

01
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCIT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

05-75357

21 **EXPEDIENTE No**

54 **TITULO** COMPOSICION QUE COMPRENDE UNA COMBINACION DE UN INHIBIDOR DE
AROMATASA, UNA PROGESTINA Y UN ESTROGENO Y SU USO PARA EL
TRATAMIENTO DE ENDOMETRIOSIS

51 **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K31/5685, 31/519, 31/4196
A61P15/00

71 **SOLICITANTE** ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74 **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22 **SANTAFE DE BOGOTA, D C** 01/08/2005

PETITORIO

AS. 98.167



REGISTRO DE PATENTES Y MARCAS
Radicación: 03075357 05080008 Folios: 68
Fecha (MDD): 05-08-01 16:26:33
Trámite: 011 PCT-PACENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 05-09-05

1

SOLICITUD DE.

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-1-51 85 Sodertälje, Suecia
Nacionalidad o Domicilio: Suecia
Lugar de Constitución: Suecia
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **Stephen Rubin**

Dirección: 14 Bridle Path, Southampton, NJ 08068, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: **Estados Unidos de América**

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/000414 Fecha 03-02-2004

Publicación Internacional No. WO 2004/068260 A1 Fecha 19-08-2004

Título (54) COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UNA COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE AROMATASA, UNA PROGESTINA Y UN ESTRÓGENO Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOMETRIOSIS

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/5686, 31/519, 31/4196, A61P15/00

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

05-02-2003

(31) Número de Solicitud

03025723

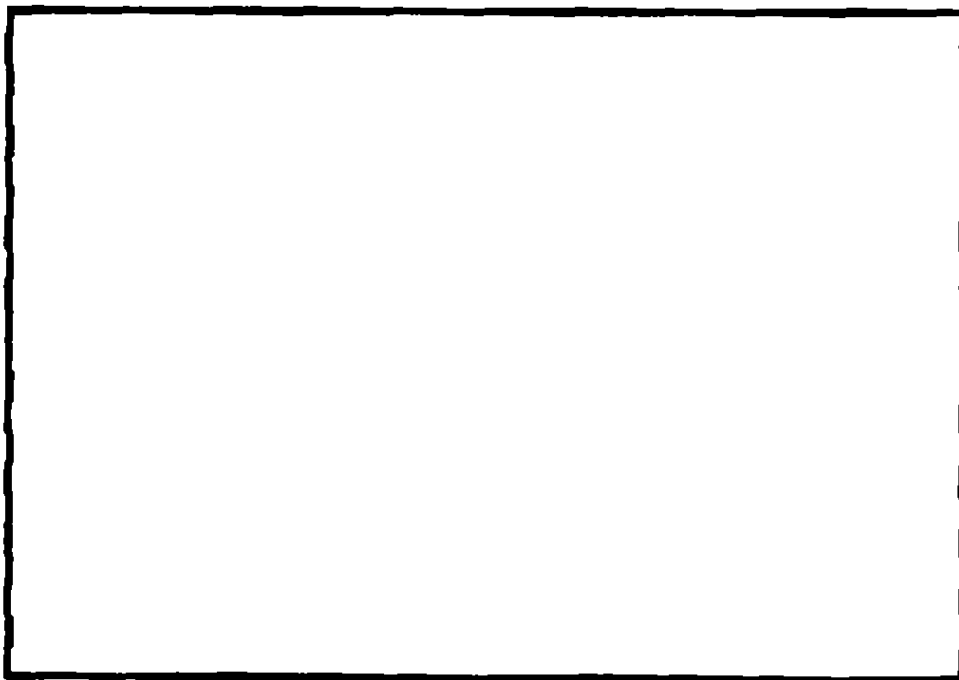
9 Comprobante de pago No. 05-50-510

Fecha 01-08-2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el adicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventar al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la actividad internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o datos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Proprietarios
Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Genético

11 FIGURA CARACTERÍSTICA.



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

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

7. 24 76 41 2

SUPERCOMPUTER Y COMERCIO
 Folio 41
 Radicacion: 1987-535- SUBCOM
 Fecha (AÑO): 2005-03-01 16:20:33
 Trámite: 1 014 ACT-POTEST 379 FUSE INCI 411 PRESENTIN
 Dependencia: 2005 DIVISION DE NEUROS CIRQUECHER

FOBI -	PO FANC	LAN 2	LINE IT	Lo 1980	FOCI PED	" P 80
SRF SEC & ACTIO LTH	CONCERNING	BANCO POPULAR	POC 8 1 3-8	55-5327	67-07/2875	7,514 150-30

ENT	FBI ST. LO	DATE	TIME	TOTAL	CHARGE

BASES DE SOL DE PATENTE	1	45,000.00
TOTAL	1	45,000.00

WESLEY M. JAMES

REYNOLDS DE LA APLICACION AL E PRESENTE NO, _____

Folios 4 y 5 torcidos
6 extraños
G

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 August 2004 (19.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/069260 A1(51) International Patent Classification² A61K 31/56R5,
31/519 31/4196, 31/4194, 31/567 45/06, A61P 15/00(21) International Application Number:
PCT/GB2004/00414

(22) International Filing Date: 3 February 2004 (03.02.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 5 February 2003 (05.02.2003) GB
0302572.3

(71) Applicant (for all designated States except MC, US): ASTRAZENECA AB (SE/SE) Södertälje, S-151 85 (SE).

(71) Applicant (for MC only): ASTRAZENECA UK LIM
ITED (GB/GB) 15 Sharnhope Gate, London, Greater Lon-
don W 1K 1LA (GB).

(72) Inventor: and

(73) Inventor/Applicant (for US only): RUMIN, Stephen
(US/US) 14 Rindie Park, Southampton, NJ 08033 (US).(74) Agent: ASTRAZENECA (Global Intellectual Property
P.O. Box 272, Blareside, Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4GR (GB).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AT, AU, AL, AM,
AR, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, FI,
FR, GB, GR, HU, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NL, NO, NZ, OM, PA,
PE, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GE,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NR, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: COMPOSITION COMPRISING A COMBINATION OF AN ARIMATASE INHIBITOR, A PROGESTIN AND AN
OESTROGEN AND ITS USE FOR THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS(57) Abstract: The invention relates to a method of treating endometriosis using a combination of an arimatase inhibitor, a progestin
and an oestrogen. The invention also relates to pharmaceutical formulations comprising said combination.

WO 2004/069260 A1

COMPOSITION COMPRISING A COMBINATION OF AN AROMATASE INHIBITOR A PROGESTIN
AND AN OESTROGEN AND ITS USE FOR THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

The present invention relates to a method of treating endometriosis using a combination of an aromatase inhibitor, a progestin and an oestrogen. The invention also relates to pharmaceutical formulations comprising said combination.

5 Endometriosis is characterised by the presence of endometrial-like tissue outside the uterine cavity and is largely a condition seen in premenopausal women. It is estimated to affect between 2-10% of women of child-bearing age. This endometrial-like tissue responds in the same way as the normal endometrium to changes in the hormonal environment during the menstrual cycle so that as the concentrations of oestrogen and progesterone change, the
10 tissue grows and is shed in the same way as the endometrium itself. Symptoms of endometriosis include pelvic pain, dysmenorrhoea and dyspareunia and it is often found in association with infertility although its exact relationship to infertility except in severe endometriosis, is uncertain. [For a general review of endometriosis and current treatment strategies the user is referred to Olivo DL, Pritts EA (2001) New England Journal of
15 Medicine. 345(4) 266-75]. Both medical and surgical approaches and a combination of the two are used in an attempt to eradicate the disease, however, in many instances treatment is not curative and the disease and its associated symptoms return.

Oestrogen is the most well-defined mitogen that enhances growth and inflammation in this extra-uterine tissue giving rise to increased pelvic pain. Treatments that inhibit the
20 production of the major source of oestrogen in premenopausal women, namely the ovaries, or which create a so-called pseudomenopause have been used to successfully treat endometriosis. In the former class the gonadotrophic hormone releasing hormone agonist analogues (GnRH analogues) inhibit the production of LH and to a lesser extent FSH from the pituitary gland leading to inhibition of the production of oestradiol by the ovaries. This
25 lowering of circulating oestradiol concentrations into the postmenopausal range results in an improvement of pelvic pain and pressure symptoms and regression of endometrial implants. Danazol and progestogenic agents are also used to treat the disease. Treatment with the GnRH analogues although effective is limited to 6 months because of the potential effects on bone mineral density. Treatment with danazol is also limited because of its androgenic side-
30 effects.

Not infrequently, patients may not tolerate and/or respond to currently available medical approaches. Additionally, there is a high incidence of recurrence.

- 2 -

For example, 18 months after completing a 6-month course of Lupron™-depot (which contains the GnRH agonist leuprolide) only 52% of patients had significant relief of pain. The recurrence rate of pain in the rest of the patients was approximately 5 20% per year (reaching a cumulative average rate at 5 years as high as 53%). The recurrence rate at 5 years 5 was as high as 75% in severe forms of endometriosis [see Rice VM (2002) Annals of the New York Academy of Sciences 955 343-352]. In women treated for pelvic pain, the symptoms usually return rather quickly after cessation of therapy. For a period of time after medical treatment, however, the intensity of symptoms is less severe. The recurrence rates after treatment with GnRH agonists are similar to those after danazol, and both are similar to those 10 obtained with surgical excision.

Recent work has demonstrated that other sources of oestrogen, in addition to the ovaries, contribute to the development and continued presence of endometriosis. In particular, high levels of local aromatase activity and oestrogen production within the endometriotic tissue per se appear central to the maintenance and pathophysiology of 15 endometriosis. Thus, aromatase inhibitors have been suggested for the treatment of endometriosis [Bulun et al (2000) Human Reproduction Update 6(5) 413-418, Bulun et al (2000) Trends in Endocrinology and Medicine 11(1), 22-27].

Given continuously GnRH analogues by inhibiting the production of gonadotrophins from the pituitary gland, reduce circulating oestradiol concentrations into the postmenopausal 20 range. Aromatase inhibitors would not be expected to lower serum oestradiol concentrations, however, in pre-menopausal women because of the feedback mechanism, the hypothalamic-pituitary axis, so that when circulating oestradiol concentrations fall the pituitary gland produces more gonadotrophins, which in turn stimulate the production of oestrogen by the ovaries. It has been hypothesised that the increased concentrations of the gonadotrophin, 25 follicle stimulating hormone (FSH) may result in the formation of cysts in the ovary. The concomitant use of a progestin agent with the aromatase inhibitor would be expected to diminish this surge in pituitary gonadotrophins. Another benefit of the concomitant administration of a progestin is that it would be expected to directly cause thinning of the eutopic endometrium due to the dominant progestogenic effect.

30 Although oestrogen has a pathological role in endometriosis, it also has a protective effect in a number of tissues, such as bone. Thus, treatment of endometriosis with oestrogen lowering therapies may have side effect due to inhibition of the protective effects of oestrogen in addition to inhibition of the pathological effects of oestrogen. For examples treatment of

- 3 -

endometriosis with GnRH analogues leads to castrate levels of oestrogen resulting in side effects including transient vaginal bleeding, hot flashes, vaginal dryness, decreased libido, breast tenderness, insomnia, depression, irritability and fatigue, headache, osteoporosis, and decreased elasticity of the skin.

5 Thus, strategies that inhibit the oestrogen driven symptoms of endometriosis with minimal side effects are required. The combination of an aromatase inhibitor with a progestin would be expected to have some advantage in relation to bone loss. However the further addition of an oestrogen to this combination would not only prevent bone loss more effectively than the addition of a progestin alone, but would also be expected to stop
10 breakthrough bleeding commonly seen with progestins. However, the addition of an oestrogen to patients with endometriosis in combination with the partial oestrogen-reducing therapy of an aromatase inhibitor in premenopausal women would be expected to exacerbate the condition or reduce the efficacy of treatment with the aromatase inhibitor. Indeed, using an endometriosis model in studies in wild type mice and aromatase knockout mice Fang et al
15 found that the addition of oestrogen to the aromatase inhibitor letrozole resulted in increases in the endometriotic lesion sizes and thus exacerbates the endometriosis [Fang et al (2002) Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87(7), 3460-3466]. We have studied the combination of an aromatase inhibitor, a progestin and an oestrogen and we have surprisingly found that the addition of an oestrogen to the combination of an aromatase inhibitor and a
20 progestin, contrary to expectations, results in effective palliation of symptoms in women with severe endometriosis. Furthermore, this combination therapy was well tolerated with only mild hot flashes, breakthrough spotting and no significant changes between baseline and post-treatment hip and spine bone densitometry measurements.

Thus, according to the first aspect of the invention there is provided a method of
25 treatment of endometriosis comprising the administration of a combination of an aromatase inhibitor, a progestin and an oestrogen.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a combination of an aromatase inhibitor, a progestin and an oestrogen in the manufacture of a medicament for the treatment of endometriosis.

30 According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a combination of an aromatase inhibitor, a progestin and an oestrogen in admixture with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for the treatment of endometriosis.

For the avoidance of doubt in such a pharmaceutical composition the components may be formulated as follows

- (i) the aromatase inhibitor, progestin and oestrogen mixed together in a single formulation,
- (ii) two of the components mixed together in a single formulation and one component formulated separately for simultaneous or sequential dosing, or
- (iii) each component formulated separately for simultaneous or sequential dosing.

