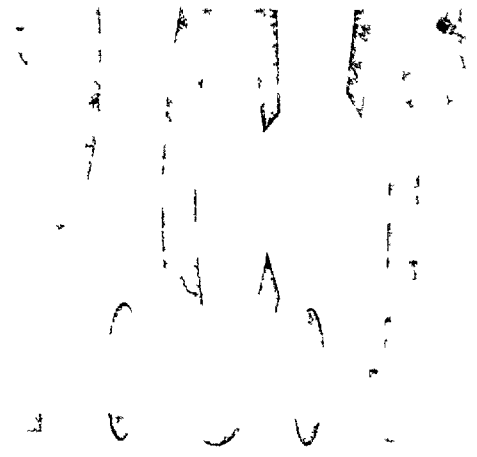




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

05-116752

54 TÍTULO "COMBINACIONES ANTINEOPLASICAS"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/436

A 61P 35/00

71 SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T P 53 215

22 BOGOTÁ, D C 17 NOV 2005

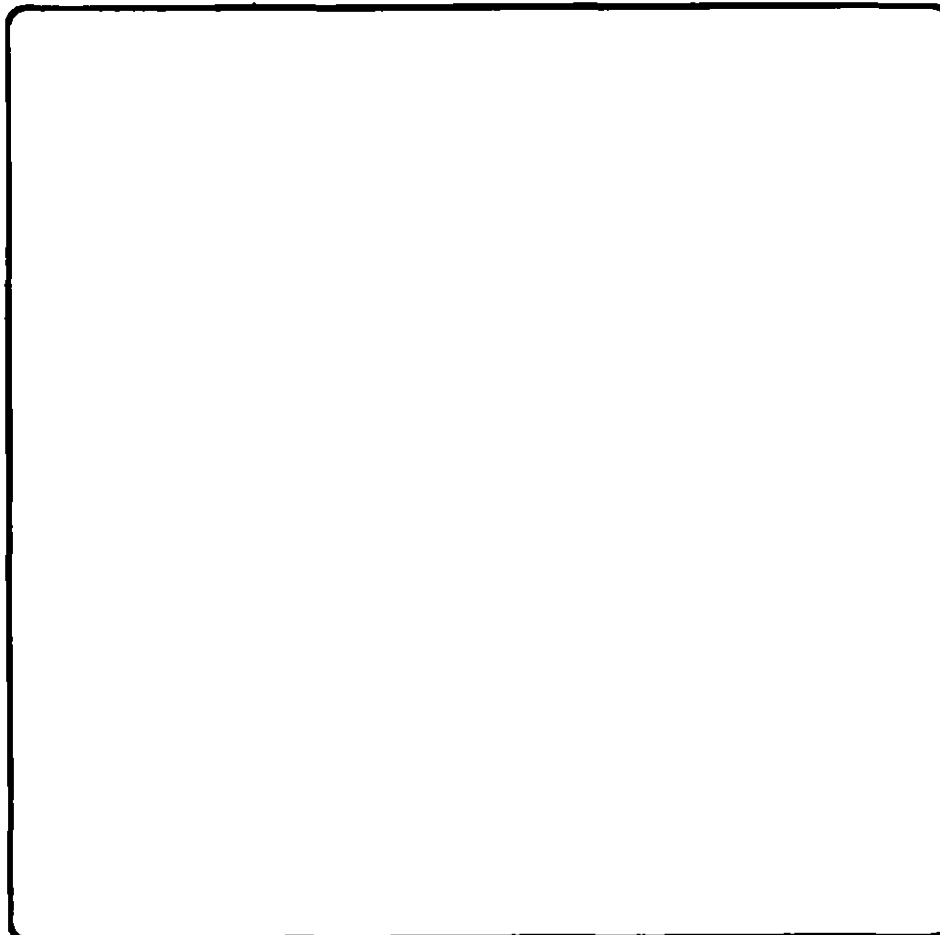
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (resumen, descripción reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C 39 890 713 Usaquén T.P 53 215

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radiacion 05116752 00000000
Fecha (HMS): 2005-11-27 16:25:58 Folios 23
Tramite : 011 PAT-PATENT 328 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT 860175089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 84,148
FECHA NOVIEMBRE 3 DE 2005

CONSIGNACION

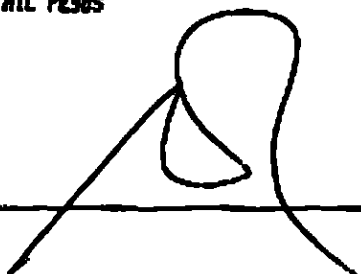
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLERENA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	090-00110-6	42200074	03/11/2005	4,430,000 00

CONCEPTO

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50635-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443,000 00
		TOTAL	443,000 00

SON CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

I P No 53 215

4

TRADUCCION OFICIAL No 2004-11 09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representacion Legal, documento escrito en inglés y en español

Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español

Marilyn L. Mitchell
Notario Publico, Estado de New Jersey
Mi Comision Expira el 6 de febrero de 2005

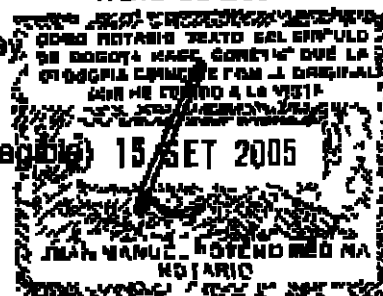
APOSTILLA

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

- 1 Pais Estados Unidos de America
- 2 Este documento publico ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
- 3 actuando como Notario Público de New Jersey
- 4 lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell Notario

CERTIFICADO

- | | |
|--|---------------------------------|
| 5 en Trenton, New Jersey | 6 el día 7 de octubre de 2004 |
| 7 por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey | |
| 8 No A210247 | |
| 9 Sello/Estampilla | 10 Firma (ilegible) 15 SET 2005 |
| Hay un sello dorado | |



Traducido segun mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989 Ministerio de Justicia, Republica de Colombia

TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

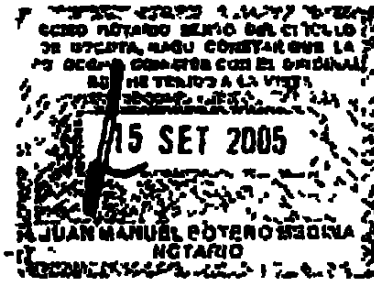
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

783161
Anita Escobar
COPIA PARA APROFECHE EN EL
DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 10 12:00:40

UCS
JFF DE REALIZACIONES
GERIAO C.



5

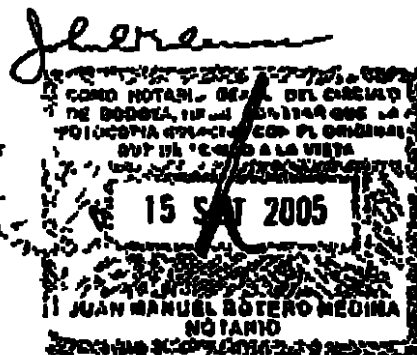
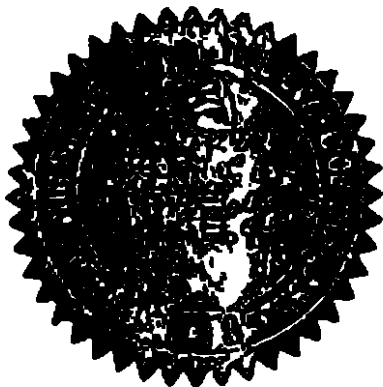
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1 COUNTRY UNITED STATES OF AMERICA
- 2 THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY
MARILYN L MITCHELL
- 3 ALIEN IN THE CAPACITY OF
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4 BEARS THE SEAL/STAMP OF
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

- 5 AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6 THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
- 7 BY John R McCormac CPA, NEW JERSEY TREASURER
- 8 NO A210247
- 9 SEAL/STAMP 10 SIGNATURE



6
Loj. abajo firmados WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison, Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos, formular descripciones enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones, instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, perdir y apelar con todas las demás facultades que resultan necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro

Dado y firmado

The undersigned, WYETH a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware United States of America

domiciled at Five Giralda Farms, Madison, State of New Jersey 07940, United States of America

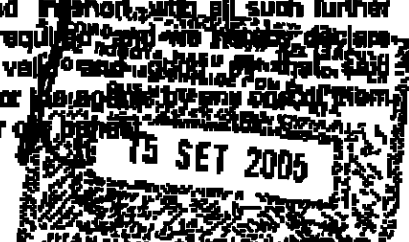
heraby appoint ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end, to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions, file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that our representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property

Given and signed this 6th day of October 2004 Wyeth


William H. Colman
Assistant Secretary



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

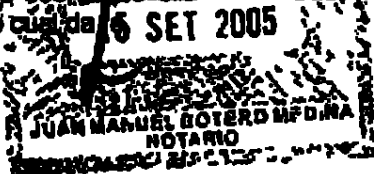
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social,
conforme a las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América, que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este
poder, que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en 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 ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Madison, Estado de New
Jersey con fecha 4 Febrero, 1926, y ha visto
certifica que de conformidad con las Reglas de
dicho Estado la anterior declaración, juramento y
prueba suficiente de que los hechos sobre los que
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe

Notary Public (Notario Publico)



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey (ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Calnan
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 is the

Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America, that the deponent is authorized by
said Company to confer this power of attorney; that
the seal affixed hereunto by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the
corporate seal thereof, and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of

February 4 1926 and hereby certifies that under the
provisions of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 4, 2005

7

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Número de referencia del solicitante o agente AM-101323 PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/ISA/220 al curso, donde aplique, el ítem 3 u continuación	
Solicitud internacional No PCT/US2004/011458	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14/04/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 22/04/2003
Solicitante WYETII		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 04 hojas.

☒ También está acompañada de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otra modo en este ítem.

☐ La búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de datos nucleotídico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título.

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se les usó

5. Respecto al resumen.

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.3(b), según aparece en la Casilla No. IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos.

