncer) se considera que son los documentos mas cercanos del arte previo, que divulgan composiciones para el tratamiento del cáncer que comprenden combinaciones de epotilonas con agentes como vinblastin o paclitaxel.

La diferencia entre la materia objeto reivindicada y D1 consiste en el derivado particular de epotilona utilizado.

El problema que la actual solicitud se propone resolver consiste por lo tanto en

proponer combinaciones alternativas de drogas para el tratamiento del cáncer.

La solución, el uso de la epotilona particular en combinación con una variedad de drogas conocidas, no se considera inventiva por las siguientes razones;

- La combinación de drogas en la terapia del cáncer es conocida comúnmente; además se utilizan en la terapia otros compuestos específicos de la misma clase de drogas con otro agente activo. Por lo tanto el experto en el campo utilizaría los compuestos de fórmula (I) reivindicados en combinación con otras drogas como las enseñadas por D1 con una expectativa razonable de éxito.
- No hay nada que enseñe la manera de utilizar un compuesto de fórmula (I) en combinación con otras drogas de la misma indicación
- La solicitud no contiene ningún dato que muestre un efecto benéfico específico de cualquier posibilidad reivindicada de combinación.
- En caso que el solicitante mostrara un efecto sinergista inesperado, tiene que señalarse lo siguiente:

Se recuerda además al solicitante que los efectos sinergistas no son predecibles, y son por definición, inesperados. Por lo tanto, aun si el solicitante mostrara un efecto sinergista para una combinación específica, que considere el aliento de las reivindicaciones y los varios compuestos posibles, esto no implicaría que otra combinación reivindicada para la cual no ha sido mostrado un efecto sinergista, sea considerada como que tiene un nivel inventivo.

Por lo tanto no se considera que las Reivindicaciones 1-19 sean inventivas

5. Aplicabilidad industrial.

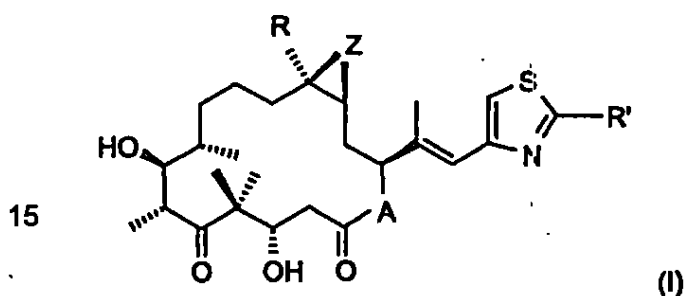
Para la evaluación de las actuales reivindicaciones 13 y 16-18 sobre la pregunta si ellas son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL – HOJA SEPARADA Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/05988**

como aplicable industrialmente, la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

REIVINDICACIONES

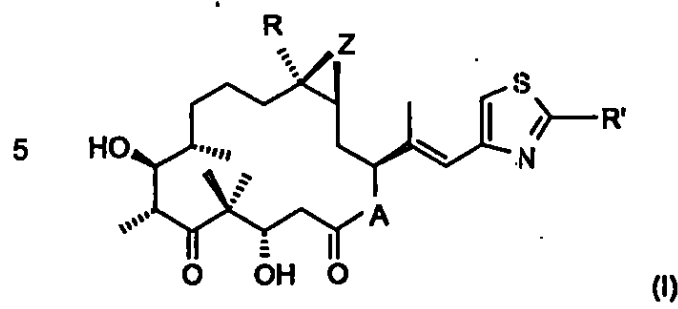
1.- Una combinación que comprende (a) un HER-1 o un anticuerpo de HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico
 5 seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e
 10 inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa, y (c) derivados de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, en
 20 donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

25 2.- Una combinación que comprende:

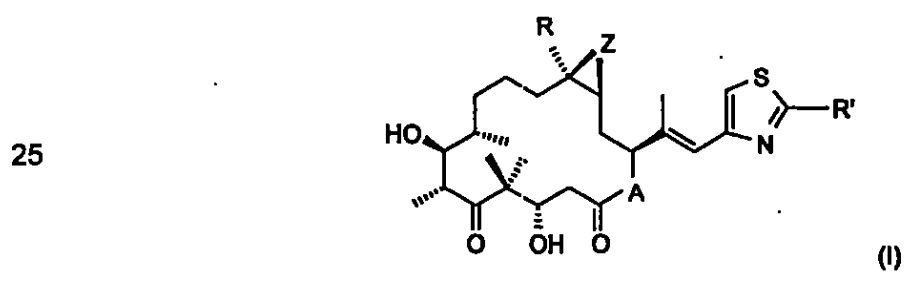
- (a) un HER-1 o un anticuerpo de HER-2, y
- (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo y Z es O,

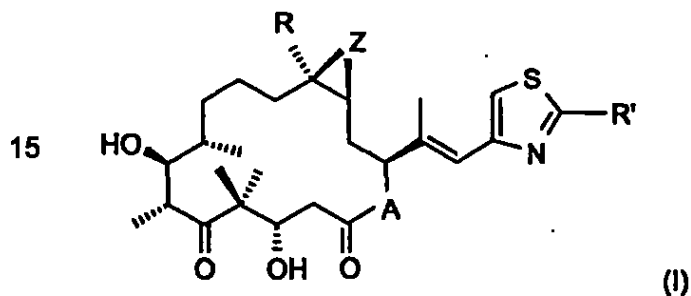
10 en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

15 3.- Una combinación que comprende (a) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-
20 andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa, e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

4.- Una combinación que comprende (a) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa y antiestrógenos, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

5.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (a) un HER-1 o un anticuerpo de HER-2, o (b) por lo menos un agente anti-neoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa, y (c) un derivado de epotilona de la fórmula I, en donde A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo o metiltio, R es hidrógeno o alquilo inferior, y Z es O, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

6.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 5, en donde el anticuerpo de HER-1 o HER-2 es trastuzumab.

7.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, 3 o 5, en donde el agente antineoplástico es un inhibidor de topoisomerasa I.

8.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, 3 o 5, en donde el agente antineoplástico es un inhibidor de topoisomerasa II.

9.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, 4 o 5, en donde el agente antineoplástico es un inhibidor de aromatasa.

10.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, 3 o 5, en donde el agente antineoplástico es un agente activo de microtúbulo.

11.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 a 10, en donde el derivado de epotilona es epotilona B.

12.- La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, la cual es una preparación combinada.

10 13.- Un método para tratar un animal de sangre caliente que tiene una enfermedad proliferativa, que comprende administrar al animal una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en una cantidad que es conjunta y terapéuticamente efectiva contra una enfermedad proliferativa y en
15 donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad que es conjunta y terapéuticamente efectiva contra una enfermedad proliferativa, de una combinación de acuerdo con
20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

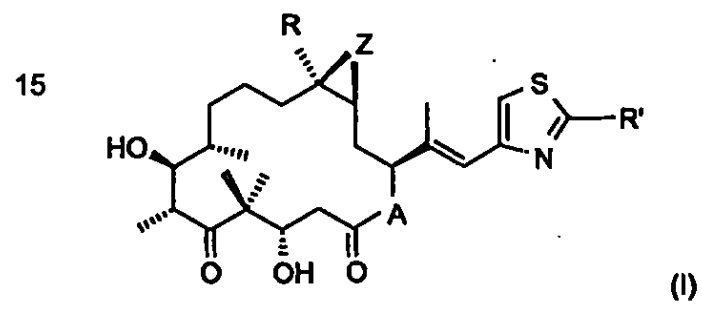
15.- Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

25 16.- El uso de una combinación de acuerdo con cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

17.- El uso de acuerdo con la reivindicación 15 o 16 en donde la enfermedad proliferativa es una enfermedad de tumor sólido.