In this specification an aromatase inhibitor is defined as a compound that prevents oestrogens from being formed from their metabolic precursors by inhibiting the enzyme aromatase. Examples of aromatase inhibitors include

- (i) the testolactone (17 α -oxa-D-homoandrost 1,4-diene 3,17-dione) that is described in the "Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism," 49: 672 (1979)
 - (ii) the compounds androsta-4,6-diene-3,17-dione, androsta-4,6-dien-17 β -ol-3-one acetate, androsta-1,4,6-triene-3,17-dione, 4-androstene-19-chloro-3,17-dione, 4-androstene-3,6,17-trione that are described in "Endocrinology" 1973, Vol. 92, No. 3, page 874,
 - (iii) the 19-alkenylated steroids that are described in German patent application number DE 3124780
 - (iv) the 10-(1,2-propadienyl)-steroids that are described in German patent application number DE 3124719
 - (v) the 19-ethio-androstane derivatives that are described in European patent application publications no. EP 100566,
 - (vi) the 4-androstene-4-ol-3,17-dione and its esters that are described in "Endocrinology" 1977 Vol. 100 No. 6, page 1684 and US Pat No. 4,235,893,
 - (vii) the 1-methyl-15 α -alkyl-androsta-1,4-diene-3,17-dione that is described in German patent application number DE 3579244
 - (viii) the 10 β -alkenyl-4,9(11)-estradiene derivatives that are described in German patent application number DE 3644358 and
 - (ix) the 1,2 β -methylene-6-methylene-4-androstene-3,17-dione that is described in European Patent Application EP 250,262
- Further examples of aromatase inhibitors include: atamestane, formestane, fadrozole, letrozole, pentoazole, anastrozole and vorozole

- 5 -

A more preferred aromatase inhibitor is anastrozole. Anastrozole can be administered at a dose and/or schedule to deliver between 0.1 and 10 mg/day, preferably, between 0.5 and 5 mg/day. Most preferably anastrozole is administered at 1 mg/day.

In this specification a progestin is defined as a natural or synthetic progestational substance that mimics some or all of the actions of progesterone. Examples of progestins include derivatives of 19-nortestosterone, such as oestrans and gonanes, and derivatives of 17 α -acetoxyprogesterone (pregnanes). Examples of oestrans include norethandrone and its acetate, and ethynodiol diacetate. Examples of gonanes include norgestrel and levonorgestrel and the less androgenic derivatives of levonorgestrel such as desogestrel, norgestimate, and gestodene. Further examples of progestins include norgestrel, levonorgestrel, norethandrone, norethandrone acetate, desogestrel, norgestimate and ethynodiol diacetate. A preferred progestin is levonorgestrel. Levonorgestrel can be administered at a dose and/or schedule to deliver between 0.05 and 0.15 mg/day, preferably 0.1 mg/day.

In this specification oestrogens are defined as compounds which has agonist activity at the oestrogen receptor. Partial agonists and full agonists are envisaged but full agonists are preferred. An example of a partial agonist is tamoxifen. Examples of full agonists include oestrogen, oestradiol, mestranol and ethinyl oestradiol. Further examples of full agonists include oestrogen, oestradiol and ethinyl oestradiol. Preferred oestrogens include ethinyl oestradiol and mestranol. A more preferred oestrogen is ethinyl oestradiol. Ethinyl oestradiol can be administered at a dose and/or schedule to deliver between 0.01 and 0.06 mg/day, preferably 0.02 mg/day.

Conveniently the progestin and oestrogen components of the combination of the invention could be provided by a combination birth control pill comprising an oestrogen and a progestin. Examples of such birth control pills include tablets comprising

- (i) ethinyl oestradiol and norethandrone,
- (ii) ethinyl oestradiol and norgestimate
- (iii) ethinyl oestradiol and desogestrel,
- (iv) ethinyl oestradiol and levonorgestrel,
- (v) ethinyl oestradiol and gestodene
- (vi) ethinyl oestradiol and norgestrel, and
- (vii) mestranol and norethandrone.

A preferred combination birth control pill comprises ethinyl oestradiol and levonorgestrel.

In one aspect of the invention, the administration is carried continuously for at least 6 months. However, treatment for 1 to 2 years is also envisaged. Treatment for greater than 2 years is also contemplated.

Treatment of pre-menopausal women is most preferred, however treatment of
5 post-menopausal women would also be contemplated in those women for whom oestrogen replacement therapy would be considered yet currently thought contraindicated due to concerns regarding endometriosis.

In another aspect the combination of the invention is contemplated for patients who are refractory to a combination of surgical resection and/or one or more course of prior or
10 subsequent hormonal treatment. Examples of such hormonal therapy include treatment with GnRH analogues.

The term 'surgical resection' refers to surgical removal of endometriotic implants and/or lysis of adhesions caused by scarring from endometriosis. Such removal could comprise ablation by for example a laser.

15 In order to carry out the invention the combination could be provided in a single formulation or in multiple formulations, comprising one or more of the components of the combination. Administration of the elements of the combination could be administered simultaneously or each component could be administered at different times. Simultaneous administration is preferred. The combination may be provided in various formulations such
20 as parentally (e.g. aqueous or oily suspensions) or orally (e.g., tablets, powders, capsules, granules, aqueous or oily suspensions). Preferably, the combination is provided in an orally available formulation to be administered daily. However, slow release formulation or depot or transdermal formulations could also be used to administer the combination.

Thus, according to a further feature of the invention there is provided a pharmaceutical
25 formulation comprising an aromatase inhibitor, a progestin and an oestrogen, preferably a pharmaceutical formulation for the treatment of endometriosis.

For preparing pharmaceutical formulations of the invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be added to the components of the composition which can either be solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules,
30 capsules and cachets.

A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavoring agents, solubilizers, lubricants, suspending agents, binders, or tablet disintegrating agents, it can also be an encapsulating material.

- 7 -

In powders, the carrier is a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided active component. In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

- 5 Suitable carriers include magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, lactose, sugar, pectin, dextrin, starch, tragacanth, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, a low-melting wax, cocoa butter and the like

- The term formulation is intended to include the mixture of the active component with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component (with or
10 without other carriers) is surrounded by a carrier which is thus in association with it. Similarly, cachets are included. Tablets, powders, cachets, and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

- Liquid form compositions include solutions, suspensions, and emulsions. Sterile water or water-propylene glycol solutions of the active compounds may be mentioned as an
15 example of liquid preparations suitable for parenteral administration. Liquid compositions can also be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution. Aqueous solutions for oral administration can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavoring agents, stabilizers and thickening agents as desired. Aqueous suspensions for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in
20 water together with a viscous material such as natural synthetic gums, resins, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, and other suspending agents known to the pharmaceutical formulation art.

- The pharmaceutical formulation can be in unit dosage form. In such form, the composition is divided into unit doses containing appropriate quantities of the active
25 component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of the preparations, for example, packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. The unit dosage form can also be a capsule, cachet, or tablet itself, or it can be the appropriate number of any of these packaged forms.

- The invention will now be illustrated with reference to the following non-limiting
30 example.

A clinical trial was designed to assess the efficacy of a combination of an aromatase inhibitor, a progestin and an oestrogen in the treatment of endometriosis. 18 patients with severe endometriosis related pelvic pain, who previously have not responded to a

- 8 -

combination of surgical resection and one or more courses of hormonal treatment were included in the trial. The patients had an age range of 23 to 46, and all patients had normal ovarian function. These patients were treated with the oral aromatase inhibitor, anastrozole [Arimidex™] at 1 mg/day in combination with an oestrogen-containing birth control pill, 5 Alesse 21™ one tablet per day [Alesse 21™ contains levonorgestrel (0.1 mg), a progestin and ethinyl oestradiol (0.02 mg) an oestrogen]. Patients were assessed for severity of pain and for severity of side effects. Of these 18 patients, 9 patients completed the study.

Pain

10 A self-assessment visual analog pain scoring system (VAS) varying in severity from 0 (no pain) to 10 (maximum pain) was used, which was recorded daily. All patients had baseline pain scores between 7 and 10. Tables 1 and 2 show the results of the pain measurements in the trial. Table 1 shows the data for the 9 patients who completed the study, Table 2 shows the data for all the patients in the study, the number of patients at each time 15 point is indicated. The results show a significant decrease in pain in the patients at each time point, with an increase in pain relief up to the final 6 month time point.

Table 1. Average Monthly Pain Scores for the 9 patients that completed the study

Statistical significance was assessed by ANOVA followed by Newman-Keuls multiple comparisons test

	Mean Pain Score	Statistical Significance vs pre-treatment	Statistical Significance vs 1 st month
Pre-treatment	8.6		
1 st month	6.1	p<0.01	
2 nd month	5.3	p<0.001	p<0.05
6 th month	4.6	p<0.0005	

Table 2. Average Monthly Pain Scores for all patients in trial

	Mean Pain Score ¹	Number of patient
Pre-treatment	8.3	15
1 st month	5.8	14
2 nd month	5.2	14
6 th month	4.6	9

¹All results showed statistical significance between each other

Side Effects

- 5 Side effects were captured in the scheduled office visits and recorded in patient charts. Potential side effects which were monitored included lack of tolerability (i.e. lack of hypoestrogenic symptoms, for example those associated with GnRH treatment such as transient vaginal bleeding, hot flashes, vaginal dryness, decreased libido, breast tenderness, insomnia, depression, irritability and fatigue, headache, osteoporosis, breakthrough spotting and decreased elasticity of the skin) and safety issues (i.e. no surge in gonadotropins leading to ovarian stimulation and cyst formation and preserved bone densitometry measurements)
- 10

 The most consistently observed side effects were mild hot flashes and breakthrough spotting, although breakthrough spotting occurred in a few patients almost exclusively as a result of inadvertent interruptions of the oestrogen-containing birth control pill.

- 15 No significant changes were detected between baseline and post treatment DEXA bone densitometry measurements of the hip and spine.

 Monthly measurements of FSH, LH, oestradiol and oestrone did not show significant alterations from the baseline. Thus no surge in gonadotropins was observed.

- 20 Thus, the combination of an aromatase inhibitor, oestrogen and progestin results in an efficacious treatment of the symptoms of endometriosis, with a relatively benign side effect profile.

Claims

- 1 The use of a combination of an aromatase inhibitor, a progestin and an oestrogen in the manufacture of a medicament for the treatment of endometriosis
- 5 2 The use according to Claim 1 wherein the aromatase inhibitor is selected from atamestane, formestane, fadrozole, letrozole, pentrozole, anastrozole and vorozole
- 3 The use according to Claim 2 wherein the aromatase inhibitor is anastrozole
- 10 4 The use according to any one of the preceding claims wherein the progestin is selected from norgestrel, levonorgestrel, norethindrone, norethindrone acetate, desogestrel, norgestimate and ethynodiol diacetate
- 15 5 The use according to Claim 4 wherein the progestin is levonorgestrel
- 6 The use according to any one of the preceding claims wherein the oestrogen is selected from ethinyl oestradiol and mestranol
- 20 7 The use according to Claim 6 wherein the oestrogen is ethinyl oestradiol
- 8 A pharmaceutical composition comprising a combination according to any one of Claims 1 to 7
- 25 9 A pharmaceutical composition according to Claim 8 for the treatment of endometriosis
- 10 A method of the treatment of endometriosis comprising the administration of a combination of an aromatase inhibitor, a progestin and an oestrogen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2004/000414

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/5685 A61K31/59 A61K31/4136 A61K31/4184 A61K31/567
A61K45/00 A51P15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national or international IPC

B. FIELD OF SEARCH

As in an examination system followed by classification symbols

IPC 7 A61K

Documentation searched other than information documents known to the extent that each document is indicated in the table enclosed

Documents also have been searched during the international search phase of data base are: WPI, MEDLINE, SCISEARCH, LANCERLIT, CHEM

EPD-Internat, WPI Data PAJ FMBASE, BIOSIS MEDLINE SCISEARCH LANCERLIT, CHEM
ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Number of document, with indication of relevant passages	Relevance class
X	US 2002/15600 A1 (ELLIESEN JOERG) 24 October 2002 (2002-10-24)	8, 9
Y	page 1, paragraph 5 - paragraph 6 page 1 paragraph 10 - paragraph 11 page 1 paragraph 13 - page 2 paragraph 13 page 2 paragraph 18 - paragraph 25 page 2 paragraph 31 - paragraph 32 examples 2, 3 claims	1-7, 10
X	US 5 550 107 A (LABRIE FERNAND) 27 August 1996 (1996-08-27)	8, 9
A	column 1 line 9 - line 16 column 11, line 35 - column 2 line 32 column 5 line 53 - line 62 claims 1, 5, 6	1, 4, 5, 10
	-/-	

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

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- A document containing the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- B earlier document but obsolete or for the transitional stage
- C document which may show doubt, typically obsolete or which is due to mistake the publication date or wrong classification or other special reason for selection
- D document relevant to or non disclosure, use, exhibiting or other matters
- E document published prior to the priority of the invention but later than the priority date of the invention

T prior art made public before the international filing date or priority date and not in conflict with the application but added to disclose the principle or theory underlying the invention

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

Y document of special relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, even individually being known to a person skilled in the art

Z document number of the prior art

Date of the actual completion of the international search

4 May 2004

Date of mailing of the international search report

18/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1, 8001 Zurich
CH-8001 Zurich, Switzerland
Tel: +41-71-311 111, Fax: +41-71-311 111
E-mail: info@epo.ch