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracterizaría mejor a la invención.

b. ☒ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen

Folios 8 y 9 torjados
Folio 7 extraído

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/011458

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 A61K31/436 A61K38/21 A61P35/00 A61P35/02
//A61K31/436, 38,21)

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) e según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (número de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y decide sus palabras, buscar términos usados)

FPO-Internacional, WPI Data, PAJ, CIEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS MEDLINE, CANCERLIT

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiada, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	WO 03/103701 A (WARATAH PHARMACEUTICALS INC, CRUZ ANTONIO (CA), BRAND STEPHEN J (US)) 18 de Diciembre de 2003 (2003-12-18) resumen página 7, líneas 10, 19 página 16 Tabla 1, tercera entrada ("Everolimus") reivindicaciones 9, 14	36, 39-41

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. * Categorías especiales de documentos citados. 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'I' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad a que se usa para establecer la fecha de publicación de otra solicitud u otra norma especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una reivindicación oral, una exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		☒ En el Anexo se enumeran referencias de la familia de patentes. '1' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud para citarlo para entender el principio o teoría que sustentan la invención 'X' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no pueda considerarse que comprende un paso inventivo o cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se analiza con uno u más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento mientras de la misma familia de patentes	
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
29 de Octubre de 2004		04/11/2004	
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P. B. 3511 Patentum 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31 70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax. (+31 70) 340-2016		Funcionario autorizado Taylor, G.M	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/011458

9

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Descripción de documento, con indicación, donde sea apropiado, de las partes relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	BONI J Y COL, "Farmacocinética de dosis escalonadas de CCI-779 en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorin en pacientes con tumores sólidos avanzados" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD GB, vol 37, Abril de 2001 (2001-04), página S68, XP004477483 ISSN 0959-8049 resumen No 242	1-41
A	US 6 277 983 B1 (FORTIER GENEVIEVE Y COL) 21 de Agosto de 2001 (2001-08-21) citado en la solicitud resumen reivindicaciones 1-13	1-41
A	US 5 362 718 A (LEONE CHRISTINA L Y COL) 8 de Noviembre de 1994 (1994-11-08) citado en la solicitud resumen reivindicaciones 1-24	1-41
P A	WO 2004/026280 A (ASHRAF MUHAMMAD, BENJAMIN ERIC J (US), WYETH CORP (US)) 1 de Abril de 2004 (2004-04-01) citado en la solicitud resumen reivindicaciones 1-19	1-41

X2

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/011458

Documento de patente citada en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03103701 A	18-12-2003	WO 03103701 A1	18-12-2003
		US 2004023885 A1	05-02-2004
		WO 2004045640 A1	03-06-2004
US 6277983 B1	21-08-2001	US 2001039338 A1	08-11-2001
US 5362718 A	08-11-1994	AT 214307 C	15-03-2003
		AU 679854 B2	10-07-1997
		AU 2247495 A	10-11-1995
		BR 9507321 A	30-09-1997
		CA 2187024 A1	26-10-1995
		CN 1149296 A,B	07-05-1997
		C7 9603052 A3	13-08-1997
		DE 69529897 D1	17-04-2003
		DE 69529897 T2	06-11-2003
		DK 763019 T3	05-05-2003
		EP 1266899 A2	18-12-2002
		EP 0763039 A1	19-03-1997
		ES 2191704 T3	16-09-2003
		HK 1011352 A1	13-06-2003
		HU 77410 A2	28-04-1998
		IL 113170 A	15-06-1998
		JP 9512018 I	02-12-1997
		NZ 283988 A	28-07-1998
		PL 316948 A1	17-02-1997
		PT 763039 I	30-06-2003
		RU 2134267 C1	10-08-1999
		SI 763039 T1	31-08-2003
		SK 133096 A3	09-04-1997
		WO 9526406 A1	26-10-1995
		ZA 9503090 A	14-10-1996
WO 2004026280 A	01-04-2004	WO 2004026280 A2	01-04-2004
		US 2004077677 A1	22-04-2004

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM-101323 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 8 below	
International application No. PCT/US2004/011458	International filing date (day/month/year) 14/04/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/04/2003
Applicant WYETH		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 04 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 22.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosures in the international application, see Box No. 1

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

2. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established according to Rule 32.2(a) by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority because the applicant failed to suggest a figure

☐ as selected by this Authority because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/011458

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/436 A61K38/21 A61P35/00 A61P35/02 //(A61K31/436, 38 21)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Automatic classification scheme (classification system followed by classification system) IPC 7 A61K		
Classification searched other than automatic classification: to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data bases searched during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CANCERLIT		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Referred to as/no.
P, X	WO 03/103701 A (WARATAH PHARMACEUTICALS INC, CRUZ ANTONIO (CA), BRAND STEPHEN J (US)) 18 December 2003 (2003-12-18) abstract page 7, lines 10, 19 page 16, table 1, third entry ("Everolimus") claims 9, 14 --- -/-	36, 39-41
☒ Further documents are listed in the continuation of item C. ☒ Patent family members are listed as annex.		
* Special categories of cited documents: A document reflecting the general state of the art which is not considered to be of particular relevance B* earlier document not published on or after the international filing date L document which may form basis of priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) C* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means T* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention X* document of particular relevance the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone Y* document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being covered by a portion stated in the art S document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 October 2004		Date of writing of the international search report 05/11/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office P.O. Box 1 7000 Lausanne, Switzerland Tel. (+41) 76 310 6111 Fax (+41) 76 310 6111 Pbx. (+41) 76 310 6111		Authorized officer Taylor, G M

75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/011458

13

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of document, with additions, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BONI J ET AL "Pharmacokinetics of escalating doses of CCI-779 in combination with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced solid tumors" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol 37, April 2001 (2001-04), page S68, XP004477483 ISSN 0959-8049 abstract no 242	1-41
A	US 6 277 983 B1 (FORTIER GENEVIEVE ET AL) 21 August 2001 (2001-08-21) cited in the application abstract claims 1-13	1-41
A	US 5 362 718 A (LEONE CHRISTINA L ET AL) 8 November 1994 (1994-11-08) cited in the application abstract claims 1-24	1-41
P,A	WO 2004/026280 A (ASHRAF MUHAMMAD, BENJAMIN ERIC J (US), MYETH CORP (US)) 1 April 2004 (2004-04-01) cited in the application abstract claims 1-19	1-41

Form PCT/ISA310 (continued from page 1) (January 2004)

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PT/US2004/011458

Patent document also in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03103701	A	18-12-2003	WO 03103703 A1	18-12-2003
			US 2004023885 A1	05-02-2004
			WO 2004045640 A1	03-06-2004
US 6277993	B1	21-08-2001	US 2601039336 A1	08-11-2001
US 5362718	A	08-11-1994	AT 234307 T	15-03-2003
			AU 679854 B2	10-07-1997
			AU 2247495 A	10-11-1995
			BR 9507323 A	30-09-1997
			CA 2187024 A1	26-10-1998
			CN 1149296 A , B	07-05-1997
			CZ 9803052 A3	13-08-1997
			DE 69529897 D1	17-04-2003
			DE 69529897 T2	06-11-2003
			DK 763039 T3	05-05-2003
			EP 1266809 A2	18-12-2002
			EP 0763039 A1	19-03-1997
			ES 2191704 T3	16-09-2003
			HK 1011352 A1	13-06-2003
			HU 77410 A2	28-04-1998
			IL 113179 A	15-06-1998
			JP 0512018 T	02-12-1997
			MZ 283928 A	28-07-1998
			PL 318948 A1	17-02-1997
			PT 763030 T	30-06-2003
			RU 2134267 C1	10-08-1999
			SI 763039 T1	31-08-2003
			SK 133086 A3	09-04-1997
			WO 9528406 A1	26-10-1995
			ZA 9503090 A	14-10-1996
WO 2004026280	A	01-04-2004	WO 2004026280 A2	01-04-2004
			US 2004077677 A1	22-04-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGUN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
4 de Noviembre de 2004 (04.11.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/093854 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/436,
J8/21, A61P 35/00, 35/02 // (A61K 31/436, 38:21)

(21) Número de Solicitud Internacional 14/T/US2004/011458

(22) Fecha de Registro Internacional 14 de Abril de 2004
(14.04.2004)

(23) Idioma de registro Inglés

(24) Idioma de Publicación Inglés

(30) Información de Prioridad
60/464,498 22 de Abril de 2003 (22.04.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): WYETH [US/US], Wyeth Grinde Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventores, e

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): CIBBONS, James, J., Jr [US/US]; 33 Terrace Drive Westwood, NJ 07675 (US); DUKART, Gary [US/US]; 1714 Benjamin Drive, Ardler, PA 19002 (US); SHERMAN, Matthew, L. [US/US]; 33 Janet Road, Newton MA 02459 (US).

(74) Agente: KODROFF, Cathv, A. y col. Howson and Howson, 321 Norristown Road, Suite 200, Spring House Corporate Center, P.O. Box 457, Spring House PA 19477 (US).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AF, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BH, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroáfrica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europa (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, NR, SN, TD, TG)

Publicada

— con reporte de búsqueda internacional

(86) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
3 de Febrero de 2005

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT

(54) Título: COMBINACIONES ANTINEOPLASICAS

(57) Resumen: Esta invención proporciona el uso de una combinación de CCI-779 e interferón alfa (α) en el tratamiento de neoplasias.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
4 November 2004 (04.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/093854 A3

(51) International Patent Classification: A61K 31/436,
35/21 A61P 35/00, 35/02 // (A61K 31/436, 35/21)

(21) International Application Number
PCT/US2004/011458

(22) International Filing Date 14 April 2004 (14.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60444,498 23 April 2003 (23.04.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYVETE
(US/US), Five Oaks Pharma, Madison, NJ 07940 (US)

(72) Inventor, and

(73) Inventor/Applicants (for US only): GIBBONS, James,
J., Jr. (US/US): 33 Terrace Drive, Westwood, NJ 07675
(US); DUKART, Gary (US/US): 1714 Hodgman Drive,
Aurifer, PA 19002 (US); SHKIRMAN, Matthew, L.
(US/US): 33 Janet Road, Newton, MA 02459 (US).

(74) Agent: KIMROFF, Cathy, A. et al. Howson and Howson,
321 Norristown Road, Suite 200, Spring House Corporate Center,
P.O. Box 45, Spring House, PA 19477 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GR, GU, HK, HN, HU, IL, IN, JP, KR, KZ, KP, KZ,
LK, LL, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TH, 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, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, 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, IL, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NG, SN, TD, TG).

Published
— with international search report

(85) Date of publication of the international search report:
3 February 2005

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

WO 2004/093854 A3

(54) Title: ANTINEOPLASTIC COMBINATIONS

(57) Abstract: This invention provides the use of a combination of (E)-779 and interferon α (n) in the treatment of neoplasia.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para

ver forma PCT/ISA/220

PCT

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Regla 43bis.1)

Fecha de correo
(día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Registro de referencia del solicitante
o agente
ver forma PCT/ISA/220

PARA FUTURAS ACCIONES
Ver párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No

PCT/US2004/011458

Fecha de registro internacional
(día/mes/año)

14 04 2004

Fecha de prioridad
(día/mes/año)

22.04.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
A61K31/436, A61K38/21, A61P35/00, A61P35/02

Solicitante

WYETH

1 Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con las siguientes fleas

- ☒ Casilla No I Bases de la opinión
- ☒ Casilla No II Prioridad
- ☒ Casilla No III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- ☐ Casilla No IV Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla No V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis 1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- ☒ Casilla No VI Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☒ Casilla No VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2 ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 661bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220

3 Para detalles adicionales ver las notas a la Forma PCT/ISA/220

Nombre y dirección de correo de la ISA.