5 18.- El uso de (a) un HER-1 o anticuerpo de HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasas, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-
10 angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa en combinación con (c) un derivado de epotilona de la fórmula I:

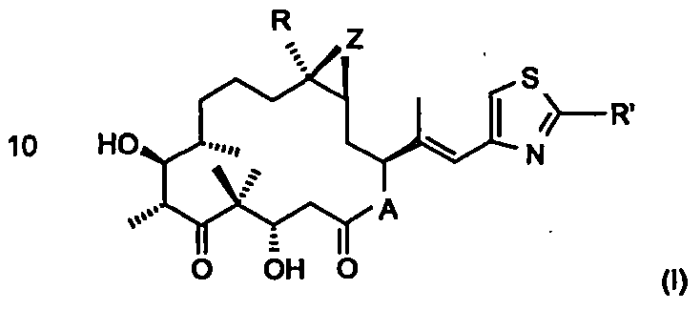


en donde A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

20

19.- Un paquete comercial que comprende (a) un HER-1 o un
25 anticuerpo de HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico

seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de
5 gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa, y (c) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi,
15 amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

ASSIGNMENT

USA 1C

We,

John David Rothermel residing at 46 School House Road
Randolph, New Jersey 07869
United States of America

Markus Wartmann residing at Kornfeldstrasse 14
CH-4125 Riehen, Switzerland
Switzerland,

for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, having a place of business at Lichtstrasse 35, Basel, Switzerland 4056, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world except the United States and its territories and possessions in and to the invention entitled:

Method of Treatment

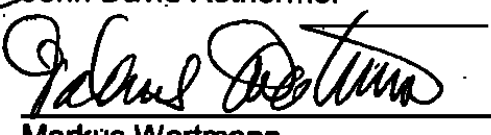
invented by us and described in the application for United States Letters Patent

Application No. 60/406,239, filed 27 August 2002,

all applications for Letters Patent therefor in all countries and territories of the world except the United States and its territories and possessions (including all non-provisional applications and applications for continuations and divisions of such applications and all applications for modifications and extensions of such applications and Letters Patent issuing thereon) and all Letters Patent which may be granted and/or issued therefor in all of said countries and territories (including all modifications and extensions thereof and supplemental protection certificates relating thereto), the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications and Letters Patent when granted and/or issued, to be held and enjoyed by the said Novartis AG and its successors and assigns to the full end of the terms to which said Letters Patent may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

And we hereby agree to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all of said applications for Letters Patent in all countries and territories of the world except the United States and its territories and possessions for the above-identified invention and/or the granting and/or issuance of all of said Letters Patent and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications and Letters Patent in said assignee.

Signed this 11th day of October, 2002 by 
John David Rothermel

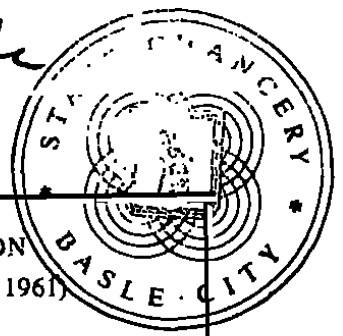
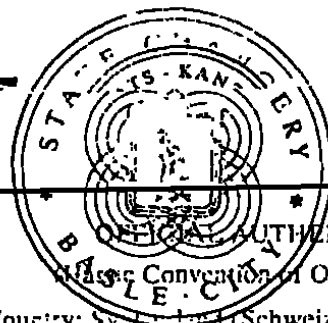
Signed this 21st day of October, 2002 by 
Markus Wartmann

For true photocopy of the original

BASEL, Switzerland, this 2nd (second) day of March 2005 (twothousandandfive).

S. Durchhardt,

Nr

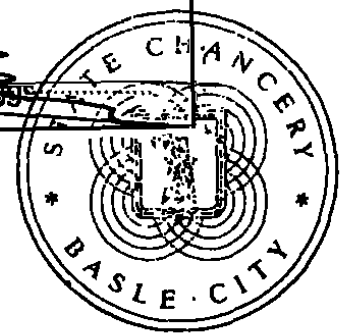
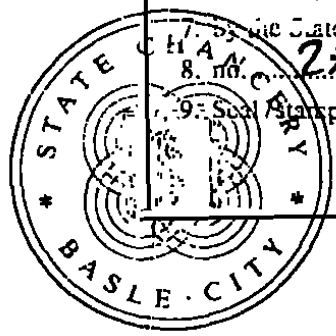


OFFICIAL AUTHENTICATION
Basel Convention of October 5th, 1961

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document
2. is signed by S. Durchhardt
3. in his/her function as Att. Möller
4. and certified by the seal of the Gesamth.