Authorized officer

Claudio E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/BB2004/000414

G. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Classification of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	ZUMPE D ET AL Behavioral responses to Depo-Provera, flutamide, and estradiol in castrated testosterone-treated cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) The involvement of progesterone receptors 1 PHYSIOLOGY AND BEHAVIOR (1996) 60/2 (531-540) XP001190874 abstract page 532, column 2, paragraph 2 table 1	8 9
Y	BULUN SERDAR E ET AL "Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors" HUMAN REPRODUCTION UPDATE, Vol 6 no 5, September 2000 (2000-09) pages 413-418, XP008016314 ISSN 1355-4786 cited in the application page 413, column 2 paragraph 1 page 414 column 2 paragraph 1 page 417, column 1 paragraph 2 -column 2 paragraph 1	1-7 10
Y	BULUN SERDAR E ET AL "Aromatase as a therapeutic target in endometriosis" TRENDS IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, vol 11 no 1 January 2000 (2000-01), pages 22-27 XP001160389 ISSN 1043-2760 cited in the application abstract page 25 column 1 paragraph 2 -page 26, column 1, paragraph 1 page 26 column 2, paragraph 2 -column 3 paragraph 1	1-7, 10
Y	SURREY E ET AL Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis long-term follow-up OBSTET & GYNECOL, vol 99, no 3 part 1, May 2002 (2002-05), pages 709-719 XP002278907 abstract page 709, column 1, paragraph 1 page 709, column 2 paragraph 3 -page 710 column 1, paragraph 2 page 715 column 1, paragraph 2 -page 716, column 1, paragraph 1 page 717, column 2, paragraph 2 page 719 column 1, paragraph 2 page 719, column 2 paragraph 2	1-7, 10

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2004/000414

E(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
I	WO 00/07599 A (HEINRICH WILLIAM LEROY) 17 February 2000 (2000-02-17) page 1, line 7 - line 9 page 4, line 5 -page 5, line 14 page 6 line 11 - line 22 page 8, line 13 -page 10 line 6 claims 1-4 7,9	1-7 10
P, Y	MAHUTTE M G ET AL Medical management of endometriosis -associated pain OBSTETRICS AND GYNECOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA (2003) 30/1 (133-150) XP008030236 page 135, paragraph 3 page 141 paragraph 1 - paragraph 4 page 144, paragraph 3 - paragraph 4	1-7 10
A	OLIVE DAVID L ET AL Treatment of endometriosis NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE vol 345 no 4 26 July 2001 (2001-07-26) pages 266-275, XP008030231 ISSN 0028-4793 cited in the application page 266 column 2 paragraph 5 page 267, column 1 paragraph 3 -column 2, paragraph 1 page 268, column 1 paragraph 2 page 269 column 1, paragraph 3	1-7, 10
A	SEMAZZANI A R ET AL "Hormone replacement therapy and cancer International Menopause Society Expert Workshop" GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY, (2001) 15/6 (453-465) XP008030227 page 462 column 2 paragraph 4	1-10
P X	WO 03/082336 A (CASPER ROBERT F JENCAP RES LTD (CA)) 9 October 2003 (2003-10-09)	8 9
P, A	page 1 line 5 - line 10 page 7, line 5 - line 14 page 8, line 4 -page 9 line 6 claims 3 4, 19-23, 29	1-7 10
P X	WO 03/082299 A (CASPER ROBERT F JENCAP RES LTD (CA)) 9 October 2003 (2003-10-09)	8, 9
P, A	page 1, line 4 - line 7 example 5 claims 1 9	1-7, 10

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PL1/GB2004/000414

C.(Candidate) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of document, with indicator, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to class No.
T	AILAWADI RADHIKA K ET AL "Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate A pilot study " FERTILITY AND STERILITY, vol 81, no 2 February 2004 (2004-02) pages 290-296, XP001190876 ISSN 0015-0282 (ISSN print) abstract page 291, column 1, paragraph 4 - paragraph 5 page 291 column 2, paragraph 4 page 293, column 2, paragraph 2 page 294, column 2 paragraph 1 page 295, column 1, paragraph 2 page 295 column 2, paragraph 2	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2004/000414

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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:
Although claim 10 is 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
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
3. ☐ Claims Nos. because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2004/000414

Where document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US	2002156059 A1	24-10-2002	DE	10134768 A1	17-10-2002
			WO	02074315 A1	26-09-2002
US	5550107 A	27-08-1996	AT	128362 T	15-10-1996
			AU	5281990 A	09-10-1990
			AU	669767 B2	20-06-1996
			CA	2050291 A1	11-09-1990
			WO	9010462 A1	20-09-1990
			DE	69082722 D1	02-11-1995
			DE	69022722 T2	02-06-1996
			DK	462189 T3	20-11-1995
			EP	0462189 A1	27-12-1991
			ES	2077676 T3	01-12-1995
			HU	69836 A2	28-07-1992
			IE	62716 B1	22-02-1995
			IL	93693 A	31-01-2000
			JP	2959638 B2	06-10-1999
			JP	4504848 T	27-08-1992
			NZ	232870 A	26-01-1994
			NZ	244199 A	28-05-1999
			ZA	9001847 A	30-10-1991
WO	0007599 A	17-02-2000	US	6265393 B1	24-07-2001
			AU	5261799 A	28-02-2000
			WO	0007599 A1	17-02-2000
WO	03082396 A	09-10-2003	WO	03082396 A1	09-10-2003
WO	03082299 A	09-10-2003	WO	03082299 A1	09-10-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(18) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
18 de agosto de 2004 (19.08.2004)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/069260 A1

(1) Clasificación Internacional de Patentes¹ A61K 31/5585
31/519 31/4108, 31/4184 31/587 45/08 A61P 16/00

(21) No. Solicitud Internacional PCT/GB2004/000414

(22) Fecha de Presentación Internacional
3 de febrero de 2004 (03.02.2004)

(23) Idioma de Presentación inglés

(26) Idioma de Publicación inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad
0302572.3 5 de febrero de 2004 (05.02.2004) GB

(71) Solicitante (para todos los países designados con
excepción de AG [US]) ASTRAZENECA AB [SE/SE]
Bodensjö S-161 05 (SE)

(71) Solicitante (para MG [unicamerale]) ASTRAZENECA UK
LIMITED [GB/GB]: 15 Stanhope Gate London, Greater
London W1K 1LN (GB)

(72) Inventores a

(73) Inventores/Solicitantes (para US [unicamerale]) RUBIN
Stephen [US/US] 14 Bude Path, Southampton, NJ
08088 (US)

(74) Agente ASTRAZENECA Global Intellectual Property
P.O. Box 272 Mereside, Alderley Park Macclesfield
Cheshire SK10 4GR (GB).

(81) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección
disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW

(84) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección
disponible) Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW)
Eurasíatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM) Europea (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 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG)

Publicador

— con informe internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase
a las "Notes Guide sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín
Oficial PCT

(54) Título: COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UNA COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE AROMATASA, UNA
PROGESTINA Y UN ESTRÓGENO Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOMETRIOSIS

(57) Extracto La invención se refiere a un método de tratar endometriosis usando una combinación de un inhibidor de
aromatasa una progestina y un estrógeno La invención comprende igualmente a formulaciones farmacéuticas que
comprenden dicha combinación

WO 2004/069260 A1

COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UNA COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE AROMATASA, UNA PROGESTINA Y UN ESTRÓGENO Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOMETRIOSIS

La presente invención se refiere a un método de tratar endometriosis usando una combinación de un inhibidor de aromatasa, una progestina y un estrógeno. La invención concierne asimismo a formulaciones farmacéuticas que comprenden dicha combinación.

La endometriosis se caracteriza por la presencia de tejido endometrioide fuera de la cavidad uterina y es una condición observada en su mayor parte en mujeres premenopáusicas. Se calcula que afecta entre 2-10% de las mujeres en edad de procrear. Este tejido endometrioide responde en la misma forma que el endometrio normal a cambios en el ambiente hormonal durante el ciclo menstrual, de modo que las concentraciones de estrógeno y progesterona varían el tejido crece y se propaga en forma idéntica que el endometrio mismo. Los síntomas de la endometriosis incluyen dolor pélvico, dismenorrea y dispareunia, y se encuentra con frecuencia asociada con infertilidad, aunque es incierta su exacta relación con la infertilidad, excepto en la endometriosis grave. [Para una recapitulación general de la endometriosis y las estrategias actuales de tratamiento se remite al usuario a Olive DL, Pritts EA (2001) New England Journal of Medicine. 345(4) 266-75]. Ambos enfoques médico y quirúrgico y una combinación de los dos se emplean en un intento por erradicar la enfermedad, sin embargo, en muchos casos, el tratamiento no es curativo y la enfermedad y sus síntomas asociados revierten.

El estrógeno es el mitógeno más bien definido que intensifica el crecimiento y la inflamación en este tejido extra-uterino dando origen a un dolor pélvico creciente. Los tratamientos que inhiben la producción de la principal fuente de estrógeno en mujeres premenopáusicas, es decir, los ovarios, o que crean una así llamada pseudo-menopausia se han empleado para tratar exitosamente la endometriosis. En la primera clase, análogos

agonistas de gonadoliberrina para la sustancia endogena ("*gonadotrophic hormone releasing hormone*") (análogos de GnRH) inhiben la producción de LH y, en menor magnitud, de FSH de la glándula pituitaria lo cual lleva a la inhibición de la producción de estradiol por los ovarios. Esta disminución de las concentraciones de estradiol en circulación en el intervalo pos-menopáusico resulta en una mejora en el dolor pélvico y los síntomas de presión y regresión de los implantes endometriales. El danazol y los agentes progestogénicos se usan igualmente para tratar la enfermedad. El tratamiento con los análogos de GnRH, aunque eficaz, se limita a 6 meses debido a los efectos potenciales sobre la densidad de los minerales óseos. El tratamiento con danazol es también limitado debido a sus efectos colaterales androgénicos.

Con alguna frecuencia, los pacientes pueden no tolerar y/o responder a enfoques médicos actualmente disponibles. Además, existe una incidencia elevada de recurrencia.

Por ejemplo, 18 meses después de concluir una tanda de 6 meses de Lupron™-depot (que contiene el agonista de GnRH leuprolide) únicamente 52% de pacientes experimentaron un alivio significativo del dolor. El índice de recurrencia del dolor en el resto de los pacientes fue aproximadamente 5-20% al año (logrando un índice acumulativo promedio en 5 años tan alto como el 53%). El índice de recurrencia en 5 años fue tan alto como el 75% en formas graves de endometriosis [véase Rile VM (2002) *Annals of the New York Academy of Sciences* 955 343-352]. En mujeres tratadas para aliviar el dolor pélvico, los síntomas retornan por lo general rápidamente después de la terminación de la terapia. Durante un periodo de tiempo después del tratamiento médico, sin embargo, la intensidad de los síntomas es menos fuerte. Los índices de recurrencia después del tratamiento con agonistas de GnRH son similares a los observados después del danazol, y los dos son similares a los obtenidos con extirpación quirúrgica.

El trabajo reciente ha demostrado que otras fuentes de estrógeno,

aparte de los ovarios, contribuyen al desarrollo y presencia continua de endometriosis. En particular, altos niveles de actividad local de aromatasa y producción de estrógeno en el tejido endometriótico *per se* parecen centrales al mantenimiento y fisiología de endometriosis. Así, los inhibidores de aromatasa se han sugerido para el tratamiento de endometriosis [Bulun et al (2000) Human Reproduction Update 6(5), 413-418, Bulun et al (2000) Trends in Endocrinology and Medicine 11(1), 22-27].

Análogos de GnRH administrados continuamente, al inhibir la producción de gonadotropinas de la glándula pituitaria, reducen las concentraciones de estradiol en circulación en el intervalo posmenopáusico. No se esperaba que los inhibidores de aromatasa bajaran las concentraciones de estradiol en el suero, no obstante, en mujeres premenopáusicas debido al mecanismo de retroalimentación, el eje hipotálamico-pituitario, de modo que cuando las concentraciones de estradiol en circulación caen, la glándula pituitaria produce más gonadotropinas, las que a su vez, estimulan la producción de estrógeno por los ovarios. Se ha planteado la hipótesis que las concentraciones incrementadas de la gonadotropina folitropina (FSH) pueden resultar en la formación de quistes en el ovario. Se esperaba que el uso concomitante de un agente de progestina con el inhibidor de aromatasa disminuyera este aumento repentino en gonadotropinas de la pituitaria. Otra ventaja de la administración concomitante de una progestina es que se esperaba que causara directamente el adelgazamiento del endometrio ectópico debido al efecto progestogénico dominante.

Aunque el estrógeno juega un papel patológico en la endometriosis, posee igualmente un efecto protector en un número de tejidos, tal como el hueso. Por consiguiente, el tratamiento de endometriosis con terapias reductoras de estrógeno puede tener un efecto colateral debido a la inhibición de los efectos protectores de estrógeno aparte de la inhibición de los efectos patológicos del estrógeno. Por ejemplo, el tratamiento de endometriosis con análogos de GnRH lleva a castrar niveles de estrógeno lo

17

cual se traduce en efectos secundarios, incluidos sangrado vaginal transitorio, sofocos, sequedad vaginal, deseo sexual disminuido, mastalgia, insomnio, depresión, irritabilidad y fatiga, cefalea, osteoporosis, y menor elasticidad de la piel.