Oficina Europea de Patentes

D-80298 Munich

Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d

Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado

Taylor, G.M

Teléfono No +49 89 2399-8406

Forma (PCT/ISA/237) (Cartula) (Enero 2004)

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No
PCT/US2004/011458

Casilla No. 1 Bases de la opinión

- 1 Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b))

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según.

a tipo de material

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(n) relacionada con el listado de secuencia

b formato de material.

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas

- 4 Comentarios adicionales

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US2004/011458

Casilla No. 11 Prioridad

1 ☒ El siguiente documento no se ha presentado.

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis 1 y 66.7(a))

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis 1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis 1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

20
Solicitud Internacional No
PCT/US2004/011458

Castilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos 1-25, 27

porque

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos 1-25, 27 se refieren a la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*)

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*incluya los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*)

ver hoja separada

- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa

- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos

- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

- ☐ no se ha proporcionado

- ☐ no cumple con el estándar

el formato legible por computador

- ☐ no se ha proporcionado

- ☐ no cumple con el estándar

- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas

- ☐ Ver la hoja separada para más detalles

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No
PCT/US2004/011458

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Declaración

Novedad (N)	Si Reivindicaciones 1-41
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si Reivindicaciones 1-41
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si Reivindicaciones 26, 28-41
	No: Reivindicaciones

2 Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1 Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70 10)
y/o

2 Revelaciones no escritas (Reglas 43bis.1 y 70 9)
ver forma 210

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la pregunta de si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción, son hechas.

ver hoja separada

Sección III

- 1 Las reivindicaciones 1-25 y 27 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que están cubiertas por las disposiciones de la Regla 67 1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Art. 34(4)(a)(I) PCT).

Sección V

- 2 Considerando la técnica anterior citada, la materia objeto de estas reivindicaciones 1-41 parecerían ser tanto novedosas como inventivas (Art. 33(1)(2) PCT) puesto que ningún documento citado revela o sugiere la combinación del interferón alfa con CCI-779 o con 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina, para el tratamiento del cáncer.
- 3 Para la evaluación de estas reivindicaciones 1-25 y 27 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Sección VI

- 4 El siguiente documento es citado bajo las Reglas 64.3 y 70 10 PCT

WO 03/103701
Publicado en. 18 12.2003
Presentado el 09 06 2003
Prioridad 03 12.2002 y 07 06 2002

Sección VIII

- 5 Hay muchas reivindicaciones independientes (Regla 6 4(a) PCT).

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

MYERSON AND TOMSON
Spring House Co.,p Center Ste 200
Allen Kerroff, Cathy A
551 Morrisstown Road, P O Box 457
Spring House PA 19477
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY ON THE DECLARATION

15/05/05
PCT Rule 44.1

Date of mailing
(day/month/year)

05/11/2004

Applicant's or agent's file reference

AM-161323PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2004/011452

International filing date

(day/month/year)

14/04/2004

Applicant

MYERSON

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 17

The applicant is entitled, if he so desires, to amend the claims of the international application (see Rule 48)

When? The time limit for filing such amendments is normally 3 months from the date of transmittal of the international search report; however, for more details see the notice on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No. +41-22, 740 14.35

For more detailed instructions, see the notice on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that an international search report will be established and that the declaration under Article 17(2), as to the effect of the written opinion of the International Searching Authority, are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (a) additional fees (see Rule 40.2), the applicant is notified that

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau, together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices

- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau, as provided in Rules 60bis.1 and 60bis.2 respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments or an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public only not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 30 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for initiation of preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 30 months from the priority date, enter the prescribed way for entry into the national phase before some designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply, even if no demand is filed within 30 months.

See the Annex to Form PCT/IB.201 and 2.1 details about the applicable time limits. (Also see the PCT Applicant's Guide, Volume II National Chapters and the WIPO Internet site)

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.O. Box 1818 Patentamt 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. +31-70 340-3040, Tx 31 601 600 00
Fax. +31-70 340-3040

Authorized officer

Sandrine Polenzani

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis 1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (record sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
see paragraph 3 below

International application No.
PCT/J92004/011458

International filing date (day/month/year)
14.04.2004

Priority date (day/month/year)
22.04.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31438, A61K3821, A61P3500, A61P3502

Applicant
WYETH

1 This opinion contains indications relating to the following items

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of connection with regard to novelty, inventive step or industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis 1(c)(ii) 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

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority (IPEA). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 20 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 20 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-60298 Munich
Tel: +49 89 2369-0 Telex: 923695 epma d
Fax: +49 89 2369-4400

Authorized Officer

Taylor GJM

Telephone No. +49 89 2369-8400



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2004/01458

Box No. 1 Basis of the opinion

- 1 With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a 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 29.1(b)).
- 2 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application, as filed
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
- 3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
- 4 Additional comments

76

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No
PCT/US2004/011458

Box No. II Priority

1 ☒ The following document has not been furnished

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis 1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis 1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2 ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis 1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3 Additional observations, if necessary

29

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No
PCT/US2004/01458

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

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 1-25, 27

because

☒ the said international application, or the said claims Nos 1-25, 27 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 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☐ no international search report has been established for the whole application or for 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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2004/011458

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-41
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-41
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	26,28-41
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1 Certain published documents (Rules 43bis 1 and 70.10)

and/or

2 Non-written disclosures (Rules 43bis 1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/US2004/01458

Section III

- 1 Claims 1-25 and 27 relate 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 these claims (Art. 34(4)(a)(i) PCT).

Section V

- 2 Having regard to the cited prior art, the subject matter of the present claims 1-41 would appear to be both novel and inventive (Art. 33(1)(2) PCT) since no cited document discloses or suggests the combination of alpha-interferon with GCI-779 or with 42-O (2-hydroxy)ethyl rapamycin, for the treatment of cancer.
- 3 For the assessment of the present claims 1-25 and 27 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.

Section VI

- 4 The following document is cited under Rules 64 3 and 70 10 PCT

WO 03/103701

Published on 18.12.2003

Filed on 09.08.2003

Priority 03.12.2002 and 07.06.2002

Section VIII

- 5 There are too many independent claims (Rule 6 4(a) PCT)

COMBINACIONES ANTINEOPLASICASRESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Esta invención proporciona el uso de una combinación de CCI-779 e interferón alfa (α) en el tratamiento de neoplasias

COMBINACIONES ANTINEOPLASICAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se relaciona con el uso de
3 combinaciones de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-
2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) e interferón- α

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La rapamicina es un antioictico trieno macrocíclico
producido por *Streptomyces hygroscopicus*, el cual se
10 encuentra que tiene actividad antimicótica, particularmente
contra *Candida albicans*, *in vitro* e *in vivo* [C. Vezina et
al., *J. Antibiot.* 28, 721 (1975), S. N. Sergal et al., *J.*
Antibiot. 28, 727 (1975), V. A. Baker et al., *J. Antibiot.*
31, 539 (1978), Patente de E. U. A. 3,929,992, y Patente de
15 E. U. A. 3,993,749]. Adicionalmente, la rapamicina sola
(Patente de E. U. A. 4,885,171) o en combinación con picibanil
(Patente de E. U. A. 4,401,653) se ha demostrado que tienen
actividad antitumoral.

Los efectos inmunosupresores de rapamicina se han
20 descrito en *FASEB* 3, 3411 (1989). La ciclosporina A y FK-506,
otras moléculas macrocíclicas, también se ha demostrado que
son eficaces como agentes inmunosupresores, y por lo tanto
son útiles para evitar el rechazo de trasplantes [FASEB 3,
3411 (1989), *FASEB* 3, 5256 (1989), R. Y. Calne et al.,
25 *Lancet* 1183 (1978), y Patente de E. U. A. 5,100,899]. R. Martel

et al [Can J Physiol Pharmacol 55, 48 (1977)] describe
que la rapamicina sea eficaz en el modelo de encefalomiелitis
alérgica experimental, un modelo para esclerosis múltiple, en
el modelo de artritis por adyuvante, un modelo para artritis
5 reumatoide, e inhibe eficazmente la formación de anticuerpos
similares a IgE

La rapamicina también es útil para evitar o tratar
lupus eritematoso sistémico [Patente de E U A 5,078,999]
inflamación pulmonar [Patente de E U A 5,080,899], diabetes
10 mellitus dependiente de insulina [Patente de E U A
5,321,009], trastornos cutáneos tales como psoriasis [Patente
de E U A 5,286,730], trastornos del intestino [Patente de
E U A 5,286,731], proliferación de células de músculo liso y
engrosamiento de la íntima posterior a daño vascular [Patente
15 de E U A 5,288,711 y 5,516,781], la leucemia de linfocitos T
adultos/linfoma [Solicitud de Patente Europea 525,960 A1],
inflamación ocular [Patente de E U A 5,387,589], carcinomas
malignos o cancerosos [Patente de E U A 5,206,018],
enfermedad inflamatoria cardíaca [Patente de E U A
20 5,436,832] y anemia [Patente de E U A 5,561,138]

El 4^o-éster de rapamicina con ácido 3-nitroxi-2-
(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) es un éster de
rapamicina el cual ha demostrado efectos inhibidores
importantes en el crecimiento de tumores en modelos tanto in
25 vitro como in vivo La preparación y uso de hidroxilésteres de

at

rapamicina, incluyendo a CCI-779 se describen en las patentes de E U A 5,362,718 y 6,277,983

La CCI-779 puede retrasar el tiempo de progreso de los tumores o el tiempo de recurrencia del tumor, lo cual es más típico de agentes citostáticos en vez de citotóxicos. Se considera que CCI-779 tiene un mecanismo de acción que es similar al de sirolimus. CCI-779 se une y forma un complejo con la proteína citoplásmica FKPB, la cual inhibe a la enzima mTOR (objetivo en ranífero de rapamicina, también conocida como FKBP12-proteína asociada a rapamicina [FRAP, por sus siglas en inglés]. La inhibición de la actividad de la enzima de mTOR inhibe una variedad de vías de transducción de señales, que incluyen proliferación celular estimulada por citocina, traducción de los ARNm para varias proteínas clave que regular la fase G1 del ciclo celular y transcripción inducida por IL-2, lo que genere inhibición del progreso del ciclo celular, de G1 a S. El mecanismo de acción de CCI-779 que resulta en el bloqueo de la fase G1-S es novedoso para un medicamento anticancerígeno.