Certified
5. in Basel (Bâle)
6. on 21. März 2005
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. no. 2202/4848
9. Seal Stamp:
10. Signature Ruedi Eggen

Leg.Prot.Nr.: 53 /2005



ASSIGNMENT

We,

John Arthur Hohneker residing at 21 Hilltop Circle
Morristown, New Jersey 07960
United States of America

John David Rothermel residing at 46 School House Road
Randolph, New Jersey 07869
United States of America

Markus Wartmann residing at Kornfeldstrasse 14
CH-4125 Riehen
Switzerland,

for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, having a place of business at Lichtstrasse 35, Basel, Switzerland 4056, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world except the United States and its territories and possessions in and to the invention entitled:

Method of Treatment

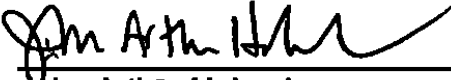
invented by us and described in the application for United States Letters Patent

Application No. 60/438,677, filed 8 January 2003,

all applications for Letters Patent therefor in all countries and territories of the world except the United States and its territories and possessions (including all non-provisional applications and applications for continuations and divisions of such applications and all applications for modifications and extensions of such applications and Letters Patent issuing thereon) and all Letters Patent which may be granted and/or issued therefor in all of said countries and territories (including all modifications and extensions thereof and supplemental protection certificates relating thereto), the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications and Letters Patent when granted and/or issued, to be held and enjoyed by the said Novartis AG and its successors and assigns to the full end of the terms to which said Letters Patent may be

granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

And we hereby agree to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all of said applications for Letters Patent in all countries and territories of the world except the United States and its territories and possessions for the above-identified invention and/or the granting and/or issuance of all of said Letters Patent and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications and Letters Patent in said assignee.

Signed this 10 day of February, 2003 by 
John Arthur Hohneker

Signed this 5 day of February, 2003 by 
John David Rothermel

Signed this 19 day of February, 2003 by 
Markus Wartmann

For true photocopy of the original

BASEL, Switzerland, this 2nd (second) day of March 2005 (twothousandandfive).

S. Buchholz
Nils

STATE CHANCERY
OFFICIAL AUTHENTICATION
Basle Convention of October 5th, 1961
Cantons: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *S. Buchholz*

3. in his/her function as *St. Nils*

4. and certified by the seal of the *Basle*

5. in Basel (Bâle) 6. on **21 März 2005**

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. No. **2798/4842**

9. Seal (stamp): 10. Signature *[Signature]*

huedt Enos

Leg.Prot.Nr.: 39 /2005

ASSIGNMENT

We,

John David Rothermel residing at **46 School House Road**
Randolph, New Jersey 07869
United States of America

Markus Wartmann residing at **Kornfeldstrasse 14**
CH-4125 Riehen
Switzerland,

for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, having a place of business a Lichtstrasse 35, Basel, Switzerland 4056, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world except the United States and its territories and possessions in and to the invention entitled:

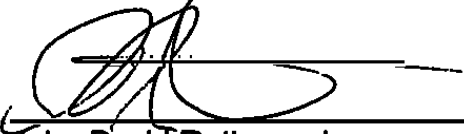
Method: of Treatment

invented by us and described in the application for United States Letters Patent

Application No. 60/438,676, filed 8 January 2003,

all applications for Letters Patent therefor in all countries and territories of the world except the United States and its territories and possessions (including all non-provisional applications and applications for continuations and divisions of such applications and all applications for modifications and extensions of such applications and Letters Patent issuing thereon) and all Letters Patent which may be granted and/or issued therefor in all of said countries and territories (including all modifications and extensions thereof and supplemental protection certificates relating thereto), the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications and Letters Patent when granted and/or issued, to be held and enjoyed by the said Novartis AG and its successors and assigns to the full end of the terms to which said Letters Patent may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

And we hereby agree to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all of said applications for Letters Patent in all countries and territories of the world except the United States and its territories and possessions for the above-identified invention and/or the granting and/or issuance of all of said Letters Patent and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications and Letters Patent in said assignee.

Signed this 13th day of February, 2003 by 
John David Rothermel

Signed this 7th day of March, 2003 by 
Markus Wartmann

For true photocopy of the original

BASEL, Switzerland, this 2nd (second) day of March 2005 (twothousandandfive).