Por consiguiente se requieren estrategias que inhiban los síntomas de endometriosis estimulados por estrógeno, con efectos secundarios mínimos. Se esperaría que la combinación de un inhibidor de aromatasa con una progestina tuviera alguna ventaja en relación con la pérdida ósea. No obstante, la adición ulterior de un estrógeno a esta combinación no sólo prevendría la pérdida ósea más eficazmente que la adición de una progestina solamente, sino también, se esperaría que frenara el sangrado intercurrente ("*breakthrough bleeding*") observado comúnmente con progestinas. No obstante, se esperaría que la adición de un estrógeno a pacientes con endometriosis en combinación con la terapia parcial de reducción de estrógeno de un inhibidor de aromatasa en mujeres premenopáusicas exacerbara la condición o redujera la eficacia del tratamiento con el inhibidor de aromatasa. De hecho, usando un modelo de endometriosis en estudios en ratones tipo silvestre ("*wild type mice*") y en ratones desprovistos de aromatasa ("*aromatase knockout mice*") Fang y colaboradores descubrieron que la adición de estrógeno al inhibidor de aromatasa letrozol resultó en aumentos en los tamaños de lesión endometrial y, por consiguiente, exacerbaba la endometriosis [Fang et al (2002) *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(7), 3460-3466]. Hemos estudiado la combinación de un inhibidor de aromatasa, una progestina y un estrógeno y, sorprendentemente, hemos descubierto que la adición de un estrógeno a la combinación de un inhibidor de aromatasa y una progestina, contrario a las expectativas, resulta en una mitigación eficaz de los síntomas en mujeres con endometriosis grave. Mas aún, esta terapia de combinación fue bien tolerada con sólo sofocos moderados, oligomenorragia intercurrente ("*breakthrough spotting*") y sin cambios significativos entre las mediciones de densitometría ósea de la espina dorsal y la cadera entre los valores de referencia y el pos-tratamiento.

Por consiguiente, de acuerdo con el primer aspecto de la invención se provee un método de tratamiento de endometriosis que comprende la administración de una combinación de un inhibidor de aromatasa, una progestina y un estrógeno.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se ofrece el uso de una combinación de un inhibidor de aromatasa, una progestina y un estrógeno en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de endometriosis.

De acuerdo con un aspecto más de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende una combinación de un inhibidor de aromatasa, una progestina y un estrógeno, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de endometriosis.

Para evitar dudas en tal composición farmacéutica, los componentes pueden formularse en la siguiente forma:

- (i) el inhibidor de aromatasa, progestina y estrógeno mezclados unos con otros en una formulación única.
- (ii) dos de los componentes mezclados unos con otros en una formulación única y un componente formulados por separado, para medicación simultánea o consecutiva, o
- (iii) cada componente formulado por separado, para medicación simultánea o consecutiva.

En esta especificación un inhibidor de aromatasa se define como un compuesto que impide la formación de estrógenos a partir de sus precursores metabólicos inhibiendo la enzima aromatasa. Ejemplos de inhibidores de aromatasa incluyen:

- (i) la testolactona (17 α -oxa-D-homoandroster-1,4-dien-3,17-diona) que se describe en el "Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism" 49, 672 (1979);
- (ii) los compuestos androsta-4,6-dien-3,17-diona, androsta-4,6-dien-17 beta ol-3-ona acetato, androsta-1,4,6-trien-3,17-diona, 4-androsten-19-cloro-3,17-diona, 4-androsten-3,6,17-triona que se describen en

"Endocrinology" 1973, Vol 92, No 3, página 874,

- (iii) los esteroides 19 alquilados que se describen en la solicitud de patente alemana DE 3124780,
- (iv) los 10-(1,2-propadienil)-esteroides que se describen en la solicitud de patente alemana numero DE 3124719,
- (v) los derivados de 19-tio-androstano que se describen en la solicitud de patente europea publicacion número EP-100566,
- (vi) la 4-androsten-4-ol-3,17-diona y sus ésteres que se describen en "Endocrinology" 1977, Vol 100, No 6, pagina 1684 y Patente de los Estados Unidos No 4,235,893,
- (vii) la 1 metil-15 alfa -alquil-androsta-1,4-dien-3 17-diona que se describe en la solicitud de patente alemana número DE 3539244,
- (viii) los derivados 10 beta -alquil-4,9(11)-estradieno que se describen en la solicitud de patente alemana número DE 3644358 y
- (ix) la 1,2 beta -metilen-6-metilen-4-androsten-3,17-diona que se describe en la Solicitud de Patente Europea EP 250 262

Otros ejemplos de inhibidores de aromatasa incluyen alarrestane, formestane, fadrozol, letrozol, pentrozol, anastrozol y vorozol

Un inhibidor de aromatasa mas preferido es anastrozol. El anastrozol puede administrarse en una dosis y/o programa para entregar entre 0.1 y 10 mg/día, preferiblemente, entre 0.5 y 5 mg/día, muy preferiblemente el anastrozol se administra a 1 mg/día.

En esta especificación una progestina se define como una sustancia progestagena sintetica o natural que imita algunas o todas las acciones de la progesterona. Ejemplos de progestinas incluyen derivados de 19-nortestosterona, tales como estranos y gonanos, y derivados de 17 α -acetoxiprogesterona (pregnanos). Ejemplos de estranos incluyen noretindrona y sus acetatos, y etnodiol diacetato. Ejemplos de gonanos incluyen norgestrel y levonorgestrel y los derivados menos andrógenos del levonorgestrel tales como desogestrel, norgestimate, y gestodeno. Otros ejemplos de progestinas incluyen norgestrel, levonorgestrel, noretindrona, noretindrona acetato, desogestrel, norgestimate y etnodiol diacetato. Una

progestina preferida es levonorgestrel. El levonorgestrel puede administrarse en una dosis y/o programa para entregar entre 0.05 y 0.15 mg/día, preferiblemente 0.1 mg/día.

En esta especificación los estrógenos se definen como compuestos que poseen actividad agonista en el receptor de estrógeno. Se contemplan los agonistas parciales y los agonistas totales, pero se prefieren los agonistas totales. Un ejemplo de un agonista parcial es tamoxifeno. Ejemplos de agonistas totales incluyen estrógeno, estradiol, mestranol y etinil estradiol. Otros ejemplos de agonistas totales incluyen estrógeno, estradiol y etinil estradiol. Estrógenos preferidos incluyen etinil estradiol y mestranol. Un estrógeno más preferido es etinil estradiol. El etinil estradiol puede administrarse en una dosis y/o programa para entregar entre 0.01 y 0.06 mg/día, preferiblemente 0.02 mg/día.

Convenientemente, los componentes progestina y estrógeno de la combinación de la invención podrían aportarse por una píldora de combinación para control de la natalidad que comprenda un estrógeno y una progestina. Ejemplos de tales píldoras de control de la natalidad incluyen tabletas que comprenden:

- (i) etinil estradiol y noretindrona,
- (ii) etinil estradiol y norgestimate,
- (iii) etinil estradiol y desogestrel,
- (iv) etinil estradiol y levonorgestrel,
- (v) etinil estradiol y gestodeno,
- (vi) etinil estradiol y norgestrel, y
- (vii) mestranol y noretindrona.

Una píldora preferida de combinación para control de la natalidad comprende etinil estradiol y levonorgestrel.

En un aspecto de la invención, la administración se lleva a cabo en forma continua, durante un mínimo de 6 meses. No obstante, se contempla asimismo el tratamiento durante 1 a 2 años. De igual manera se prevé el tratamiento durante más de 2

El tratamiento de mujeres pre-menopausicas es el más preferido, sin

embaigo, el tratamiento de mujeres pos-menopáusicas se contemplaría igualmente en aquellas mujeres para las cuales se consideraría la terapia de sustitución si bien actualmente se la estima contraindicada debido a preocupaciones con respecto a la endometriosis.

En otro aspecto la combinación de la invención se contempla para pacientes que no han respondido a una combinación de resección quirúrgica y/o una o mas tandas de tratamiento hormonal previo o subsiguiente. Ejemplos de tal terapia hormonal incluyen el tratamiento con análogos GnRH.

El término 'resección quirúrgica' se refiere a la extirpación quirúrgica de implantes endometrióticos y/o lisas de adhesiones causadas por cicatrización de endometriosis. La extirpación podría comprender la ablación mediante laser, por ejemplo.

Con el fin de llevar a cabo la invención, la combinación podría suministrarse en una sola formulación o múltiples formulaciones, que comprenda(n) uno o más de los componentes de la combinación. La administración de los elementos de la combinación podría administrarse simultáneamente, o cada componente podría administrarse en diferentes momentos. Se prefiere la administración simultánea. La combinación puede proveerse en varias formulaciones parenterales (verbigracia, suspensiones acuosas u oleosas) u orales (verbigracia, tabletas, polvos, capsulas, gránulos, suspensiones acuosas u oleosas). Preferiblemente, la combinación se provee en una formulación disponible oralmente para administrarse diariamente. No obstante, podrían usarse también formulaciones de liberación lenta u prolongada o formulaciones transcutáneas para administrar la combinación.

Por consiguiente, de acuerdo con una característica mas de la invención, se provee una formulación farmacéutica que comprende un inhibidor de aromatasa, una progestina y un estrógeno, preferiblemente una formulación farmacéutica para el tratamiento de endometriosis.

Para preparar formulaciones farmacéuticas de la invención pueden agregarse vehículos farmacéuticamente aceptables a los componentes de la

composicion, los cuales pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma solida incluyen polvos, tabletas, granulos dispersables, cápsulas y sellos ("cachets")

Un vehiculo solido puede ser una o mas sustancias que pueden actuar igualmente como "diluyentes, saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspension, aglutinantes, o agentes disgregantes de tabletas, tambien puede ser un material encapsulante

En polvos, el vehiculo es un sólido finamente dividido que se encuentra en mezcla con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo se mezcla con el vehiculo que posee las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados

Vehiculos apropiados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azucar, pectina, dextrina, almidon, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja fusión, manteca de cacao, y similares

El termino formulacion se propone incluir la mezcla del componente activo con material encapsulante como vehiculo que provee una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros vehiculos) esta rodeado por un vehiculo que, en esa forma, se encuentra en asociación con el. Analogamente se incluyen sellos. Tabletas, polvos, sellos y capsulas pueden usarse como presentaciones farmacéuticas solidas apropiadas para administracion oral

Las composiciones en forma liquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Soluciones en agua estéril o en agua-propilen glicol de los compuestos activos pueden mencionarse como un ejemplo de preparaciones liquidas apropiadas para administración parenteral. Las composiciones liquidas pueden formularse asimismo en solucion en solución acuosa de polietilen glicol. Las soluciones acuosas para administración oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, saborizantes, estabilizantes y espesantes apropiados, segun se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden

elaborarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua, junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas, resina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos en el arte de la formulación farmacéutica

La formulación farmacéutica puede estar en presentación de posología unitaria. En tal presentación, la composición se divide en dosis que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La presentación de posología unitaria puede ser una preparación empacada, conteniendo el empaque cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, tabletas empacadas, cápsulas, y polvos en frasquitos ("vials") o ampollas. La presentación de posología unitaria puede ser además una capsula, sello, o tableta en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas empacadas.

La invención se ilustrará ahora con referencia al siguiente ejemplo no limitante.

Se diseñó un estudio clínico para evaluar la eficacia de una combinación de un inhibidor de aromatasa, una progestina y un estrógeno en el tratamiento de endometriosis. Se incluyeron en el estudio 18 pacientes con fuerte dolor pélvico relacionado con endometriosis, quienes previamente no habían respondido a una combinación de extirpación quirúrgica y una o más tandas de tratamiento hormonal. Las pacientes tenían un intervalo de edad de 23 a 46, y todas las pacientes tenían un funcionamiento normal de los ovarios. Estas pacientes se trataron con el inhibidor oral de aromatasa anastrozol [Arimidex™] con 1 mg/día en combinación con una píldora de control de la natalidad que contenía estrógeno, Alesse 21™ una tableta por día [Alesse 21™ contiene levonorgestrel (0.1mg), una progestina y etinil estradiol (0.02mg), un estrógeno]. Las pacientes se evaluaron en cuanto a la intensidad del dolor y la intensidad de los efectos colaterales. De estas 18 pacientes, 9 pacientes completaron el estudio.

Dolor

Se empleó un sistema de calificación de dolor análogo/visual de auto-evaluación (VAS), que variaba en intensidad de 0 (ausencia de dolor) a 10 (dolor máximo), el cual se registraba diariamente. Todas las pacientes presentaron puntajes de dolor de valores de referencia entre 7 y 10. Tablas 1 y 2 muestran los resultados de las mediciones de dolor en el estudio. Tabla 1 muestra los datos para las 9 pacientes que completaron el estudio, Tabla 2 muestra los datos para todas las pacientes en el estudio, indicándose el número de pacientes en cada punto de tiempo. Los resultados muestran una disminución significativa en el dolor en las pacientes en cada punto de tiempo, con un aumento en el alivio del dolor hasta el punto de tiempo final de 6 meses.

Tabla 1 Calificaciones Mensuales Promedio de Dolor para las 9 Pacientes que completaron el Estudio

La significación estadística se evaluó por ANOVA seguida por la prueba de comparaciones múltiples de Newman-Keuls.