Se ha demostrado que in vitro CCI-779 inhibe el crecimiento de muchas células de tumores histológicamente diversas. El cáncer del sistema nervioso central (SNC), la leucemia (linfocitos T), el cáncer de mama, cáncer de próstata y las líneas de melanoma están entre los más sensibles a CCI-779. El compuesto suprime células en la fase

G del ciclo celular

Los estudios *in vivo* en ratones desnudos han demostrado que CCI-779 tiene actividad contra xenoinjertos de tumor humano de diversos tipos histológicos. Los gliomas son particularmente sensibles a CCI-779 y el compuesto es activo en un modelo de glioma ortotópico en ratones desnudos. La estimulación inducida por factor de crecimiento (derivado de plaquetas) de una línea de célula de glioblastoma humano *in vitro* se suprime notablemente por CCI-779. El crecimiento de varios tumores pancreáticos humanos en ratones desnudos, así como uno de las líneas de cáncer de mama estudiadas *in vivo* también son inhibidas por CCI-779.

El Interferón- α es parte de una familia de proteínas que se presentan de manera natural, así como un producto elaborado por técnicas de ADN recombinantes (que incluye a interferón α -2a e interferón α -2b) que se ha demostrado que tienen propiedades antivirales y antitumorales. Aunque el interferón α produce efectos inmunomoduladores y tiene propiedades antiangiogénicas, se desconoce su mecanismo de acción exacto, por lo menos en cáncer renal. Las indicaciones incluyen el tratamiento de pacientes con leucemia de triucleocitos, leucemia mielógena crónica, linfoma folicular, linfoma de linfocitos T cutáneos, sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA, melanoma canceroso (maligno), cáncer renal, cáncer colorectal, otros cánceres

(por ejemplo cáncer cervical, cáncer de ovario), cirrosis hepática/cáncer hepático, y el tratamiento de infecciones virales que incluyen hepatitis B crónica, hepatitis C crónica y codilomata acuminata

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención proporciona el uso de combinaciones de CCT-772 e interferón- α como una quimioterapia de combinación antineoplásica. En particular, estas combinaciones son útiles en el tratamiento de cáncer renal, 10 cáncer de tejido suave, cáncer de mama, tumor neuroendócrino del pulmón, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer de cabeza y cuello, glioma, cáncer de células pulmonares no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer pancreático, linfoma, melanoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, 15 cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer gástrico, leucemia, cáncer colorectal, sarcoma de Kaposi, cáncer hepático y cáncer primario desconocido.

Esta invención también proporciona el uso de combinaciones de 42-O-(2-cloroxi)etilrapamicina e interferón- 20 α como una quimioterapia de combinación antineoplásica. La preparación de 42-O-hidroxi-etilrapamicina se describe en la patente de E U A 5,665,772, la cual se incorpora en la presente como referencia.

Como se utiliza de acuerdo con esta invención, el término "tratamiento" significa tratar a un mamífero que 25 tiene una enfermedad neoplásica al proporcionar al mamífero

una cantidad eficaz y una combinación de CCI-779 e interferón- α con el propósito de inhibir el crecimiento del neoplasma en dicho mamífero, erradicación del neoplasma o paleación del mamífero

5 Como se utiliza de acuerdo con esta invención, el término "proporcionar" con respecto a proporcionar CCI-779 o la combinación de 42-O-(2-hidroxi-etil)rapamicina e interferón- α (que incluye la administración simultánea, separada o secuencial de los componentes de la combinación),
10 significa administrar ya sea directamente CCI-779 o administrar un precursor (proarago o profármaco), derivado o análogo el cual formará una cantidad eficaz de CCI-779 dentro del cuerpo, junto con interferón- α directamente, o administrar un precursor, derivado o análogo el cual formará
15 una cantidad eficaz de interferón- α en el cuerpo

La preparación de CCI-779 se describe en la patente de E U A 5,362,715, la cual se incorpora en la presente como referencia. Se describe una síntesis regioespecífica de CCI-779 en la patente de E U A 5,277,983, la cual se incorpora
20 en la presente como referencia. El interferón- α está disponible comercialmente como Roferon-A (interferón- α -2a) e Interón A (interferón- α -2b).

Las combinaciones de la invención pueden estar en forma de un equipo de partes. Por lo tanto, la invención
25 incluye un precursor que contiene: (a) CCI-779 o 42-O-(2-

SA

37

hidroxi)etilrapamicina y (b) interferon (IFN) α como una
preparación combinada para uso simultáneo, separado o
secuencial para tratar una neoplasia en un mamífero en
necesidad del mismo. La invención también incluye un paquete
5 farmacéutico que contiene un curso de tratamiento de un
neoplasma para un individuo mamífero, en donde el paquete
contiene (a) unidades de CCI-779 o 42-O-(2-hidroxi)etil-
rapamicina en forma de dosificación unitaria y (b) unidades
de INF- α en forma de dosificación unitaria.

10 Los resultados de los ejemplos ilustran la
capacidad de una combinación ilustrativa de la invención,
CCI-779 e interferón- α , para tratar un carcinoma
representativo, cáncer renal. La combinación de la invención
es útil para tratar cáncer de tejido suave, cáncer de mama,
15 tumor neuroendocrino del pulmón, cáncer cervical, cáncer
uterino, cáncer de la cabeza y cuello, glioma, cáncer de
células pulmonares no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer
pancreático, linfoma, melanoma, cáncer de pulmón de células
pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer
20 gástrico, leucemia, cáncer colorectal, sarcoma de Kaposi, cáncer
hepático y cáncer primario desconocido.

Como es típico con la quimioterapia los regímenes
de dosificación son vigilados estrechamente por el médico que
atiende, en base en numerosos factores que incluyen la
25 gravedad de la enfermedad, respuesta a la enfermedad,

40

cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento, cómo y
salud del paciente. En base en los resultados que se obtienen
con CCI-779, se proyecta que las dosificaciones de infusión
iniciales i v estarán entre aproximadamente 0.1 y 100 mg/m²
5 cuando se administre en un régimen de dosificación diario, y
entre aproximadamente 1 y 1000 mg/m² cuando se administre en
un régimen de dosificación semanal. Se pueden anticipar otros
regímenes de dosificación y variaciones y se determinarán a
través de la guía del médico. Se prefiere que CCI-773 se
10 administre por infusión i v o por vía bucal (oral),
preferiblemente en forma de tabletas o cápsulas. También son
factibles otras vías de administración por ejemplo mediante
implantes, por vía parenteral (además de i v, por ejemplo
inyecciones intraperitoneales y subcutáneas), por vía rectal,
15 intranasal, vaginal y transdérmica.

Para Interferón- α , se proyecta que las
dosificaciones iniciales estarán entre aproximadamente
100,000 y 20 millones UI diariamente o entre 500,000 y 75
millones UI tres veces a la semana. Se anticipan otros
20 regímenes de dosificación y variaciones, los cuales se
determinarán por el médico que atienda. Se prefiere que el
interferón- α se administre por vía subcutánea. Son factibles
otras vías de administración, por ejemplo intravenosa o
intramuscular.

25 Se espera que los regímenes de dosificación varíen

de acuerdo con la vía de administración. Por ejemplo, las dosificaciones para administración oral con frecuencia son de hasta cinco a diez veces mayores que para la administración i.v. Se anticipa que CCI-779 se puede administrar como el único agente quimioterapéutico activo, o puede ser parte de un régimen quimioterapéutico que contenga más de un agente antineoplásico. El uso de agentes quimioterapéuticos concomitantes con frecuencia permiten la reducción de dosis de cada agente particular con lo que se incrementa el margen de seguridad de los agentes particulares.

Las formulaciones orales que contienen los compuestos activos de esta invención pueden comprender cualquier forma oral utilizada convencionalmente que incluye tabletas, cápsulas, formas bucales, trociscos, grageas y líquido, suspensiones o soluciones orales. Las cápsulas pueden contener mezclas de uno o varios de los compuestos activos con los rellenos inertes y/o diluyentes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo almidón de maíz, papa o tapioca), azúcares artificiales, agentes edulcorantes artificiales, celulosas pulverizadas, tales como celulosas cristalina y microcristalina, harinas, gelatinas, gomas, etc. Las formulaciones de tabletas útiles se pueden elaborar por compresión convencional, métodos de granulación en húmedo o granulación en seco y utilizar diluyentes, agentes aglutinantes, lubricantes,

desintegrantes, agentes modificadores de superficie (que incluyen tensioactivos), agentes que mejoran la suspensión o estabilizantes farmacéuticamente aceptables que incluyen pero que no se limitan a estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma acacia, goma de xantano, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar pulverizada. Los agentes modificadores de superficie preferidos incluyen agentes modificadores de superficie no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de agentes modificadores de superficie incluyen, pero no se limitan a poloxamer 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetosteárfico, cera emulsificante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de magnesio y aluminio y trietanolamina. Las formulaciones orales en la presente se pueden utilizar formulaciones de liberación retrasada o en tiempo estándar para alterar la absorción de uno o varios de los compuestos activos. La formulación oral puede consistir también de administración del ingrediente activo en agua o un jugo de fruta, que contiene los solubilizantes o

emulsificantes apropiados, según se necesite

Las formulaciones orales particularmente adecuadas para 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se describen en USSN 5 60/411,264 y en PCT/US03/29228, las cuales se incorporan en la presente como referencia. Tal formulación oral contiene una granulación preparada usando un proceso de granulación en húmedo. La granulación contiene CCI-779, un polímero hidrosoluble, un agente modificador de pH, un tensioactivo y 10 un antioxidante. En una modalidad, la formulación contiene de 0.1 a 30%, de 0.5 a 25%, de 1 a 20%, de 5 a 15% o de 7 a 12% (p/p) de CCI-779, de 0.5 a 50%, de 1 a 40%, de 5 a 35%, de 10 a 25% o de 15 a 20% (p/p) de un polímero hidrosoluble, de 0.5 a 10%, de 1 a 8% o de 3 a 5% (p/p) de tensioactivo y de 15 0.001% a 1%, de 0.01% a 1% o de 0.1% a 0.5% (p/p) de antioxidante. No obstante, otras modalidades pueden contener más o menos de estos componentes.

La formulación oral también puede contener agentes quelantes adecuados, rellenos, aglutinantes, tensioactivos y 20 similares para facilitar el proceso de granulación y tableteo. Se prefiere que la granulación en húmedo se realice con un sistema de solvente hidroalcohólico que esté constituido de agua y un alcohol, en donde el componente alcohólico preferido es etanol.

25 Los polímeros hidrosolubles típicos incluyen, pero

no se limitan a polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG) y ciclodextrina o mezclas de los mismos. Se prefiere que el polímero hidrosoluble sea PVP y que tenga un peso molecular de entre 2 5 y 60 unidades kilodalton. Cualquier formulación oral dada útil en la invención puede contener ingredientes múltiples de cada clase de componente. Por ejemplo, una formulación oral que contiene un antioxidante puede contener uno o más antioxidantes como el componente antioxidante.