S. Buechhall,
Mär

Leg.Prot.Nr.: 67 /2005

STATE CHANCERY
BASEL CITY

STATE CHANCERY
BASEL CITY

STATE CHANCERY
BASEL CITY

STATE CHANCERY
BASEL CITY

1. This official document
is signed by Dr. S. Buechhall

2. in his/her function as M. Mär

3. and certified by the seal of the G. Mär

4. Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on 21. März 2005

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. Seal/stamp: 2205 / 4348

9. Signature: Ruedi Egger

ASSIGNMENT

We,

John David Rothermel residing at **46 School House Road
Randolph, New Jersey 07869
United States of America**

Julieann Miller residing at **28 Hamilton Court
Whippany, New Jersey 07981
United States of America,**

for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, having a place of business at Lichtstrasse 35, Basel, Switzerland 4056, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world except the United States and its territories and possessions in and to the invention entitled:

Combination Comprising a HER-1 or a HER-2 Antibody and an Epothilone Derivative

invented by us and described in the application for United States Letters Patent

Application No. 60/387,025, filed 10 June 2002,

all applications for Letters Patent therefor in all countries and territories of the world except the United States and its territories and possessions (including all non-provisional applications and applications for continuations and divisions of such applications and all applications for modifications and extensions of such applications and Letters Patent issuing thereon) and all Letters Patent which may be granted and/or issued therefor in all of said countries and territories (including all modifications and extensions thereof and supplemental protection certificates relating thereto), the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications and Letters Patent when granted and/or issued, to be held and enjoyed by the said Novartis AG and its successors and assigns to the full end of the terms to which said Letters Patent may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

And we hereby agree to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all of said applications for Letters Patent in all countries and territories of the world except the United States and its territories and possessions for the above-identified invention and/or the granting and/or issuance of all of said Letters Patent and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications and Letters Patent in said assignee.

Signed this 18th day of July, 2002 by 
John David Rothermel

Signed this 19th day of July, 2002 by 
Julie Ann Miller

For true photocopy of the original

BASEL, Switzerland, this 21st (twenty-first) day of February 2005 (twothousandandfive).

Leg.Prot.Nr.: 149 / 2005

M. Staehelin, Notar

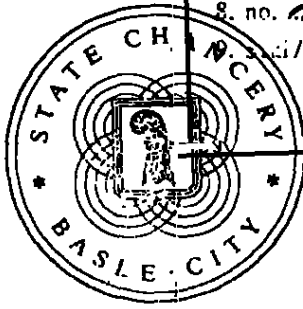
Dr. M. Staehelin
Notar

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

- 1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document
- 2. is signed by *Dr. jur. M. Staehelin*
- 3. in his/her function as *Notar*
- 4. and certified by the seal of the *Genève*

Certified

- 5. in Basel (Bâle) 6. on *22. Feb. 2005*
- 7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
- 8. no. *1897/2258*
- 9. stamp: 10. Signature: *Ruedi Eggs*



ASSIGNMENT

USA AC

We,

John Arthur Hohneker residing at 21 Hilltop Circle
Morristown, New Jersey 07960
United States of America

John David Rothermel residing at 46 School House Road
Randolph, New Jersey 07869
United States of America

Markus Wartmann residing at Kornfeldstrasse 14
CH-4125 Riehen, Switzerland
Switzerland,

for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, having a place of business at Lichtstrasse 35, Basel, Switzerland 4056, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world except the United States and its territories and possessions in and to the invention entitled:

Method of Treatment

invented by us and described in the application for United States Letters Patent

Application No. 60/406,238, filed 27 August 2002,

all applications for Letters Patent therefor in all countries and territories of the world except the United States and its territories and possessions (including all non-provisional applications and applications for continuations and divisions of such applications and all applications for modifications and extensions of such applications and Letters Patent issuing thereon) and all Letters Patent which may be granted and/or issued therefor in all of said countries and territories (including all modifications and extensions thereof and supplemental protection certificates relating thereto), the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications and Letters Patent when granted and/or issued, to be held and enjoyed by the said Novartis AG and its successors and assigns to the full end of the terms to which said Letters Patent may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

And we hereby agree to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all of said applications for Letters Patent in all countries and territories of the world except the United States and its territories and possessions for the above-identified invention and/or the granting and/or issuance of all of said Letters Patent and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications and Letters Patent in said assignee.