	Calificación Media de Dolor	Significación Estadística vs Pre-tratamiento	Significación Estadística vs 1 ^{er} mes
Pre-tratamiento	8.6		
1 ^{er} mes	6.1	$p < 0.01$	
2 ^o mes	5.3	$p < 0.001$	$p < 0.05$
6 ^{to} mes	4.6	$p < 0.0005$	

Tabla 2 Calificaciones Mensuales Promedio de Dolor para todas las Pacientes en el Estudio

	Puntaje Medio de Dolor ¹	Número de paciente
Pre-tratamiento	8.3	15
1 ^{er} mes	5.8	14

2° mes	52	14
6° mes	46	9

Todos los resultados mostraron significación estadística entre si

Efectos Colaterales

Los efectos colaterales se tomaron en las visitas oficiales programadas y se registraron en tarjetas de los pacientes. Los efectos colaterales potenciales que se monitorearon incluían falta de tolerabilidad (es decir, ausencia de síntomas hipoestrogenémicos, por ejemplo los asociados con el tratamiento con GnRH tales como sangrado vaginal transitorio, sofocos, sequedad vaginal, deseo sexual disminuido, mastalgia, insomnio, depresión, irritabilidad y fatiga, cefalea, osteoporosis, oligomenorragia intercurrente y menor elasticidad de la piel) y problemas de seguridad (es decir, ningún aumento repentino en gonadotropinas que llevan a la estimulación ovarica y formación de quistes y mediciones de densitometría ósea preservada)

Los efectos colaterales observados más consistentes fueron sofocos benignos y oligomenorragia intercurrente, aunque la oligomenorragia intercurrente ocurrió en unas cuantas pacientes casi exclusivamente como resultado de interrupciones inadvertidas de la píldora de control de natalidad que contenía estrógeno.

No se detectaron cambios significativos entre los valores de referencia y las mediciones de densitometría ósea DEXA pos-tratamiento de la cadera y de la columna vertebral.

Mediciones mensuales de FSH, LH, estradiol y estrono no mostraron alteraciones significativas con respecto a los valores de referencia. En consecuencia, no se observó un aumento repentino en gonadotropinas.

Por lo tanto, la combinación de un inhibidor de aromatasa, estrógeno y progestina resulta en un tratamiento eficaz de los síntomas de endometriosis, con un perfil de efectos colaterales relativamente benignos.

Reivindicaciones

- 1 El uso de una combinacion de un inhibidor de aromatasa, una progestina y un estrógeno en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de endometriosis
- 2 El uso de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde el inhibidor de aromatasa se selecciona de atamestano, formestano, fadrozol, letrozol, pentrozol, anastrozol y vorozol
- 3 El uso de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde el inhibidor de aromatasa es anastrozol
- 4 El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la progestina se selecciona de norgestrel, levonorgestrel, noretindrona, acetato de noretindrona, desogestrel, norgestimato y etnodiol diacetato
- 5 El uso de acuerdo con la Reivindicación 4 en donde la progestina es levonogestrel
- 6 El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el estrógeno se selecciona de etnil estradiol y mestranol
- 7 El uso de acuerdo con la Reivindicación 6 en donde el oestrogen es etnil estradiol
- 8 Una composicion farmaceutica que comprende una combinacion de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7
- 9 Una composición farmaceutica de acuerdo con la Reivindicación 8 para

el tratamiento de endometriosis

- 10 Un metodo del tratamiento de endometriosis que comprende la administración de una combinación de un inhibidor de aromatasa, una prugestina y un estrógeno

PATENT COOPERATION TREATY

AS 98 167

RJE
CB

29 MAR 2005

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY

CODE DATE YTD
EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
S-151 85 Södertälje
SUEDE

24 MAR 2005

2.3

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

15 03 2005

Applicant's or agent's file reference
100985 1 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/GB2004/000414

International filing date (day/month/year)
05.02.2004

Priority date (day/month/year)
05.02.2003

Applicant

ASTRAZENECA AB et al

- 1 The applicant is hereby notified that the International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes if any established on the international application.
- 2 A copy of the report and its annexes, if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- 3 Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB001).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 39(5) which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 39(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority

European Patent Office, P.O. Box 5518, Postfach 2
NL-2250 't Hof, Rijswijk, Pays-Bas
Tel: +31 70 340 2540; Telex: 31 65 epo nl
Fax: +31 70 340 2016

Authorized Officer

Janzing M

Tel: +31 70 340 4 40



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

CODE	DATE	NTD
A. RDN 24 MAR 2005 GP.		
DATA ENTERED		
FINAL		
CHECK		

Applicant or agent's file reference 100965 1 WO	FOR FURTHER ACTION See form PCT/PPA/10	
International application No PCT/GB2004/000414	International filing date (day/month/year) 03.02.2004	Priority date (day/month/year) 05.02.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/5685		
Applicant ASTRAZENECA AB et al		
1 This report is the international preliminary examination report established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 10 sheets, including this cover sheet 3 This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.18 and Section 807 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets but which the Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)		
4 This report contains indications relating to the following items ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statements under Article 36(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the request 24.08.2004	Date of completion of this report 15.03.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office P B 14718 Postfach 2 NL 2220 HV Rijswijk Pays Bas Tel +31 70 340 3040 Tlx 31 651 600 01 Fax +31 70 340 3016	Authorized Officer Clemen E Telephone No +31 70 340 4543 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No
PCT/GB2004/000414

Box No 1 Basis of the report

- 1 With regard to the language this report is based on the international application in the language in which it was filed unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on 1 translation from the original language into the following language which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
- 2 With regard to the elements* of the international application this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

Description, Pages

1-9 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

- 3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims Nos.
 - ☐ the drawings sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
- 4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims Nos.
 - ☐ the drawings sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superceded"

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/CB2004/000414

Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 1-10 (all partially)
because:
 - ☒ the said international application or the said claims Nos. 1-10 (partially) with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☒ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. 1-10 (all partially) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
see separate sheet
 - ☒ the claims, or said claims Nos. 1-10 (all partially) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
 - ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

33 30
International application No
PCT/GB2004/000414

Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1 7 10
	No	Claims	8-9
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1 10
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	see separate sheet
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70.7)

see separate sheet

Box No VI Certain documents cited

1 Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2 Non-written disclosures (Rule 70.8)

see separate sheet

Re Item II

Priority

The examination has been carried out assuming that the priority of the application is valid. However, attention is drawn to the fact that the documents which have been cited in the search report as E^a and P^a documents may become relevant in the national/regional examination phase.

Re Item III

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

III.1. Claim 10 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

III.2. This application does not meet the requirements of Article 5 and 6 PCT because claims 1-10 are not clear, nor sufficiently supported and the invention is not sufficiently disclosed by the description.

Present claims 1-10 relate to compounds defined by reference to a desirable characteristic or property namely "an aromatase inhibitor", "a progestin" and "an oestrogen". The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a limited number of such compounds. In the present case the claims so lack support and the application so lacks disclosure that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compounds by reference to their pharmacological profile. Again this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to a combination of the aromatase inhibitors specifically mentioned in claims 2 and 3 with the progestins specifically mentioned in claims 4 and 5 and the oestrogens specifically mentioned in claims 6 and 7.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

34 31
International application No

PCT/GB2004/000414

No International Preliminary Examination will be carried out in respect of subject-matter which is not covered by the search report (Rule 66 1(e) PCT) (see also item V I)

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

V.i The present statement expressed as to novelty, inventive step and industrial applicability refers only to matter for which an International Search Report has been drawn up (i.e. only for a pharmaceutical composition comprising a combination of the aromatase inhibitors specifically mentioned in claims 2 and 3 with the progestins specifically mentioned in claims 4 and 5 and the oestrogens specifically mentioned in claims 6 and 7, and its use for the treatment of endometriosis)

V.ii Present claims 1-10 involve compositions or substances in a method of treatment of the human/animal body. For the assessment of such claims on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment but may allow however claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

V.iii Reference is made to the following documents.

D1 US 2002/156059 A1 (ELLIESEN JOERG) 24 October 2002 (2002 10-24)

D2 US-A 5 550 107 (LABRIE FERNAND) 27 August 1996 (1996 08-27)

D3 ZUMPE D ET AL "Behavioral responses to Depo Provera, Fadrozole, and estradiol in castrated, testosterone-treated cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) The involvement of progestin receptors. PHYSIOLOGY AND BEHAVIOR, (1996) 60/2 (531-540) XP001190874

- D4 BULUN SERDAR E ET AL 'Molecular bases for treating endometriosis with aromatase inhibitors' HUMAN REPRODUCTION UPDATE vol 6 no. 5 September 2000 (2000-09), pages 413-418, XP008016314 ISSN 1355-4786 cited in the application
- D5 SURREY E ET AL 'Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis long-term follow-up' OBSTET & GYNECOL vol 99 no 5 part 1 May 2002 (2002-05) pages 709-719, XP002278907
- D6 GENAZZANI A R ET AL 'Hormone replacement therapy and cancer International Menopause Society Expert Workshop' GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY (2001) 15/6 (453-465) XP008030227

V iv Article 33(2) PCT

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 8 and 9 is not new in the sense of Article 33(2) PCT

(a) In this respect attention is drawn to the fact that the scope of claims 8 and 9 for which protection is sought as it is worded is regarded as a so-called 'first medical use'. Claims drafted in this way are only allowable if no other medical use has been earlier disclosed. Consequently, any document disclosing a medical use of a composition comprising a combination of an aromatase inhibitor, a progestin and an oestrogen will be novelty destroying for the subject-matter of those claims.

(b) Document D1 discloses a combination of an aromatase inhibitor, such as exemestane, formestane, pentrozole, fadrozole, anastrozole (arimidex) or vorozole with an oestrogen and a gestagen (p. 1, par. [0011] - p. 2, par. [0013]). The oestrogen can be a natural or a synthetic oestrogen, such as ethinylestradiol, and the gestagen can be desogestrel, levonorgestrel, norethisterone or norethisterone acetate (p. 2, par. [0020]-[0025]; examples 2, 3, claims 1-5, 7-8). The combination is used as an oestrogen replacement therapy (p. 1, par. [0005]-[0006]). Therefore, the subject-matter of claims 8 and 9 is not novel over D1.

(c) Document D2 discloses a combination of an anti-oestrogen with a progestin and an inhibitor of aromatase for the treatment of breast and endometrial cancer (column 1, lines 9-15, claims 1-5 and 6). The progestin can be levonorgestrel, desogestrel or norethindrone (column 11, lines 36-55), the anti-oestrogen can be tamoxifen, which also possesses some agonistic activity (column 11, line 57 - column 12, line 32). As tamoxifen falls under the

present definition of 'oestrogens' (see description p. 5 lines 14-16) the subject-matter of claims 8 and 9 is not novel over D2

(d) Document D3 discloses a therapeutic combination of the aromatase inhibitor fadrozole with medroxyprogesterone acetate and estradiol (abstract p. 532, right hand column, par. 2, Table 1). Therefore, the subject-matter of claims 8 and 9 is not novel over D3

V v Article 33(3) PCT

(a) The problem to be solved by the present application is the provision of an alternative medicine for the treatment of endometriosis with minimal side-effects (description p. 3, lines 5-7). The proposed solution is the use of a combination of an aromatase inhibitor, a progestin and an oestrogen (p. 3 lines 17-23).

(b) The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-7 and 10 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Document D4, which can be regarded as being the closest prior art, discloses that aromatase inhibitors such as anastrozole, can be used as therapeutic agents for the treatment of endometriosis, especially in aggressive endometriotic lesions resistant to other therapy, instead of e.g. GnRH agonists (p. 414, right-hand column, par. 1). However, even when a bisphosphonate and a calcium supplement is added, bone loss occurs as a side-effect of aromatase inhibitor therapy (p. 417, left-hand column, par. 2-3). It is suggested to investigate the role of various add-back regimens to prevent this potential side effect (p. 417, right-hand column, par. 1).

The subject-matter of present claims 1-7 and 10 differs herefrom in that a combination of an aromatase inhibitor with an estrogen and a progestin is used for the treatment of endometriosis.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of an aromatase inhibitor for the treatment of endometriosis while avoiding the hypoestrogenic side-effects associated therewith.

The solution proposed in claims 1-7 and 10 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Articles 52(1) and 56 EPC) based on each of the combinations of D4 with D5 or D4 with D1, taken individually.

(1) Document D5 discloses that bone mineral density loss is a known side-effect associated with the use of GnRH agonists for the treatment of endometriosis. Add-back

therapy e.g. with a combination of the progestin norethindrone acetate and an estrogen maintains the extended pain relief provided by the GnRH agonist, meanwhile preserving bone mineral density and suppressing vasomotor symptoms (abstract, p 709 right hand column, par 1 p 709, right-hand column par 3 - p 710, left-hand column, par 1, p 715, right hand column, par 1 p. 716, left-hand column par 1, p 717, right-hand column par 2, p 718 left-hand column par 2 p. 716 right-hand column par 2)

It was therefore obvious for the person skilled in the art knowing from D4 that aromatase inhibitors can be used for the treatment of endometriosis causing however bone loss as a side effect, and that add-back regimens should be investigated to prevent this potential side effect; and from D5 that add back therapy with estrogens and progestins can prevent such hypoestrogenic side-effects while maintaining the therapeutic efficacy of the GnRH agonists in the treatment of endometriosis, to at least try to add an estrogen and a progestin to the aromatase inhibitor for the treatment of endometriosis with a reasonable expectation of success

(2) A similar reasoning can be followed based on a combination of D4 and D1

Document D1 discloses that an additional estrogen deficiency which would occur as a result of aromatase inhibition is prevented by the accompanying hormone therapy with at least one substance that has estrogenic action (p 1, par [0010]). Such a substance can be a known substance used for standard hormone replacement therapy in menopause to correct symptoms of estrogen deficit, such as preparations that have estrogens and gestagens (p 2 par [0018]). Osteoporosis is avoided and possible lost bone mass is again built up (p 2, par [0031]). The aromatase inhibitor is exemplified by atamestane, formestane, pentrozole, fadrozole, anastrozole (arimidex) or vorozole. The estrogen can be a natural or a synthetic estrogen, such as ethinylestradiol, and the gestagen can be desogestrel, levonorgestrel, norethisterone or norethisterone acetate (see point V iv(b)).