10 Los agentes modificadores de pH aceptables incluyen, pero no se limitan a ácido cítrico, citrato de sodio, HCl diluido y otros ácidos o bases moderados capaces de amortiguar una solución que contiene CCI-779 a un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. Los

15 antioxidantes aceptables incluyen, pero no se limitan a ácido cítrico, d,l- α -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico y galato de propilo. Se espera que los antioxidantes de las formulaciones orales utilizados en esta invención se utilicen en concentraciones que varíen de 0.001% a 3% p/p. Los agentes quelantes y otros materiales capaces de

20 unión de iones metálicos, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), y sus sales son capaces de mejorar la estabilidad de CCI-779. Los tensioactivos pueden incluir polysorbate 80, laurilsulfato de sodio,

25 dodecilsulfato de sodio, sales de ácidos biliares

(taurocolato, glicolato, colato, desoxicolato, etc), que se pueden combinar con lecitina. De manera alternativa, los aceites vegetales etoxilados tales como Cremophor EL, succinato de propilenglicol de tocoferol de vitamina E (vitamina E TGPS), copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno y poloxámeros. Los aglutinantes, rellenos y desintegrantes tales como sacarosa, lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, goma acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, alcohol cetosteárfico, alcohol cetílico, ceras de ésteres de cetilo, dextratos, dextrina, lactosa, dextrosa, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, éteres de alquilo de polioxietileno, polioxietilenglicoles, derivados de polioxietilenaceite de ricino, estearatos de polioxietileno y alcohol polivinílico y similares también se pueden incorporar en la formulación oral.

La formulación oral útil en el método de la invención se puede preparar al preparar una solución alcohólica que comprende CCI-779 y un antioxidante, y una solución acuosa que comprende un polímero hidrosoluble, un

tensioactivo, y un modificador de pH en cantidad suficiente para ajustar el pH de la solución acuosa hasta 4 a 6. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol, isopropanol y similares en donde el alcohol preferido es etanol. Las

5 soluciones se mezclan y se agregan a un mezclador que contiene excipientes intergranulares. De manera alternativa, las soluciones alcohólicas y acuosas se pueden agregar por separado sin que se mezclan entre sí. Tales excipientes intragranulares comprenden aglutinantes y rellenos para

10 promover el mejoramiento de disolución. Los excipientes intragranulares típicos pueden incluir pero no se limitan a celulosa microcristalina, lactosa y croscarmelosa de sodio. Los excipientes intragranulares sólidos se granulan con las soluciones en el mezclador hasta que se obtiene una

15 granulación uniforme. El mezclador puede ser un combinador con una barra intensificadora, un granulador de cizallamiento lento o un granulador de cizallamiento alto. La granulación se seca en un secador de lecho fluido a aproximadamente 50°C y se muele utilizando un dispositivo de molido adecuado, tal

20 como un molino Fitz. La granulación en húmedo y el secado se pueden realizar en un granulador de lecho fluido/secador. La granulación en húmedo se puede secar utilizando un horno de secado en bandeja. Si se desea, la granulación seca se puede combinar adicionalmente con rellenos y aglutinantes

25 extragranulares tales como celulosa microcristalina,

croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio en un mezclador tal como un mezclador V, antes de su compresión en tabletas

De manera alternativa, parte del polímero hidrosoluble puede estar contenido en los excipientes intragranulares, y las soluciones acuosas y alcohólica se agregan al mezclador que contiene los excipientes intragranulares de manera paulatina. Por ejemplo, el orden de adición del mezclador puede ser la mitad de la solución acuosa, seguido por la solución alcohólica completa y el resto de la solución acuosa. Son posibles y permisibles otras secuencias de adición en estas formulaciones orales sólidas.

En algunos casos puede ser deseable administrar los compuestos directamente a las vías respiratorias en forma de un aerosol

Los compuestos también se pueden administrar parenteral o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como la base libre o la sal farmacológicamente aceptable se pueden preparar en agua y se pueden mezclar adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservador para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso

inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado en que exista facilidad de aplicación por medio de jeringa. Debe ser estable bajo condiciones de elaboración y almacenamiento y se debe conservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

Las formulaciones inyectables particularmente adecuadas para el 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se describen en la solicitud de patente de E U A número 10/626,943 y PCT/US03/223276, las cuales se incorporan en la presente como referencia. En esta modalidad, la formulación inyectable útil en la invención proporciona un concentrado de cosolvente CCI-779 que contiene un solvente parenteralmente aceptable y un antioxidante, como se describe en lo anterior y una formulación parenteral que contenga CCI-779, compuesta de CCI-779 y un solvente parenteralmente aceptable, un antioxidante, un solvente diluyente y un tensioactivo. Cualquier formulación dada útil en esta invención puede

cortener ingredientes múltiples de cada clase de componente
Por ejemplo, un solvente parenteralmente aceptable puede
incluir un solvente no alcohólico, un solvente alcohólico o
mezclas de los mismos Los ejemplos de solventes n
5 alcohólicos adecuados incluyen, por ejemplo,
dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o acetonitrilo, o
mezclas de los mismos Un "solvente alcohólico" puede
contener uno o más alcoholes como el componente de solvente
alcohólico de la formulación Los ejemplos de solventes
10 útiles en las formulaciones de la invención incluyen, sin
limitación, etanol, propilenglicol, polietilenglicol 300,
polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polietilenglicol
1000 o mezclas de los mismos Estos cosolventes son
particularmente deseables debido a que la degradación vía
15 oxidación y separación de lactona se produce en un grado
menor para estos cosolventes Además, el etanol y el
propilenglicol se pueden combinar par producir un compuesto
menos inflamable pero cantidades más grandes de etanol en la
mezcla generalmente resultan en una mejor estabilidad
20 química Se prefiere una concentración de 30 a 100% v/v de
etanol en la mezcla

En esta modalidad, la estabilidad de CCI-779 en
cosolventes alcohólicos parenteralmente aceptables mejora por
adición de un antioxidante en la formulación Los
25 antioxidantes incluyen pero no se limitan a ácido cítrico,

d,l- α -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbic , galato de propilo, y mezclas de los mismos. Generalmente, las formulaciones parenterales útiles en esta modalidad de la invención contendrán uno o varios componentes antioxidantes en una concentración que varía de 0.001% a 1% p/v, o 0.01% a 0.5% p/v del concentrado de cosolvente, aunque se pueden desear concentraciones menores o mayores. De los antioxidantes el d,l- α -tocoferol es particularmente deseable y se utiliza a una concentración de 0.01 a 0.1% p/v con una concentración preferida de 0.075% p/v del concentrado de cosolvente.

En algunas modalidades, el componente antioxidante de la formulación de la invención también muestra actividad quelante. Los ejemplos de tales agentes quelantes incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido acético y ácido ascórbico (el cual puede funcionar tanto como un antioxidante como un agente quelante en las presentes formulaciones). Otros agentes quelantes incluyen materiales tales que sean capaces de unir iones metálicos en solución, tales como el ácido etilendiamino tetraacético (EDTA), sus sales o aminoácidos tales como glicina son capaces de mejorar la estabilidad de CCI-779. En algunas modalidades, los componentes con actividad quelante se incluyen en las formulaciones de la invención como el único "componente antioxidante". Típicamente, tales componentes que unen metal, cuando actúan

49

como agentes quelantes se utilizan en el extremo inferior del intervalo de concentraciones del componente antioxidante que se proporciona en la presente. En un ejemplo, el ácido cítrico mejora la estabilidad de CCI-779 cuando se utiliza a una concentración de menos de 0.01% p/v. Concentraciones más altas son soluciones menos estables y por lo tanto menos deseables para productos que se van a someter a almacenamiento a largo plazo en forma líquida. Adicionalmente, tales agentes quelantes se pueden utilizar en combinación con otros antioxidantes como parte del componente antioxidante de la invención. Por ejemplo, una formulación aceptable puede contener tanto ácido cítrico como α -tocoferol. Las concentraciones óptimas para uno o varios de los antioxidantes seleccionados se pueden determinar fácilmente por una persona experta en la técnica, en base en la información que se proporciona en la presente.

Ventajosamente, en ciertas modalidades de las formulaciones parenterales útiles en la invención se evita la precipitación de CCI-779 cuando se diluye con soluciones de infusión acuosa o con sangre, mediante el uso de un tensioactivo contenido en la solución diluyente. El componente más importante del diluyente es un tensioactivo parenteralmente aceptable. Un tensioactivo deseable particularmente es polysorbate 20 o polysorbate 80. No obstante, una persona experta en la técnica puede seleccionar

52

con facilidad otros tensioactivos adecuados de entre sales de
ácidos biliares (taurocolato, glicolato, colato,
desoxicolato, etc), los cuales opcionalmente se
combinan con lecitina. De manera alternativa, los
5 aceites vegetales etoxilados tales como aceite de
ricino pegilado [por ejemplo tal como aceite de
ricino PEG-35 el cual se vende, por ejemplo, bajo el
nombre comercial Cremophor EL, BASF], succinato de
propilenglicol de tocoferol de vitamina E (vitamina E
10 PEGS) y copolímeros de bloque de polioxietileno-
polioxipropileno se pueden utilizar en el diluyente como
un tensioactivo así como otros miembros de la familia
polysorbate tal como polysorbate 20 ó 60. Otros componentes
del diluyente pueden incluir agua, etanol, polietilenglicol
15 200, polietileno 400, polietileno 600, polietileno 1000 o
combinaciones que contienen uno o más de estos
polietilenglicoles, propilenglicol y otros cosolventes
parenteralmente aceptables o agentes para ajustar la
osmolaridad de la solución tal como cloruro de sodio,
20 lactosa, manitol y otros azúcares, políoles y electrolitos
parenteralmente aceptables. Se espera que el tensioactivo
comprenderá 2 a 100% p/v de la solución de eluyente, 5 a 80%
p/v, 10 a 75% p/v, 15 a 60% de p/v y preferiblemente por lo
menos 5% p/v o por lo menos 10% p/v de la solución diluyente.