Signed this 17th day of October, 2002 by John Arthur Hohneker
John Arthur Hohneker

Signed this 30th day of October, 2002 by John David Rothermel
John David Rothermel

Signed this 13th day of November, 2002 by Markus Wartmann
Markus Wartmann

For true photocopy of the original

BASEL, Switzerland, this 2nd (second) day of March 2005 (twothousandandfive).

S. Sankhant
MR

Leg.Prot.Nr.: 25 /2005

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
This official document

2. is signed by *Dr. Sankhant*

3. in his/her function as *MR*

4. and certified by the seal of the *Basel*

5. in Basel (Bâle)

Certified **21 März 2005**

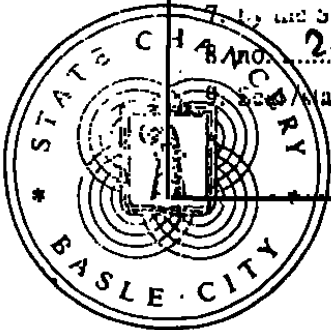
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. *2270/4845*

9. Seal/Stamp:

10. Signature *Buerli Egg*



ASSIGNMENT

We,

John David Rothermel residing at 46 School House Road
Randolph, New Jersey 07869

Julieann Miller residing at 28 Hamilton Court
Whippany, New Jersey 07981,

for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, having a place of business at Lichtstrasse 35, Basel, Switzerland 4056, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for the United States and its territories and possessions in and to the invention entitled:

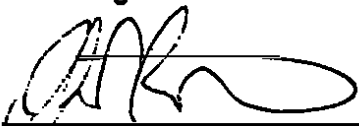
Combination Comprising a HER-1 or a HER-2 Antibody and an Epothilone Derivative

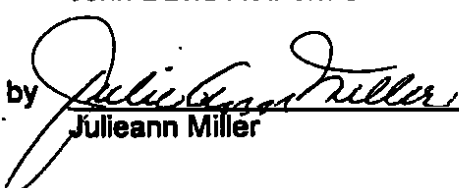
invented by us and described in the application for United States Letters Patent

Application No. 60/387,025, filed June 10, 2002,

including (1) said provisional application for United States Letters Patent and subsequent non-provisional or international application(s) designating the United States which claim the benefit of said provisional application, and all continuations and divisions thereof (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and divisions of continuations), (2) all United States Letters Patent which may be issued and/or granted on all such applications, (3) all applications for reissues and extensions of and reexamination certificates for all such United States Letters Patent and (4) all reissues and extensions and reexamination certificates issued for all such United States Letters Patent, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, United States Letters Patent (including reissue Letters Patent), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Novartis AG and its successors and assigns to the full end of the terms to which said United States Letters Patent (including reissue Letters Patent), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

And we hereby agree to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of said applications for United States Letters Patent (including reissue Letters Patent), extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, United States Letters Patent (including reissue Letters Patent), extensions and reexamination certificates in said assignee.

Signed this 18th day of July, 2002 by 
John David Rothermel

Signed this 19th day of July, 2002 by 
Julieann Miller

For true photocopy of the original

BASEL, Switzerland, this 21st (twenty-first) day of February 2005 (twothousandandfive).

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

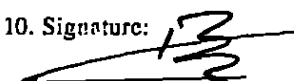
Leg.Prot.Nr.: 169 /2005

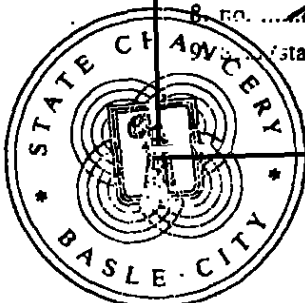
OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
- This official document
2. is signed by Dr. iur. M. Staehelin
3. in his/her function as Notar
4. and certified by the seal of the Canton

Certified

5. in Basel (Bâle)
6. on 22. Feb. 2005
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. no. 1302/2268
9. stamp:

10. Signature: 
Ruedi Eggs



2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE.
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	04-124080
	Solicitud internacional	PCT/EP03/05988
	Fecha límite fase nacional	10/01/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1557
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

06 DIC. 2005


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones

202051