It was therefore obvious for the person skilled in the art knowing from D4 that aromatase inhibitors can be used for the treatment of endometriosis, causing however bone loss as a side-effect, and that add-back regimens should be investigated to prevent this potential side-effect, and from D1 that accompanying hormone therapy with estrogens and gestagens can prevent estrogen deficiency caused by aromatase inhibitors, to at least try to add an estrogen and a progestin to the aromatase inhibitor for the treatment of endometriosis with a reasonable expectation of success

(c) In the absence of an unexpected effect, e.g. a synergistic effect for each specific combination claimed, including the combination of anastrozole, levonorgestrel and ethinyl

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

33
33
International application No.

PCT/GB2004/000414

estradiol (description, p 7, line 31 - p 9, line 19), the presence of an inventive step for the subject-matter of claims 1-7 and 10 cannot be recognised at present since the skilled person would have expected at least some beneficial effect from the combination of these compounds. It is to be noted that additive effects do not account for the presence of an inventive step. Since they are not predictable, generalisations of a synergistic effect to other members of a same therapeutic class are not allowable, as it is clear from D6, p 482, right hand column, par 4, that one cannot generalise for e.g. all progestins and estrogens.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO-A-03082336	09/10/03	03/04/03	03/04/02
WO-A-03082299	09/10/03	03/04/03	03/04/02

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitente.

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A.

ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
S-151 85 Södertälje
SUECIA

PCT

COMUNICACIÓN SOBRE EL ENVÍO DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

15.03.2006

No de Expediente del Solicitante o Apoderado

100885-1 WO

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No de Solicitud Internacional

PCT/GB2004/000414

Fecha Internacional de Presentación

(día/mes/año)

03 02 2004

Fecha de Prioridad

(día/mes/año)

05 02 2003

Solicitante

ASTRAZENECA AB et al.

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.

2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes, se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.

3. A solicitud de una oficina seleccionada la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y le remitirá a esta oficina.

4. RECORDATORIO

Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después) tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también la información remitida por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si se tiene que enviar a una oficina seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a las oficinas seleccionadas respectivas.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las oficinas seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial descritos en Artículo 33(2) a (4) sirven meramente los propósitos del examen preliminar internacional y que "todo Estado Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para efectos de decidir si la invención reivindicada es patentable o no" (véase también Artículo 27(3)). Los criterios adicionales pueden incluir, por ejemplo, exención de patentabilidad y los requerimientos, si se permite la divulgación, y de claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del
Examen Preliminar Internacional IPEA



Oficina Europea de Patentes P.B. 5018 Patenthaus 2
NI-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. + 31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax + 31-70 340 3018

Empleado Autorizado

Jansing, M

Tel. + 31 70 340-4140



Formulario PCT/PEA/416 (Enero 2004)

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (Capítulo II del tratado de Cooperación en Materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100965-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/GB2004/000414	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 03 02 2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 05 02 2003
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K31/5685		
Solicitante ASTRAZENECA AB et al		

- El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional bajo Artículo 36 y transmitido a solicitante de acuerdo con el Artículo 36
- El presente informe comprende un total de 10 hojas, inclusive esta portada
- Este informe se acompaña igualmente por ANEXOS, que comprenden:
 - ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue:
 - ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que se han corregido y constituyen la base del presente informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Oficina (véase Regla 70.15 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero que esta Oficina considera que contienen una corrección que va más allá de la divulgación en la solicitud internacional tal como se presentó como se indica en el ítem 4 de Cuadro No. I y el Cuadro Adicional
 - ☐ (enviado a la Oficina Internacional únicamente) un total de (indicar tipo y número de medios electrónicos) que contienen un listado de secuencias y/o tablas relacionadas con este asunto, en formato de lectura por computador únicamente, como se indica en el Cuadro Adicional Relativo al Listado de Secuencias (véase Sección 802 de las Instrucciones Administrativas)

- El presente informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:
 - ☒ Cuadro No. I Base del Informe
 - ☐ Cuadro No. II Prioridad
 - ☒ Cuadro No. III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
 - ☐ Cuadro No. IV Uniformidad deficiente de la invención
 - ☒ Cuadro No. V Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
 - ☐ Cuadro No. VI Ciertos documentos enumerados
 - ☐ Cuadro No. VII Ciertas deficiencias del registro internacional
 - ☐ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 24 08 2004	Fecha de la preparación del presente informe 15 03.2005
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional  Oficina Europea de Patentes P.B. 6818 Patentstrasse 2 NO-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. + 31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 000 nl Fax: + 31 70 340 - 3016	Empleado Autorizado Cielen, E Tel. + 31 70 340-4140 

Formulario PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

Cuadro No 1 Base del Informe

- 1 En lo concerniente al idioma El presente informe se basa en la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto
- ☐ El presente informe se basa en traducciones del idioma original al siguiente idioma INGLÉS que es el idioma de una traducción suministrada para los efectos de
- ☐ la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ la publicación de la solicitud internacional (según la regla 12.4).
 - ☐ el examen preliminar internacional (según las reglas 55.2 y/o 55.3)
- 2 Con respecto a los elementos* de la solicitud internacional este informe se basa en (hojas intercambiables que se han suministrado a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se tienen en este informe por "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe).

Descripción páginas

1 9 versión original

Reivindicaciones, No

1 10 versión original

- ☐ Un listado de secuencias y/o cualquier tabla(s) relacionada(s) – véase Cuadro Adicional relativo al Listado de Secuencias
- 3 ☐ Las correcciones han resultado en la cancelación de
- ☐ la descripción páginas
 - ☐ las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ los dibujos hojas/figs.
 - ☐ el listado de secuencias (especificar)
 - ☐ cualquier tabla(s) relacionada con el listado de secuencias (especificar)
- 4 ☐ El presente informe se preparó como si no se hubieran hecho (algunas de) las correcciones anexadas a este informe y enumeradas a continuación ya que éstas, por las razones aducidas en concepto de la oficina van más allá del contenido de divulgación en la versión presentada originalmente (Regla 70.2 (c)).
- ☐ la descripción páginas.
 - ☐ las reivindicaciones Nos.
 - ☐ los dibujos hojas/figs.
 - ☐ el listado de secuencias (especificar)
 - ☐ cualquier tabla(s) relacionada con el listado de secuencias (especificar)

Si se aplica el punto 4 algunas o todas estas hojas pueden estar marcadas como "reemplazadas."

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2004/D00414

Cuadro No III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación Industrial

- 1 Los interrogantes en cuanto a si la invención reivindicada parece ser novedosa implicar una actividad inventiva (no ser obvia), o tener posibilidad de aplicación industrial no se han examinado con respecto a

- ☐ la solicitud internacional en su totalidad
☒ reivindicaciones, Nos. 1-10 (todas parcialmente)

porque:

- ☒ la aplicación internacional citada, o las reivindicaciones citadas Nos. 1-10 (parcialmente) se refieren al asunto en cuestión que no requieren un examen preliminar internacional (especificar)

véase hoja separada

- ☒ la descripción reivindicaciones o dibujos (indicar elementos particulares más adelante) o las reivindicaciones citadas Nos. 1-10 (todas parcialmente) son tan ambiguas que no pudo formarse un concepto significativo (especificar).

véase hoja separada

- ☒ las reivindicaciones, o las reivindicaciones citadas Nos. 1-10 (todas parcialmente) están tan inadecuadamente fundamentadas por la descripción que no pudo formarse un concepto significativo

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para las citadas reivindicaciones Nos.

- ☐ el listado de secuencia de aminoácidos y/o nucleótidos no cumple la norma contemplada en Anexo C de las Instrucciones Administrativas

El formato escrito

- ☐ no se entregó

- ☐ no cumple la norma

El formato de lectura por computador

- ☐ no se entregó

- ☐ no cumple la norma

- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o listado de secuencias de aminoácidos si únicamente en formato de lectura por computador no cumplen los requerimientos técnicos estipulados en Anexo C-A de las Instrucciones Administrativas

- ☐ Véase Hoja Separada para más detalles

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No
PCT/GB2004/000414

Cuadro No V Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial documentos y explicaciones que sustentan esta declaración

1 DECLARACIÓN

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones	1 7 10
	No	Reivindicaciones	8-9
Actividad Inventiva (IS)	Si	Reivindicaciones	
	No	Reivindicaciones	1 10
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Si	Reivindicaciones	véase hoja separada
	No	Reivindicaciones	

2 Documentos y explicaciones (Regla 70 7)

Véase hoja separada

Cuadro No. VI Ciertos documentos citados

- 1 Ciertos documentos publicados (Regla 70 10
y/o
2. Divulgaciones no escritas (Regla 70 9)
Véase Hoja Separada

Ref Punto II

Prioridad

El examen se llevó a cabo asumiendo que la prioridad de la solicitud es válida. Sin embargo, se llama la atención al hecho de que los documentos que se han citado en el informe de búsqueda como documentos "E" y "P" pueden volverse relevantes en la fase de examen nacional/regional.

Ref Punto III

Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

III I La reivindicación 10 se relaciona con un asunto que, en opinión de esta Oficina, está cubierto por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no puede formularse un dictamen con respecto a la posibilidad de aplicación industrial del asunto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

III II Esta solicitud no satisface los requerimientos del Artículo 5 y 6 PCT, porque las reivindicaciones 1-10 no son claras, ni están suficientemente sustentadas y la invención no se divulga suficientemente por la descripción.

Las presentes reivindicaciones 1-10 se refieren a compuestos definidos por referencia a una característica o propiedad deseable, a saber, "un inhibidor de aromatasa", "una progestina" y "un estrógeno". Las reivindicaciones cubren todos los compuestos que poseen esta característica o propiedad mientras que la solicitud brinda sustento a tenor del Artículo 6 PCT y ofrece divulgación a tenor del Artículo 5 PCT sólo para un número limitado de tales compuestos. En el presente caso, las reivindicaciones carecen de sustento y la solicitud carece de divulgación, de tal modo que es imposible una búsqueda significativa sobre la totalidad del ámbito reivindicado. Independientemente del razonamiento anterior, las reivindicaciones carecen igualmente de claridad (Artículo 6 PCT). Se hace un intento por definir los compuestos por referencia a su perfil farmacológico. Nuevamente, esta falta de claridad en el presente caso es tal que hace imposible una búsqueda significativa sobre la totalidad del ámbito reivindicado.

En consecuencia, la búsqueda se ha llevado a cabo para aquellas partes de las reivindicaciones que manifiestamente son claras, se sustentan y divulgan, a saber, aquellas partes que se refieren a una combinación de los inhibidores de aromatasa específicamente mencionados en las reivindicaciones 2 y 3 con las progestinas específicamente mencionadas en las reivindicaciones 4 y 5 y los estrógenos específicamente mencionados en las reivindicaciones 6 y 7.

No se llevará a cabo un Examen Preliminar Internacional con respecto al asunto que no está cubierto por el informe de búsqueda (Regla 88 1 (e) PCT) (véase también Punto V i)

Ref. Punto V

Declaración motivada con respecto a la novedad, la actividad inventiva o la posibilidad de aplicación industrial, documentos y explicaciones que sustentan esta declaración

V i La presente declaración expresada en cuanto a la novedad la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial se refiere únicamente al asunto para el cual se ha redactado un Informe de Búsqueda Internacional (es decir, únicamente para una formulación farmacéutica que comprende una combinación de los inhibidores de aromatasa mencionados específicamente en las reivindicaciones 2 y 3 con las progestinas mencionadas específicamente en las reivindicaciones 4 y 5 y los estrógenos mencionados específicamente en las reivindicaciones 6 y 7, y su uso para el tratamiento de endometriosis)

V ii Las presentes reivindicaciones 1 10 involucran composiciones o sustancias en un método de tratamiento del cuerpo humano/animal. Para la evaluación de tales reivindicaciones sobre la cuestión de si tienen posibilidad de aplicación industrial, no existen criterios unificados en los Países Signatarios del PCT. La patentabilidad puede ser asimismo dependientes de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina Europea de Patentes (EPO), por ejemplo no reconoce como industrialmente aplicable el asunto de reivindicaciones al uso de un compuesto en tratamiento médico, pero pueden permitir sin embargo reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

V iii Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 US 2002/156059 A1 (ELLIESEN JOERG) 24 October 2002 (2002-10-24)

D2 US-A-5 550 107 (LABRIE FERNAND) 27 August 1996 (1996-08-27)

D3 ZUMPE D ET AL. 'Behavioral responses to Depo-Provera, Fadrozole, and estradiol in castrated testosterone-treated cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) The involvement of progestin receptors' PHYSIOLOGY AND BEHAVIOR (1996) 60/2 (531 -540) , XP001190874

- D4. BULUN SERDAR E ET AL 'Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors' HUMAN REPRODUCTION UPDATE vol 6, no 5, septiembre de 2000 (2000-09) páginas 413-418 XP008016314 ISSN 1355-4788 citado en la solicitud
- D5. SURREY E. ET AL 'Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis. long-term follow-up' OBSTET & GYNECOL vol 99 no. 6 part 1, mayo de 2002 (2002-05) páginas 709-719 XP002278907
- D6. GENAZZANI A.R. ET AL 'Hormone replacement therapy and cancer' International Menopause Society Expert Workshop' GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY (2001) 15/8 (463-465) XP008030227

V iv Artículo 33(2) PCT

La presente solicitud no satisface los criterios del Artículo 33(1) PCT, porque el asunto de las reivindicaciones 8 y 9 no es nuevo en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

(a) A este respecto se llama la atención al hecho de que el ámbito de las reivindicaciones 8 y 9 para las cuales se busca protección tal como se formula se considera como un así denominado "primer uso médico". Las reivindicaciones redactadas de esta manera sólo son permitibles si previamente no se ha divulgado ningún otro uso médico. En consecuencia cualquier documento que divulgue un uso médico de una composición que comprenda una combinación de un inhibidor de aromatasa, una progestina y un estrógeno aniquilará la novedad del asunto de esas reivindicaciones.