25 Se puede preparar una formulación parenteral útil

en la invención como una solución única o preferiblemente se puede preparar como un concentrado de cosolvente que contiene CCI-779, un solvente alcohólico y un antioxidante el cual posteriormente se combina con un diluyente que contiene un diluyente solvente y un tensioactivo adecuado. Antes de su uso, el cosolvente concentrado se mezcla con un diluyente que comprende un diluyente solvente y un tensioactivo. Cuando se prepara CCI-779 como un cosolvente concentrado de acuerdo con esta invención, el concentrado puede tener concentraciones de CCI-779 de 0.05 mg/ml, de 2.5 mg/ml, de 5 mg/ml, de 10 mg/ml o de 25 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml. El concentrado se puede mezclar con el diluyente hasta aproximadamente 1 parte de concentrado a 1 parte de diluyente para proporcionar formulaciones parenterales que tienen concentraciones de CCI-779 de 1 mg/ml, de 5 mg/ml, de 10 mg/ml, de 20 mg/ml, hasta aproximadamente 25 mg/ml. Por ejemplo, la concentración de CCI-779 en la formulación parenteral puede ser de aproximadamente 2.5 a 10 mg/ml. Esta invención también abarca el uso de formulaciones que tienen concentraciones menores de CCI-779 en el concentrado de cosolvente y formulaciones en las cuales una parte del concentrado se mezcla con más de 1 parte del diluyente, por ejemplo una relación de concentrado diluyente de aproximadamente 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 o 1:9 v/v y así sucesivamente, hasta formulaciones parenterales de CCI-779

que tienen una concentración de CCI-779 por debajo de las concentraciones más bajas de detección

Típicamente, el antioxidante puede comprender de aproximadamente 0.0005 a 0.5% p/v de la formulación. El tensioactivo puede comprender, por ejemplo, de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% p/v de la formulación. El solvente alcohólico puede comprender, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% p/v de la formulación.

10 Las formulaciones parenterales útiles en esta invención se pueden utilizar para producir una forma de dosificación que sea adecuada para administración ya sea por inyección directa o por adición de fluido de infusión estériles para infusión intravenosa.

15 Para los propósitos de esta descripción se entiende que las administraciones transdérmicas incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los revestimientos interiores de los pasajes corporales que incluyen tejidos epiteliales y de mucosa. Tales
20 administraciones se pueden llevar a cabo utilizando los presentes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectal y vaginal).

La administración transdérmica se puede llevar a
25 cabo mediante el uso de un parche transdérmico que contiene

el compuesto activo y un portador que es inerte al compuesto activo, que no es tóxico a la piel y que permite el suministro del agente para absorción sistémica a la corriente sanguínea vía la piel. El portador puede tener cualquiera de muchas formas tales como cremas y ungüentos, pasteles, geles y dispositivos de oclusión. Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones líquidas o semisólidas ya sea del tipo aceite en agua o agua en aceite. Las pastas constituidas de polvos de absorción dispersados en petróleo o éter de petróleo que contienen el ingrediente activo también son adecuados. Se pueden utilizar una diversidad de dispositivos de oclusión para liberar el ingrediente activo a la corriente sanguínea tal como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene al ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contiene al ingrediente activo. Se conocen en la literatura otros dispositivos de oclusión.

Las formulaciones de supositorio se pueden elaborar a partir de materiales tradicionales que incluyen manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio, y glicerina. También se pueden utilizar bases de supositorio solubles tales como polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención, pero no son una limitación de los mismos.

25 Ejemplo 1 - La combinación de CCI-779 e interferón- α es

eficaz contra células tumorales

Se evalúa CCI-779 combinado con interferón- α (IFN- α) en un procedimiento de prueba farmacológico estándar de xenoinjerto de ratón y humano HTB-44 de cáncer renal. La
5 línea de células renales humanas HTB-44 (también denominada en la literatura científica como A498) se deriva de un paciente con un carcinoma de células claras que han perdido la expresión del gen de von Hippel-Lindau (VHL). Estos tipos de tumores son representativos de la gran mayoría (~80%) de
10 los carcinomas de células renales esporádicos.

Se evalúa CCI-779 como el único agente en un protocolo semanal contra tumores HTB-44 grandes (>500 mg) en xenoinjertos en ratones desnudos. Las dosificaciones de 10 mg/kg a 75 mg/kg intravenosamente una vez a la semana
15 comenzando en el día 0 cuando los tumores han alcanzado un tamaño de aproximadamente 500 mm³. Todas las dosis probadas fueron eficaces de manera similar (30-35% de inhibición de crecimiento del tumor) y se selecciona una dosis de 25 mg/kg para combinarse con interferón- α .

20 De manera similar, se realiza una respuesta de dosis de IFN- α como un agente único. Dosis de 1 millón de unidades o de 0.5 millones de unidades tres veces a la semana son eficaces de manera similar lo que sugiere que este es el intervalo de meseta para el tratamiento eficaz de manera
25 máxima con IFN- α (datos no mostrados). Por lo tanto se

selecciona una dosis de 1 millón de unidades 3 veces por semana intraperitonealmente para combinarse con CCI-779 a 25 mg/kg iv una vez a la semana Los grupos de 10 ratones fueron tratados con CCI-779 solos, con IFN- α solo o la combinación (tabla 1) El IFN- α se administra en los días 1, 3 y 5 y CCI-779 en el día 6 de cada semana durante 4 semanas La dosificación comienza después de que los tumores han alcanzado un tamaño de aproximadamente 600 mg

Tabla 1 Efecto del tratamiento combinado con CCI-779 e interferón- α sobre el crecimiento de tumor renal humano HTB-44 en ratones desnudos

Masa tumoral (mg)				
Medicamento	Semana 0	Semana 2	Semana 4	Semana 5
vehículo	585	1037	1989	2255
control				
CCI-779 (25 mg/kg)	589 (100)	825 (80)	1382 (69)	1539 (68)
interferón- α (1×10^6 unidades)	586 (100)	682 (66)	957 (48)	1280 (57)
El número entre paréntesis = % del vehículo control				
CCI-779 El + interferón- α	585 (100)	574 (36)	401 (20)	349 (24)

CCI-779 El + interferón- α resulta en retardo del crecimiento de tumor sin regresión del tumor Cuando se combina con IFN- α , CCI-779 induce la regresión de 36% en el tamaño de los tumores de células renales HTB-44 que crecen en ratones desnudos Como agentes solos, ninguno de los compuestos induce regresión tumoral

aunque ambos muestran actividad citostática. Una dosis tres veces más alta (75 mg/kg) de CCI-779 en comparación con la utilizada en el estudio de combinación no induce a regresión del tumor. También es poco probable que dosis más altas de IFN- α induzca regresión dado que no existe diferencia en el agente único IFN a 0.5 o 1.0 millones de unidades lo que sugiere que el 1.0 millón de unidades utilizado en el estudio de combinación se encuentra en el intervalo de meseta de la actividad máxima. Tomados juntos, estos datos demuestran que CCI-779 e IFN- α son sinérgicos en el procedimiento de prueba en la medida en que son capaces de obtener un efecto (regresión de tumor) que no se puede obtener con un tratamiento de agente solo.

Ejemplo 2 - Combinación de CCI-779 e interferón- α activa contra neoplasias

En modelos de xenoinjerto de RCC tal como el que se muestra en el ejemplo 1, la combinación resulta en regresión del tumor mientras que cada agente resulta solo en inhibición del crecimiento del tumor. Por lo tanto, se evalúa la combinación de CCI-779 e IFN en pacientes RCC (pts) en un estudio en fase I.

En un estudio de un solo brazo, de dosis ascendente, de etiqueta abierta, se administra CCI-779 IV una vez a la semana y se administra IFN subcutáneamente 3 veces a la semana. El IFN se administra solo en la primera semana de

57

tratamiento Los niveles de dosis inicial son de 6 millones de unidades (MU) de IFN y de 5 mg de CCI-779 Las etapas de incremento de dosis de CCI-779 son 10 mg, 15 mg y 25 mg Una vez que se determina la dosis máxima de CCI-779, se puede incrementar el nivel de dosis de IFN hasta 9 MU (a una dosis reducida de CCI-779, si es necesario) El incremento de la dosis se basa en la evaluación de seguridad de pts (≥ 6 /grupo) después de 4 semanas de tratamiento

En los resultados preliminares el número de pts en cada nivel de dosis es de 5 mg, 7 pts, 10 mg 6, 15 mg: 5, 25 mg 2 La mediana de edad es de 55 años (intervalo 40-72 años), estado de desempeño ECOG 0 15%, 1 55% [el estado de desempeño ECOG se refiere al criterio establecido por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y publicado, por ejemplo, Oken, M M , et al , Toxicity And Response Criteria Of The por Eastern Cooperative Oncology Group Am J Clin Oncol 5 649-655, 1982] Tratamiento previo con IL-2 55% De 20 pts, 15 han estado en el estudio durante 7.6 + mos Los sucesos adversos relacionados con CCI-779 (AE) con una frecuencia total de $\geq 20\%$ (n = 18) incluyen mucositis (44%), náusea (39%), astenia (39%), anemia (33%), anorexia (33%), hiperlipidemia (28%), diarrea (26%), leucopenia (22%), escalofrío (22%), fiebre (22%), reacción alérgica (22%), alteración del sentido del gusto (22%) Gr 3-4 de los AE relacionados con CCI-779 AE en ≥ 2 pts son hiperlipidemia

20

(4), leucopenia (3), hiperglucemia (2). Las reducciones de dosis relacionadas con AEs o los retrasos se presentaron en 7 pts. No se produjeron muertes relacionadas con el medicamento. Se reportaron respuestas parciales para 2 pts, 5 pts presentaban enfermedad estable y 1 presentó enfermedad progresiva, el resto se encontraba en una fase muy temprana para evaluación.

Se evaluó hasta 10 pacientes a una dosis tolerada máxima (MTD). En resumen, se incluyeron 71 pts con RCC avanzado. 27 continúan el tratamiento. Los pacientes (73% hombres, 27% mujeres) presentan un estado de desempeño ECOG de 0 53% y 1 46%, y una mediana de edad de 59 años (intervalo 35-80), 45% tuvieron un tratamiento previo con IL-2. En el incremento de la dosis, los pacientes recibieron 6 MU de IFN α con CCI-779 a 5 mg (1 pts), 10 mg (6), 15 mg (6), 20 mg (6) o 25 mg (7), 6 pts también recibieron 9 MU de IFN α con 15 mg de CCI-779. En base en las toxicidades limitantes de dosis, se seleccionaron 15 mg de CCI-779 / 6 MU de IFN α como MTD. Hasta la fecha 33 pacientes adicionales han sido incluidos en el MTD. Los sucesos adversos relacionados con CCI-779 grado 3-4 con una frecuencia total $\geq 5\%$ (n = 53) son leucopenia (25%), hiperlipidemia (15%), astenia (13%), incremento de AST (6%), mucositis (6%), anemia (6%), trombocitopenia (6%) y exantema (6%). Cuatro pacientes fueron separados del estudio debido a la toxicidad relacionada con

59

CCI-779 Aproximadamente 50% de los pacientes MTD habían solicitado reducciones de dosis de CCI-779 en ciclos subsecuentes. La mediana en tiempo de tratamiento para todos los grupos es de 7 mo, 36 han continuado durante $\geq$ 6 mo de quienes 5 continuaron desde $\geq$ 12 mo. Las respuestas de tumor preliminar (RECIST) en 55 pts confirmaron la respuesta parcial, 7 pts (13%), enfermedad estable, 39 (71%), 19 pts $\geq$ 6 mo; y enfermedad progresiva, 9 (16%).

La terapia de combinación de CCI-779 e IFN generalmente es bien tolerada en PTS con RCC avanzado y se observa actividad antitumoral.

Ejemplo 3 - Se empaquetan tabletas, cada una con 25 mg de interferón α y también tabletas, cada una con una dosis de CCI-779 como se menciona en el ejemplo 1, en un recipiente, para proporcionar un curso de tratamiento para un paciente.

Todas las patentes, solicitudes de patentes, artículos, y otros documentos a los que se hace referencia en la presente se incorporan como referencia. Debe quedar claro para una persona experta en la técnica que se pueden realizar modificaciones a las modalidades específicas descritas en la presente sin separarse del alcance de la invención.

62

REIVINDICACIONES

1 Un producto caracterizado porque
5 contiene (a) CCI-779 o 42-O-(2-
hidroxi)etilrapamicina y (b) interferón α , como una
preparación combinada para uso simultáneo, separado
secuencial para tratar una neoplasia en un mamífero
en necesidad del mismo

10

2 Un empaque farmacéutico caracterizado
porque contiene un curso de tratamiento de una
neoplasia para un individuo mamífero, en donde el
empaque contiene (a) unidades de CCI-779 y (b)
15 unidades de interferón α en forma de dosificación
unitaria

3 Una composición farmacéutica útil para
tratar una neoplasia en un mamífero en necesidad del
20 mismo, caracterizada porque comprende (a) 42-O-(2-
hidroxi)etilrapamicina en forma de dosificación
unitaria y (b) unidades de interferón α en
combinación o asociación con un portador
farmacéuticamente aceptable

25

22

4 Una combinación antineoplásica
caracterizada porque comprende una cantidad efectiva
antineoplásica de una combinación de CCI-779 e
interferón α

5

5 Una combinación antineoplásica
caracterizada porque comprende una cantidad efectiva
antineoplásica de una combinación de 42-O-(2-
hidroxi)etilrapamicina e interferón α

10

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-10-28-649
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

- 1 Pais. Estados Unidos de América
- 2 Este documento público ha sido firmado por Melody L Marsden
- 3 actuando como Notario Público
- 4 lleva el sello/estampilla de Melody L Marsden, Notario Público, Condado de Montgomery, Commonwealth de Pennsylvania

Certificado

- 5 en Harrisburg, Pennsylvania
- 6 el día 3 de octubre de 2005
- 7 por Pedro A Cortes, Secretario del Commonwealth de Pennsylvania
- 8 No 200536372
- 9 Sello/Estampilla
- 10 Firma (ilegible)
- Sello del Commonwealth de Pennsylvania Pedro A Cortés

TRADUCCION OFICIAL
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES
No. 2005-10-28-649
SECRETARÍA DE ESTADO
DEPEN

5

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERNOES

174491
Anibal Escobar
CITA FICHA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESEMPLEA
LAS FUENTES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 31 A 11 00
Jefe de Legaciones
SANTIAFE DE BOGOTA D.C.

**Estado de Pennsylvania
Condado de Montgomery**

En este día 29 de septiembre de 2005, certifico que el documento anterior/adjunto es una fotocopia fiel, exacta, completa y no alterada hecha por Sandra Weiss de un documento de Cesión ejecutado por los Cedentes nombrados, James J Gibbons, Jr el 3 de julio de 2003, Gary Dukart el 25 de junio de 2003, y Matthew L. Sherman el 23 de julio de 2003

Commonwealth de Pennsylvania

**Sello Notarial
Melody L. Marsden, Notario Publico
Lower Gwynedd Twp . Condado de Montgomery
Mi Comisión Expira el 26 de julio de 2008**

(firma ilegible)

Notario Público

Sello seco notarial

Expediente No AM101323 L1
Patente

Para ☒ Derechos de los EE UU y/o ☒ Extranjeros
Para ☒ Solicitud de los EE UU o ☐ Patente de los EE UU

Cesión de Invención

En consideración del pago por parte del CESIONARIO al CEDENTE de una causa contractual adecuada, el recibo de la cual se reconoce por el presente, CEDENTE

- (1) Nombre Completo del Inventor James J Gibbons, Jr
 Residencia 33 Terrace Drive, Westwood, New Jersey, 07675
 Ciudadanía Estados Unidos de América

- (2) Nombre Completo del Inventor Gary Dukart
 Residencia 1714 Benjamin Drive, Ambler, Pennsylvania, 19002
 Ciudadanía Estados Unidos de América

- (3) Nombre Completo del Inventor Matthew L. Sherman
 Residencia 33 Janet Road, Newton, Massachusetts, 02459
 Ciudadanía Estados Unidos de América

- (4) Nombre Completo del Inventor
 Residencia
 Ciudadanía

- (5) Nombre Completo del Inventor

[Handwritten signature]

Residencia

Ciudadania

(6) Nombre Completo del Inventor

Residencia

Ciudadania

mediante el presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO

Wyeth

Five Girakda Farms

Madison, New Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO todo derecho, titulo e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos para reivindicar prioridad, en y de la invención llamada

AGENTES ANTINEOPLASICOS

e inventada por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si hubiese

y la cual se encuentra en

[marcar y completar (a), (b), (c), (d) o (e)]

(a) ☐ solicitud de patente de los EE UU ejecutada en fecha par con el presente

(b) ☐ solicitud de patente de los EE UU ejecutada el

(c) ☐ solicitud provisional de los EE UU, no presentada aún, nombrando al inventor(es) anteriormente nombrado para la invención anteriormente mencionada

☐ Etiqueta de correo expreso no

(d) ☒ Solicitud de los EE UU No Serial 60/464 498 presentada el 22 de abril de 2003

(e) ☐ Patente de los EE UU No expedida el

(también marque (f) si la solicitud(es) extranjera también se está cediendo)

(f) ☒ y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho de reivindicar prioridad, incluyendo cualquiera y todas las mejoras reveladas en el presente y en y para todas las Patentes de Invención que se obtengan para dicha invención por la solicitud anteriormente mencionada o cualquiera provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación o sustituto de la misma presentada subsiguientemente, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o re-examen de la misma

El CEDENTE por el presente conviene que ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen ha sido hecho o se hará o se celebrará que entre en conflicto con esta cesión

El CEDENTE autoriza al CESIONARIO para hacer solicitudes por y para recibir Patentes de Invención para dicha invención en cualquiera de dichos países en su propio nombre o en el nombre del CEDENTE, a su elección

El CEDENTE conviene y acuerda ejecutar o procurar cualquier aseguramiento posterior necesario del título sobre dicha invención y cualquier

Patente de Invención que pueda expedirse para ello y, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o procedimiento relacionado con ello y a ejecutar todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título sobre dicha invención o cualquier Patente de Invención que pueda otorgarse para ello al CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, y que, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO ejecutar cualquier continuación, continuación en parte, divisional, renovación o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención y reexpedición o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patentes de Invención para dicha invención o parte de la misma, todas las solicitudes y Patentes de Invención que se expidan por el presente se ceden al CESIONARIO, y hará todos los juramentos o declaraciones legales y hará todos los actos legales requeridos para procurar las mismas, sin más compensación, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores cesionarios u otros representantes legales

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes para que expida cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos para dicha invención, que resulte de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas a su CESIONARIO

(firma ilegible)		3 de julio de 2003
James J Gibbons, Jr	L S	Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss
Condado de Rockland)

70

68

(firma ilegible)
Notario Público

25 de junho de 2003

Fecha

Estado de Pennsylvania)
) ss
Condado de Montgomery)

Sello Notarial
Cynthia J Tagliaferi, Notario Publico
Collegeville Boro Condado de Montgomery
MI Comisión Expira el 19 de septiembre de 2006

7

(firma ilegible)

23 de julio de 2003

Matthew L. Sherman

L S

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Massachussets)

) ss

Condado de Middlesex)

El día 23 de julio de 2003, Matthew L. Sherman, compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados

(firma ilegible)

Notario Público

30

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Bajo el Secretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

08 de marzo de 2004

PTAS

WYETH

102531318A

ARNOLD S MILOWSKY

FIVE GIRALDA FARMS

PATENT LAW DEPARTMENT

MADISON NJ 07940

**OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO**

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE CARRETEL Y MARCO CUYAS REFERENCIAS SE MENCIONAN MAS ADELANTE

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION LA INFORMACION QUE CONTIENE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE

改

71

COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA NOTIFICACION EN EL TELEFONO 703-308-9723 POR FAVOR ENVIE LAS SOLICITUDES DE CORRECCION A U S PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON D.C 20231

FECHA DE REGISTRO 08/18/2003

CARRETEL / MARCO 014397/0025

NUMERO DE PAGINAS 7

RÉSUMEN TRASPASO DE LOS INTERESES DEL CEDENTE(S) (VER DOCUMENTO PARA DETALLES)