(b) Documento D1 divulga una combinación de un inhibidor de aromatasa tal como atamestane, formestane, pentrozol, fadrozol, anastrozol (arimidex) o vorozol con un estrógeno y un gestágeno (página 1 párrafo [0011] página 2 párrafo [0013]). El estrógeno puede ser un estrógeno natural o sintético tal como etinilestradiol y el gestágeno puede ser desogestrel, levonorgestrel, noretisterona o noretisterona acetato (página 2 párrafo [0020]-[0025] ejemplos 2-3 reivindicaciones 1-6 7-8). La combinación se usa como una terapia de sustitución de estrógeno (página 1 párrafo [0005]-[0006]). Por lo tanto el asunto de las reivindicaciones 8 y 9 no es novedoso en razón de D1.

(c) Documento D2 divulga una combinación de un anti-estrógeno con una progestina y un inhibidor de aromatasa para el tratamiento del cáncer de mama y del endometrio (columna 1, renglones 9-15 reivindicaciones 1-5 y 6). La progestina puede ser levonorgestrel, desogestrel o noretindrona (columna 11, renglones 36-55) el anti-estrógeno puede ser tamoxifeno el cual posee además alguna actividad agonista (columna 11 renglón 57 - columna 12, renglón 32). Como el tamoxifeno es

bajo la presente definición de "estrógenos" (véase descripción página 5 renglones 14-16) el asunto de las reivindicaciones 8 y 9 no es novedoso en razón de D2

(d) Documento D3 divulga una combinación terapéutica del inhibidor de aromatasa fadrozol con medroxiprogesterona acetato y estradiol (extracto página 532, columna de la derecha, párrafo 2 Tabla 1) Por lo tanto el asunto de las reivindicaciones 8 y 9 no es novedoso en razón de D3

V v Artículo 33(3) PCT

(a) El problema a resolver por la presente solicitud es la provisión de una medicina alternativa para el tratamiento de endometriosis con efectos colaterales mínimos (descripción, página 3 renglones 5-7) La solución propuesta es el uso de una combinación de un inhibidor de aromatasa una progestina y un estrógeno (página 3, renglones 17-23)

(b) La presente solicitud no satisface los criterios del Artículo 33(1) PCT porque el asunto de las reivindicaciones 1-7 y 10 no involucra una actividad inventiva en el sentido del Artículo 33(3) PCT

Documento D4 el cual puede considerarse como el arte previo más próximo divulga que inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, pueden usarse como agentes terapéuticos para el tratamiento de endometriosis especialmente en lesiones endometrióticas crónicas activas, resistentes a otra terapia, en lugar de verbigracia agonistas de GnRH (página 414 columna de la derecha, párrafo 1) No obstante, incluso si se agregan un bisfosfonato y un suplemento de calcio ocurre pérdida ósea como un efecto colateral de la terapia con inhibidor de aromatasa (página 417 columna de la izquierda párrafo 2-3) Se sugiere investigar el papel de varias pautas posológicas de adición posterior de hormonas ("add-back regimens") para evitar un efecto colateral potencial (página 417 columna de la derecha párrafo 1)

El asunto de las presentes reivindicaciones 1-7 y 10 difiere de esto en que se emplea una combinación de un inhibidor de aromatasa con un estrógeno y una progestina para el tratamiento de endometriosis.

En consecuencia el problema a resolver por la presente invención puede considerarse como la provisión de un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de endometriosis evitando al mismo tiempo los efectos colaterales hipo-estrógenos asociados con él

No puede considerarse que la solución propuesta en las reivindicaciones 1-7 y 10 de la presente solicitud involucren una actividad inventiva (Artículos 52(1) y 56 EPC) basada en cada una de las combinaciones de D4 con D5 ó D4 con D1, tomadas individualmente

(1) Documento D5 divulga que la pérdida de densidad de minerales óseos es un efecto colateral conocido asociado con el uso de agonistas de GnRH para el tratamiento de endometriosis La terapia de adición posterior de hormonas ("add-back therapy"),

Verbigracia, con una combinación de la progestina noretindrona acetato y un estrógeno mantiene el alivio prolongado del dolor aportado por el agonista de GnRH, preservando al mismo tiempo la densidad de los minerales óseos y suprimiendo los síntomas vasomotores (extracto página 709 columna de la derecha párrafo 1 página 709 columna de la derecha párrafo 3 - página 710 columna de la izquierda párrafo 1 página 715 columna de la derecha párrafo 1 - página 716 columna de la izquierda, párrafo 1 página 717 columna de la derecha párrafo 2 página 718, columna de la izquierda párrafo 2 página 718, columna de la derecha párrafo 2)

Por lo tanto era obvio para la persona experta en el arte, enterada de D4 que los inhibidores de aromatasa pueden emplearse para el tratamiento de endometriosis que causan sin embargo pérdida ósea como efecto colateral, y que deberían investigarse las pautas posológicas de adición posterior de hormonas (*"add-back regimens"*) para evitar este efecto colateral potencial, y enterada de D5 que la terapia de adición posterior de hormonas (*"add-back therapy"*) con estrógenos y progestinas puede prevenir tales efectos colaterales hipo-estrógenos manteniendo al mismo tiempo la eficacia terapéutica de los agonistas de GnRH en el tratamiento de endometriosis para intentar por lo menos agregar un estrógeno y una progestina al inhibidor de aromatasa para el tratamiento de endometriosis con una expectativa razonable de éxito

(2) Un razonamiento similar puede seguirse con base en una combinación de D4 y D1

Documento D1 divulga que una deficiencia adicional de estrógeno que ocurriría como resultado de la inhibición de aromatasa, se evita por la terapia hormonal concomitante con por lo menos una sustancia que posea acción estrógena (página 1 párrafo [0010]) Tal sustancia puede conocerse como una sustancia usada para terapia estándar de sustitución hormonal en la menopausia para corregir síntomas de deficiencia de estrógeno, tal como preparaciones que contienen estrógenos y gestágenos (página 2, párrafo [0018]) Se evita la osteoporosis se restablece la posible pérdida de masa ósea (página 2 párrafo [0031]) El inhibidor de aromatasa se ejemplifica por atamestane formestane, pentrozol fadrozol anastrozol (arimidex) o vorozol El estrógeno puede ser un estrógeno natural o sintético tal como etinilestradiol y el gestágeno puede ser desogestrel levonorgestrel noretisterona o noretisterona acetato (véase Punto V iv(b))

Era, por lo tanto obvio para la persona experta en el arte sabiendo de D4 que los inhibidores de aromatasa pueden usarse para el tratamiento de endometriosis al causar sin embargo pérdida ósea como efecto colateral y que deberían investigarse pautas posológicas de adición posterior de hormonas (*"add-back regimens"*) para prevenir este efecto colateral potencial y sabiendo de D1 que la terapia hormonal concomitante con estrógenos y gestágenos puede evitar la deficiencia de estrógeno causada por inhibidores de aromatasa tratar por lo menos de agregar un estrógeno y una progestina al inhibidor de aromatasa para el tratamiento de endometriosis con una expectativa razonable de éxito

(c) En la ausencia de un efecto inesperado, verbigracia un efecto sinérgico para cada combinación específica reivindicada incluida la combinación de anastrozol levonorgestrel y etinil

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL (HOJA SEPARADA)**

**Solicitud Internacional No.
PCT/GB2004/000414**

estradiol (descripción, página 7 renglón 31 - página 9, renglón 19), no puede reconocerse la presencia de una actividad inventiva para el asunto de las reivindicaciones 1-7 y 10, puesto que la persona experta habría esperado por lo menos algún efecto benéfico de la combinación de estos compuestos. Hay que anotar que los efectos aditivos no justifican la presencia de una actividad inventiva. Puesto que no son predecibles, las generalizaciones de un efecto sinérgico a otros miembros de una misma clase terapéutica no son permisibles, como es evidente de D6, página 462, columna de la derecha, párrafo 4 que no se puede generalizar, por ejemplo para todas las progestinas y estrógenos.

Ref. Punto VI

Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de Presentación (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO-A-03082336	09/10/03	03/04/03	03/04/02
WO-A-03082299	09/10/03	03/04/03	03/04/02

45

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instruction 428)

To

ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
S-161 86 Södertälje
SwedenCC SCU
RTD

Date of mailing (day/month/year)	16 September 2004 (16.09.2004)	Code	428	DATE	
Applicant's or agent's file reference	100965 1 WO	AMCOM	30 SEP 2004	GPS	
International application No	PCT/GB2004/000414	ENTERED		International filed date (day/month/year)	03 February 2004 (03.02.2004)
		FINAL			
		CHECK			

IMPORTANT NOTIFICATION

1 The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

 ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
P O Box 272
Merevale
Alderley Park, Macclesfield
Cheshire SK10 4QR
United Kingdom

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

+44 1625 230148

Facsimile No.

+44 1625 510/62

Teleprinter No.

2 The International Bureau has notified the applicant that the following change has been recorded concerning:

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

Name and Address

 ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
S 161 86 Södertälje
Sweden

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

46 8 553 260 00

Facsimile No.

46 8 553 288 20

Teleprinter No.

3. further observations, if necessary

4. A copy of this notification has been sent to

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

 The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41 22) 338 8740

Authorized officer

Peggy Steunenberg -

Telephone No. (41 22) 338 8452

49 46
The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below

IPKA/ EPO

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPKA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 100965-1 WO	
International application No. PCT/GB04/00414	International filing date (day/month/year) 03 February 2004 (03.02.2004)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 05 February 2003 (05.02.2003)	
Title of Invention COMPOSITION COMPRISING A COMBINATION OF AN AROMATASE INHIBITOR, A PROGESTIN AND AN OESTROGEN AND ITS USE FOR THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA AB SE-151 85 Sodertalje Sweden	
Telephone No. +44 1825 510057	
Facsimile No. +46 8 553 28820	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality SE	State (that is, country) of residence: SE
Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA UK LIMITED 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	
State (that is, country) of nationality GB	State (that is, country) of residence: GB
Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) RUBIN Stephen 14 Bridle Path Southampton New Jersey 08088 United States of America	
State (that is, country) of nationality US	State (that is, country) of residence: US
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
 and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.
☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation
 The address must include postal code and name of country.)

Agent
 ASTRAZENECA
 Global Intellectual Property
 SE-151 85 Sodertälje
 Sweden

Telephone No.

+44 1625 510057

Facsimile No.

+46 8 553 28820

Telep-inter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**Statement concerning amendments ***

1 The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2 ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3 ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69 1(d).

4 ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 64bis 1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination **English**

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following document(s) in the language referred to in Box No. IV for the purposes of international preliminary examination:

- | | |
|---|--------|
| 1. translation of international application | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | sheets |
| 3. copy (or where required, translation) of amendments under Article 19 | sheets |
| 4. copy (or where required, translation) of statement under Article 19 | sheets |
| 5. letter | sheets |
| 6. other (specify) | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only
received not received

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below

- | | |
|---|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney - reference number if any | 8. ☐ other (specify) |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not clear from reading the demand).

P J French

Philip Joseph FRENCH
Global Intellectual Property Patents AstraZeneca AB

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 56.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5 below does not apply.
- ☐ The applicant has been informed accordingly
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCLUDED pursuant to Rule 82

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis 1(a) and item 7 or 8, below does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis 1(a) as extended by virtue of Rule 80.5
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis 1(a), the delay in arrival is EXCLUDED pursuant to Rule 82

For International Bureau use only

Demand received from IEA on

PCT

FEE CALCULATION SHEET

ANNEX to the Demand

International application No PCT/GB04/00414	For International Preliminary Examining Authority use only								
Applicant's or agent's file reference 100985-1 WO	Date stamp of the TLA								
Applicant AstraZeneca AB et al									
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES									
1 Preliminary examination fee	EURO 1530 00 P								
2 Handling fee (Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at P is 25% of the handling fee)	EURO 129 00 R								
3 Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and R and enter total in the TOTAL box	EURO 1659 00 TOTAL								
MODE OF PAYMENT									
<table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPBA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify)</td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPBA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify)
☒ authorization to charge deposit account with the IPBA (see below)	☐ cash								
☐ cheque	☐ revenue stamps								
☐ postal money order	☐ coupons								
☐ bank draft	☐ other (specify)								
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPBAs)</i>									
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.	IPBA <u>EPO</u>								
☒ (This check box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the EPE ² so permit.) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	Deposit Account No. <u>2810 0023</u>								
	Date <u>16th August 2004</u>								
	Name <u>Shirley Douglas</u>								
	Signature <u>[Signature]</u>								

5X 48

PCT REQUEST

Dup.ests of Original

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and PCT International Application	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3 50 (Build 0002 162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100965-1 WO
I	Title of invention	METHOD OF TREATMENT
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG 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 MK MN MW MX MZ NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II 4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	Sodertalje SE-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II 7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+44 1625 510752

PCT REQUEST

Duplicate of Original

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST First)	RUBIN Stephen
III-2-5	Address:	14 Bridle Path Southampton, New Jersey 08088 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
IV 1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	This person identified below is hereby has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as	agent
IV 1-1	Name:	ASTRAZENECA
IV 1-2	Address:	Global Intellectual Property P O Box 272 Mereside Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4GR United Kingdom
IV 1-3	Telephone No	+44 1625 230148
IV 1-4	Facsimile No	+44 1625 510752
V	DESIGNATIONS	
V 1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and where applicable for the grant of both regional and national patents.	

5/6 49.

PCT REQUEST

Duplicate of Original

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1.1	Filing date	05 February 2003 (05 02 2003)	
VI-1.2	Number	0302572 3	
VI-1.3	Country	GB	
VI-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII	Declarations	Number of declarations	
VII.1	Declaration as to the clarity of the invention	-	
VII.2	Declaration as to the applicant's intention as to the international filing date to apply for and be granted a patent	-	
VII.3	Declaration as to the applicant's entitlement as to the international filing date to claim the priority of the earlier application	-	
VII.4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII.5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheet(s))	4	✓
IX-2	Description	9	-
IX-3	Claims	1	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-6	TOTAL	15	
IX-8	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original or certified power of attorney	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT SAFE physical receipt	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1.1	Name	ASTRAZENECA AB	
X-1.2	Name of signatory	Philip Joseph FRENCH	
X-1.3	Capacity	Agent	

PCT REQUEST

Duplicate of Original

X-2	Signature of applicant, agent or common representative	
X-2-1	Name of/AST Firm	
X-2-2	Name of signatory	
X-2-3	Capacity	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 14(2)	
5	International Searching Authority	ISA / EP
10-5	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

57 30

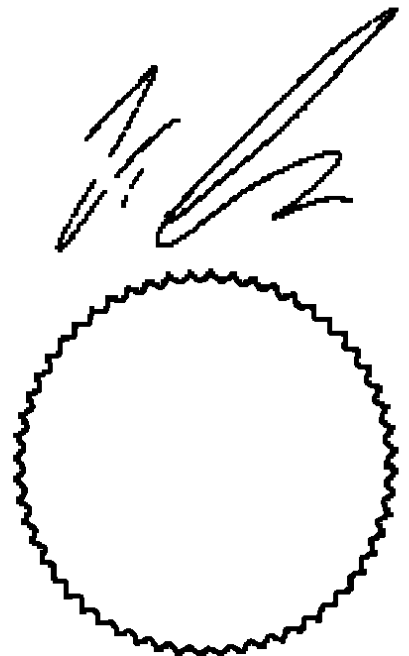
I, **KENNETH GREENWOOD**, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document are genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 14th day of June Two
Thousand and Five

**HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT**



51

APCMTULLI

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1 Country **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland**
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2 Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par

3 Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4 Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
en revêtu du sceau/stamp de

5 at London/Londres **Certified/Aucsté**
6. Date 16 June 2005

7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et des Communautés.

8 Number/sous No **G728302**

9 Stamp **10. Signature: K. Khan**
Univer



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961 it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalization certificate only confirms that the signature and/or stamp on the document is authentic. It does not confirm the content of the document nor certify that the person is...

ASSIGNMENT

TRANSFER

The undersigned

ahígo firmado

RUBIN Stephen

domiciled in

domiciliado en

14 Bridge Path Southampton NJ 08085, United States

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de

COMPOSITION COMPRISING A COMBINATION OF AN AROMATASE INHIBITOR, A PROGESTIN AND
AN OESTROGEN AND ITS USE FOR THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

state as well that assign without reservations or
limitation in favor of

Declar asimismo que ced y
transf en reserva de Emigración (favor de la
sociedad

ASTAZULCA AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciled in

domiciliado en

SE 151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent in said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply in its
name for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia


RUBIN Stephen

53

**TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a AstraZeneca AB
firmado por el cedente y el cesionario**

Yo **KENNETH GREENWOOD** Notario Publico del Pueblo de Egham en Surrey
debidamente admitido y jurado practicando en dicho pueblo

CERTIFICO Y DOY FE POR EL PRESENTE

**QUE las firmas puestas y suscritas al plé del documento anexo al presente son
genuinas**

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he puesto mi firma y fijado mi Sello de Oficina en
el anteriormente mencionado Pueblo de Egham este 14 de Junio de Dos Mil
Cinco

**HORNE ENGTALL AND FREEMAN
NOTARIO PUBLICO
MI COMISION ES PERMANENTE**

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

- 1 Pais. Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento publico
- 2 ha sido firmado por Kenneth Greenwood
- 3 Actuando en capacidad de Notario Publico
- 4 Lleva el sello/timbre de Dicho Notario Publico

Certificado

- | | | | |
|---|---|----|------------------------|
| 5 | en Londres | 6 | el 18 de Junio de 2005 |
| 7 | por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Relaciones
Exteriores y de la Mancomunidad | | |
| 8 | No. G728302 | | |
| 9 | Sello/timbre | 10 | Firma K Khan |

Por el Secretario de Estado

Si este documento va a usarse en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961 debe presentarse ante la sección consular de la nación que representa ese país. Una apostilla o certificado de legislación solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en los documentos son genuinos. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina de Exterior y de la Mancomunidad apruebe los contenidos.

Brigard & Castro

BOGOTA COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRA7ENCA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-Sodertalje Sweden

Nombramos a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S

de Bogotá Colombia apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente para recaer de las oficinas y autoridades colombianas administrativas judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso la obtención de patentes de invención registros de marcas diseños industriales, modelos de utilidad depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales así como sus prórrogas renovaciones, anotaciones de traspaso cambios de nombre y/o domicilio elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez corporación funcionario público o autoridad en acciones judiciales administrativas y de policía tales como oposiciones al registro de marcas acciones de caducidad cancelación y nulidad acciones reivindicatorias acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de competencia desleal, demandas penales acciones de indemnización de perjuicios reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales modelos de utilidad en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares

of Bogotá Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative judicial and police offices and authorities, in any instance privileges of patents of invention registration of trademarks, industrial designs and utility models registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto certificates of obtainers of vegetable varieties as well as extensions renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above to prepare prosecute and register licenses of any kind to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge corporation public official or authority in judicial administrative and police actions such as oppositions to the registration of trademarks, caducity cancellation and nullity actions claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses action of unfair competition, penal demands actions of indemnities for damages, claims or observations on patent applications models industrial designs and utility models in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings

A este efecto, lo(s) facultamos para elevar solicitudes formular descripciones enmiendas protestas declaraciones, oposiciones cancelaciones, nulidades apelaciones y reclamos pagar impuestos, multas y gravámenes prescritos por la ley renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo y en general para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses) con todas las demás facultades legales necesarias

To that effect they are hereby empowered to file applications formulate descriptions amendments, protests, declarations oppositions, cancellations nullities appeals and claims to pay taxes quotas and assessments prescribed by law renounce or waive the rights granted or in the process of granting to receive all kind of documents and valuables giving the respective release of receipt, and in general to take before said authorities the necessary steps to such effect and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mí (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir transigir comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones Asimismo nombramos a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S

This power includes the faculty to ratify or confirm desist settle and compromise on my (our) behalf and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S

domiciliado(s) en la Carrera 7 No 16-56 Piso 9 my (our) (nuestros) apoderados en Colombia, con poderes especiales para recibir notificaciones y designar apoderados en todo o en parte y revocar sustituciones

Carrera 7 No 16-56, Piso 9 my (our) fact with powers to receive notifications designate judicial and extrajudicial attorneys

Otorgado y firmado en

signed in Macclesfield, Cheshire England day 08 JUL 2003

hoy de 200_

Firma

Signature

Nombre
Cargo

Name KEVIN BILL
Title Director IP Services

120816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de personalmente compareció ante mí

a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento debidamente juramentado declarar y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aun no ha terminado que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder que el sello estampado por él al pie de tal poder un nombre y representación de la expresada compañía es el sello oficial de ella y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad

Estado de con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante

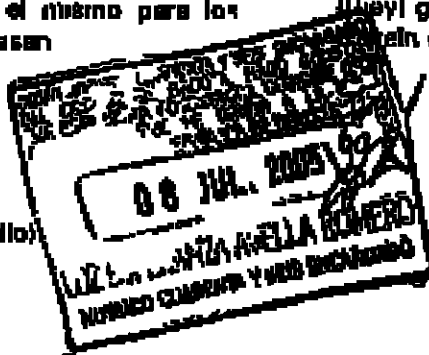
Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de compareció ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan

Notario Público (sello)



LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA

On this 18th day of July 2003 of personally appeared before me

to me known and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

of

Which is legally constituted for a term not yet expired that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney that the seal affixed hereunto by the document in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof and that purpose or which this instrument is granted included within the corporate purpose of company

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company

State of Sweden under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative

Notary Public (Sello)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed

Notary Public (Sello)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED

JH 56

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por ASTRAZENECA AB domiciliada en SE - 151 Sodertälje Suecia a Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S domiciliados en la Carrera 7 #18-56, P 9 Bogotá D C Colombia

AUTENTICACIÓN

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

- 1 País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- 2 Este documento publico
ha sido firmado por **J B Hodgson**
- 3 actuando en capacidad de **Notario Público**
- 4 lleva el sello de **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

- 5 en Londres **6 el 17 de Febrero de 2004**
- 7 por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
- 8 No **G348987**
- 9 Sello **10 Firma**

J Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país





APOSTILE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
 Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
- This public document / Le présent acte public
- 2 Has been signed by J H Hudson
 a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
 agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public.
 est revêtu du sceau/tampon de
- 5 at London/Londres
 Certified/Attesté
 6. date: 17 February 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
 par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et du Commonwealth.
8. Number/No G348987
9. Stamp,
 tampon:
10. Signature. J. Ireland



For the Library of State / New & Forthcoming Titles

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961 it should be presented to the consular section of the mission representing that country





GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Ins. de Policía	Código	9795	
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.									

Apellido y nombre completo	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C C No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción		
Lugar de la Defunción: País, Departamento, Municipio, Corregimiento o Inspección de Policía		
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.		
Fecha de la defunción		Número de certificado de defunción
Año: 2004 Mes: 10 Día: 30	Hora: 04:10 PM	A- 2094375.
Pronunciación de muerte		
Jurado que profiere la sentencia		Fecha de la sentencia
-----		Año: Mes: Día:
Lugar y hora del fallecimiento		Nombre y cargo del funcionario
Autopsia judicial ☐ Certificada Médica ☒		ANDRES DIAZ CAMPOS.- R. M. No. 79982662

Datos del denunciante	
Apellido y nombre completo	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellido y nombre completo	

Documento de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Segundo testigo	
Apellido y nombre completo	

Documento de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Fecha de inscripción		Noticia y firma del registrario que inscribe	
Año: 2004 Mes: 11 Día: 02		BLANCA NEGRERO RESTREPO NOTARIO	

PADRES:	ALFONSO CASTRO	ESPACIO PARA NOTAS
	MERCEDES DUQUE.	

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

1 4 2 2 9 5 5

NOTARIA 32

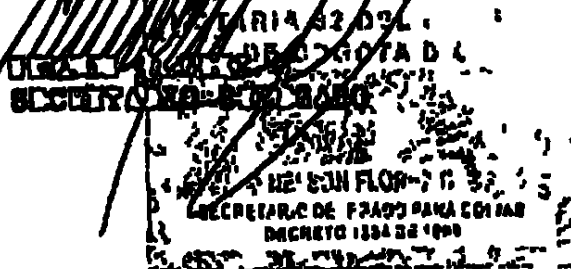
DEL CÍRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO EN LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CÍRCULO DE BOGOTÁ

CERTIFICADO: EN

La presente acta es fiel copia del original tenida del registro
civil de defunciones serial indiana número 576224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy 05 NOV 2004



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL RAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
Indicación de que se solicita la protección de la invención	()	()
- Datos de identificación del solicitante, de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
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 o 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

[Firma manuscrita]
 agosto 01 de 2005

Industria y Comercio
JIL Y NDL TIA

Folio 82

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Apoderado(a) y/o Representante
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No	05 75357
	Solicitud Internacional	PCT/GB2004/000414
	Fecha límite inicio fase Nacional	05 - 09 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	972
	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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio se envia el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cumplase
Dado en Bogotá DC

28 SET 2005

ALIX CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al cu resta fave incluir el número de
radical en consignado en el alaker

Sede L Y C (19) N (19) 196 19 19
(19) 196 19 19 19 19 19
Sede L Y C (19) N (19) 196 19 19
19 19 19 19 19 19 19 19 19 19
19 19 19 19 19 19 19 19 19 19