CEDENTE

GIBBONS, JAMES J , JR

FECHA DEL DOCUMENTO 07/03/2003

CEDENTE

DUKART, GARY

FECHA DEL DOCUMENTO 06/25/2003

CEDENTE

SHERMAN, MATTHEW L

FECHA DEL DOCUMENTO 07/23/2003

CESIONARIO

WYETH

FIVE GIRALDA FARMS

MADISON, NEW JERSEY 07940

NUMERO DE SERIE 80464498

FECHA DE PRESENTACION 04/22/2003

PATENTE NUMERO

FECHA DE EXPEDICION

PAULA MCCRAY, EXAMINADOR

DIVISION DE TRASPASOS

OFICINA DE REGISTROS PUBLICOS

Traducido segun mi mejor saber y entender, este día 28 de octubre de 2005 en la ciudad de Bogotá, D C por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRANSCENIA OFICIAL
13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1198, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1260, 1261, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1360, 1361, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1373, 1374, 1375, 1376, 1377, 1378, 1379, 1380, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1386, 1387, 1388, 1389, 1390, 1391, 1392, 1393, 1394, 1395, 1396, 1397, 1398, 1399, 1400, 1401, 1402, 1403, 1404, 1405, 1406, 1407, 1408, 1409, 1410, 1411, 1412, 1413, 1414, 1415, 1416, 1417, 1418, 1419, 1420, 1421, 1422, 1423, 1424, 1425, 1426, 1427, 1428, 1429, 1430, 1431, 1432, 1433, 1434, 1435, 1436, 1437, 1438, 1439, 1440, 1441, 1442, 1443, 1444, 1445, 1446, 1447, 1448, 1449, 1450, 1451, 1452, 1453, 1454, 1455, 1456, 1457, 1458, 1459, 1460, 1461, 1462, 1463, 1464, 1465, 1466, 1467, 1468, 1469, 1470, 1471, 1472, 1473, 1474, 1475, 1476, 1477, 1478, 1479, 1480, 1481, 1482, 1483, 1484, 1485, 1486, 1487, 1488, 1489, 1490, 1491, 1492, 1493, 1494, 1495, 1496, 1497, 1498, 1499, 1500, 1501, 1502, 1503, 1504, 1505, 1506, 1507, 1508, 1509, 1510, 1511, 1512, 1513, 1514, 1515, 1516, 1517, 1518, 1519, 1520, 1521, 1522, 1523, 1524, 1525, 1526, 1527, 1528, 1529, 1530, 1531, 1532, 1533, 1534, 1535, 1536, 1537, 1538, 1539, 1540, 1541, 1542, 1543, 1544, 1545, 1546, 1547, 1548, 1549, 1550, 1551, 1552, 1553, 1554, 1555, 1556, 1557, 1558, 1559, 1560, 1561, 1562, 1563, 1564, 1565, 1566, 1567, 1568, 1569, 1570, 1571, 1572, 1573, 1574, 1575, 1576, 1577, 1578, 1579, 1580, 1581, 1582, 1583, 1584, 1585, 1586, 1587, 1588, 1589, 1590, 1591, 1592, 1593, 1594, 1595, 1596, 1597, 1598, 1599, 1600, 1601, 1602, 1603, 1604, 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1610, 1611, 1612, 1613, 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1619, 1620, 1621, 1622, 1623, 1624, 1625, 1626, 1627, 1628, 1629, 1630, 1631, 1632, 1633, 1634, 1635, 1636, 1637, 1638, 1639, 1640, 1641, 1642, 1643, 1644, 1645, 1646, 1647, 1648, 1649, 1650, 1651, 1652, 1653, 1654, 1655, 1656, 1657, 1658, 1659, 1660, 1661, 1662, 1663, 1664, 1665, 1666, 1667, 1668, 1669, 1670, 1671, 1672, 1673, 1674, 1675, 1676, 1677, 1678, 1679, 1680, 1681, 1682, 1683, 1684, 1685, 1686, 1687, 1688, 1689, 1690, 1691, 1692, 1693, 1694, 1695, 1696, 1697, 1698, 1699, 1700, 1701, 1702, 1703, 1704, 1705, 1706, 1707, 1708, 1709, 1710, 1711, 1712, 1713, 1714, 1715, 1716, 1717, 1718, 1719, 1720, 1721, 1722, 1723, 1724, 1725, 1726, 1727, 1728, 1729, 1730, 1731, 1732, 1733, 1734, 1735, 1736, 1737, 1738, 1739, 1740, 1741, 1742, 1743, 1744, 1745, 1746, 1747, 1748, 1749, 1750, 1751, 1752, 1753, 1754, 1755, 1756, 1757, 1758, 1759, 1760, 1761, 1762, 1763, 1764, 1765, 1766, 1767, 1768, 1769, 1770, 1771, 1772, 1773, 1774, 1775, 1776, 1777, 1778, 1779, 1780, 1781, 1782, 1783, 1784, 1785, 1786, 1787, 1788, 1789, 1790, 1791, 1792, 1793, 1794, 1795, 1796, 1797, 1798, 1799, 1800, 1801, 1802, 1803, 1804, 1805, 1806, 1807, 1808, 1809, 1810, 1811, 1812, 1813, 1814, 1815, 1816, 1817, 1818, 1819, 1820, 1821, 1822, 1823, 1824, 1825, 1826, 1827, 1828, 1829, 1830, 1831, 1832, 1833, 1834, 1835, 1836, 1837, 1838, 1839, 1840, 1841, 1842, 1843, 1844, 1845, 1846, 1847, 1848, 1849, 1850, 1851, 1852, 1853, 1854, 1855, 1856, 1857, 1858, 1859, 1860, 1861, 1862, 1863, 1864, 1865, 1866, 1867, 1868, 1869, 1870, 1871, 1872, 1873, 1874, 1875, 1876, 1877, 1878, 1879, 1880, 1881, 1882, 1883, 1884, 1885, 1886, 1887, 1888, 1889, 1890, 1891, 1892, 1893, 1894, 1895, 1896, 1897, 1898, 1899, 1900, 1901, 1902, 1903, 1904, 1905, 1906, 1907, 1908, 1909, 1910, 1911, 1912, 1913, 1914, 1915, 1916, 1917, 1918, 1919, 1920, 1921, 1922, 1923, 1924, 1925, 1926, 1927, 1928, 1929, 1930, 1931, 1932, 1933, 1934, 1935, 1936, 1937, 1938, 1939, 1940, 1941, 1942, 1943, 1944, 1945, 1946, 1947, 1948, 1949, 1950, 1951, 1952, 1953, 1954, 1955, 1956, 1957, 1958, 1959, 1960, 1961, 1962, 1963, 1964, 1965, 1966, 1967, 1968, 1969, 1970, 1971, 1972, 1973, 1974, 1975, 1976, 1977, 1978, 1979, 1980, 1981, 1982, 1983, 1984, 1985, 1986, 1987, 1988, 1989, 1990, 1991, 1992, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035,

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country United States Of America

2 This public document has been signed by MELODY L MARSDEN

3 acting in the capacity of NOTARY PUBLIC

bears the seal/stamp MELODY L MARSDEN NOTARY PUBLIC MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Certified

5 at Harrisburg, Pennsylvania

6 The 3rd day of October 2006

7 by Pedro A. Cortes, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania

8 No 200636372

9 Seal/Stamp

10 Signature

Pedro A. Cortes

Pedro A. Cortes



72

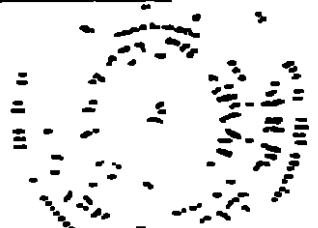
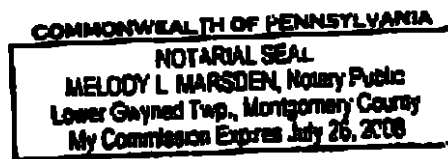
State of Pennsylvania

County of Montgomery

On September 29, 2005, I certify that the preceding/attached document is a true,
exact, complete and unaltered photocopy made by Sandra Weiss of an Assignment document
executed by the named Assignors, James J. Gibbons, Jr. on July 3, 2003, Gary Dukart on June
25, 2003, and Matthew L. Sherman on July 23, 2003



Notary Public



74

For ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights
For ☒ U.S. Application or ☐ U.S. Patent

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR

(1) Full Name of Inventor: James J. Gibbons, Jr.
Residence: 33 Terrace Drive, Westwood, New Jersey, 07675
Citizenship: United States of America

(2) Full Name of Inventor: Gary Dukart
Residence: 1714 Benjamin Drive Ambler, Pennsylvania, 19002
Citizenship: United States of America

(3) Full Name of Inventor: Matthew L. Sherman
Residence: 33 Janet Road, Newton, Massachusetts 02449
Citizenship: United States of America

(4) Full Name of Inventor
Residence:
Citizenship:

(5) Full Name of Inventor
Residence:
Citizenship:

(6) Full Name of Inventor
Residence:
Citizenship:

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE

Wyeth
Five Geraldanna
Madison, New Jersey, 07940

72

75

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries including all rights to claim priority, in and to the invention entitled
Intineoplastic Agents

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors if any

and which is found in

[check and complete (a), (b), (c), (d) or (e)]

- (a) ☐ U.S. patent application executed on even date herewith
(b) ☐ U.S. patent application executed on _____
(c) ☐ U.S. provisional application not yet filed, naming the above inventor(s) for the above-entitled invention
☐ Express mail label no _____
(d) ☒ U.S. provisional application no 60464,498 filed on April 22, 2003
(e) ☐ U.S. Patent No. _____ issued on _____

[also check (f) if foreign application(s) is(are) also being assigned]

(f) ☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name or in ASSIGNOR's name at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefor and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any proceeding, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefor to ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, out at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives

78

76

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

James J. Gibbons, Jr. LS July 3, 2003 Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland }

On the 3rd day of July 2003 James J. Gibbons Jr. personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same of his/her own free will and for the purposes set forth.

Janice A. White
Notary Public

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC STATE OF NEW YORK
NO 01 WH8083804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

78

Gary Dukart
Gary Dukart

LS

15 June 2003
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania)
County of Montgomery) ss

On the ¹¹25 day of June 2003, Gary Dukart, personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

[Signature]
Notary Public



78

Matthew L. Sherman
Matthew L. Sherman LS

23 July 2003
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Massachusetts)
County of Middlesex ss
}

On the 23 day of July 2003, Matthew L. Sherman, personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Thomas A. McElroy
Notary Public

84



AM/01 323 79

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

MARCH 08, 2004

PTAS

WYTEL
ARNOLD S. YILOWSKI
FIVE GIRALDA FARMS
PATENT LAW DEPARTMENT
MADISON, NJ 07940



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-338-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS FWY, SUITE 323 WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE 02/19/2003

REEL/FRAME 014357/0025
NUMBER OF PAGES 7

BRIEF ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS)

ASSIGNOR:
GIBBONS, JAMES J. CP

DOC DATE 07/03/2003

ASSIGNOR
FUKART, GARY

DOC DATE 06/23/2003

ASSIGNOR
GERMAN, MATT-EN L

DOC DATE 07/23/2003

ASSIGNEE
WYTEL
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NEW JERSEY 07940

SERIAL NUMBER 50464498
PATENT NUMBER

FILING DATE: 04/22/2003
ISSUE DATE

014397/0025 PAGE 2

PAULA MCCRAY, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

8481

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicacion : 05116752 00000003 folios: 03
Fecha (MM/AA): 2005-11-17 16:25:50
Tramite : 011 PCI-PATENT 376 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS CREACIONES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 33
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ **INCOMPLETA** ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

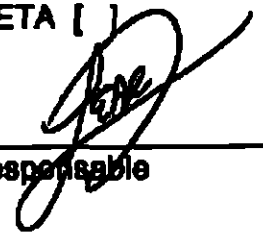
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas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

COMPLETA ☐ **INCOMPLETA** ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ **INCOMPLETA** ☐


Firma Responsable

Fecha Julio 17 de 2005

Camara 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Commutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@elc.gov.co
www.elc.gov.co
Bogotá D C, Colombia

82

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 85

2020
Bogotá D C ,

Doctor(a)
LLORENDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No	05 116752
	Solicitud internacional	US2004/011458
	Fecha inicio fase nacional	22/11/2005
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No	26
	Folios	1

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 Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

14 FEB. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpal