



Deber

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

TC

09-112487

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Activo biológico antitumoral de Temsirolimus en
cancer celular renal papilar

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE Wyeth

DOMICILIO Estados Unidos de América

74. APODERADO Alvaro Correa Ordóñez
C.C. 79.143.366 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

99

Rh (FORMA P-10)

Form 10-11-2009

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112487- -00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:17:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57

ión

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 Usaquén

TP 20281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: DUKART, Gary; GIBBONS, James, Joseph, Jr; BERKENBLIT, Anna; FEINGOLD, Jay, Marshall

Dirección: 1714 Benjamin Drive, Ambler, PA 19002, Estados Unidos de América; 33 Terrace Drive, Westwood, NJ 07675, Estados Unidos de América; 60 Hoover Road, Needham, MA 02494, Estados Unidos de América; 230 Indian Creek Road, Wynnewood, PA 19096, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/004501

Fecha 08.04.2008

Publicación Internacional No. WO/2008/124125

Fecha 16.10.2008

⑥ Título (54)

ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE TEMSIROLIMUS EN CANCER CELULAR RENAL PAPILAR

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/436; A61P 35/00

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

10.04.2007

(31) Número de Solicitud

60/922,759

⑨

Comprobante de pago No. 09-48,672; 09-72,821; 09-72,709

Fecha JUL 6/09; SEP 28/09; SEP 28/09

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

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso (ver radicado No. 09.047.370 poder General Wyeth)
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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

APOSTILLA EN CESIÓN DE INVENCION A WYETH

Apostilla

(Convención De La Haya del 5 octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento Público ha sido firmado por Barbara A. Kiely
3. Quien ejerce funciones de notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Barbara A. Kiely, notario
- CERTIFICADO 5. En Trenton, Nueva Jersey 6. El 11 de septiembre de 2009.
7. Por R. David Rousseau, tesorero de Nueva Jersey-
- 8 A 374299 9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma ilegible D. R.

Certificado No. 115274433 Verifique este certificado en línea en
https://www.l.state.nj.us/TYTR_standingcer/ISP/Verify_cert.jsp

AM102741

DECLARACIÓN

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada de Registro Internacional de Wyeth, por el presente certifico que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión Original (para U.S.S.N. 60/922.759, y todo equivalente legal de la misma en un país extranjero, para la invención titulada "ACTIVIDAD ANTI TUMORAL DE CCI-779 EN EL CANCER DE CELULA RENAL PAPILAR) [Antitumor activity of CCI- 779 in papillary renal cell cancer]

fecha el 3 de mayo de 2007, de Gary Dukart y Anna Berkenblit; y fechada el 8 de mayo de 2007 de Jay Marshall Feingold y fechada el 18 de mayo de 2007 de James Joseph Gibbons, Jr.. a WYETH, y certifico que dicha copia es una copia verdadera del original.

Fechada el 8 de septiembre de 2009, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth- Firma de Michelle L. McGowan-
Asociada de legalización internacional

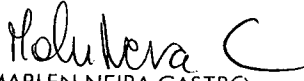
PARA USO EN COLOMBIA

RECONOCIMIENTO DE FIRMA

Estado De Nueva Jersey}
Condado de Morris] .

El 8 de septiembre de 2009, ante mi compareció personalmente *Michelle K. McGowan*, asociada de presentación internacional de Wyeth, conocida por mi y a quien conozco como la persona descrita y quien suscribió el instrumento anterior, y ella reconoció que lo había suscrito.

Firma de Barbara A. Kiely, Sello del Notario público de Nueva Jersey Su cargo vence el 20 junio.- 2014


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

CESIÓN DE INVENCION

000004

Por una contraprestación buena y valiosa, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente, al Cedente de los Cesionarios

CEDENTES:

(1) Nombre completo del inventor: Gary Dukart

Residencia: 1714 Benjamin Drive, Ambler PA 19002

Ciudadanía: estadounidense

(2) Nombre completo del inventor: James Joseph Gibbons, Jr.

Residencia: 33 Terrace Drive, Westwood, NJ 07675

Ciudadanía: estadounidense

(3) Nombre completo del inventor: Anna Berkenblit

Residencia: 60 Hoover Road, Needham, MA 02494

Ciudadanía: estadounidense

(4) Nombre completo del inventor: Jay Marshall Feingold

Residencia: 230 Indian Creek Road, Wynnewood PA 19096

Ciudadanía: estadounidense

Por el presente venden, ceden, transfieren al Cesionario:

WYETH con sede en Five Giralda Farms ,

Madison, Nueva Jersey 07940

y a sus sucesores y cesionarios y representantes legales del Cesionario, la totalidad del título, derecho e interés en lo que se refiere a los Estados Unidos, y sus posesiones territoriales y todos los países extranjeros, que incluyen todos los derechos de reclamar prioridad, en y sobre la invención titulada

Actividad Anti Tumoral de CCI-779 En El Cancer de Celula Renal Papilar) [Antitumor activity of CCI- 779 in papillary renal cell cancer]

que fue inventada por los CEDENTES y los inventores adicionales, si los hay:

y que se encuentra en la solicitud provisional de los Estados Unidos No. **60/ 992.759** presentada el 10 de abril de- 2007

[] Yo/ nosotros los Cedentes que firmamos a continuación, por el presente autorizamos y solicitamos la inserción anterior del número de solicitud y fecha de presentación, cuando sea conocida, [también marcar si las solicitudes extranjeras también están siendo cedidas]

[x] y todo equivalente legal de la misma en un país extranjero,

Marlen Neira Castro

MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Incluyendo el derecho a reivindicar prioridad, que incluye todas y cada una de las mejoras ⁰⁴⁰⁰⁰⁰⁵ reveladas allí, y sobre todas las Patentes que se puedan obtener para dicha invención por la misma solicitud o cualquiera provisional, no provisional, continuación, división, renovación, o sustituto presentado posteriormente y de Patentes y cualquier re- expedición o re-examinación de la misma.

Por el presente los Cedentes acuerdan que no han hecho ni harán ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pueda entrar en conflicto con este traspaso.

Los Cedentes autorizan al Cesionario a hacer solicitudes y a recibir patentes para dicha invención en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o a nombre del Cedente, a su elección.

Los Cedentes acuerdan y se comprometen a suscribir o procurar cualquier otra garantía necesaria del título de tal invención y todas las Patentes que pueda expedir de la misma y, en cualquier momento, por solicitud y a expensas del Cesionario, entregar testimonios en cualquier interferencia, litigio o procedimiento relacionado referente a la misma y a firmar todos los papeles que puedan ser necesarios o deseables para perfeccionar el título sobre tal invención o cualquier patente que pueda otorgarse de ella al Cesionario, sus sucesores, albaceas y otros representantes legales, y que, en cualquier momento y por solicitud y a expensas del Cesionario, firme cualquier continuación, continuación parcial, divisional, de renovación o que sustituya la patente y en relación a las Patentes y que vuelva a expedir o examinar la misma, o cualquier otra solicitud adicional de Patentes para tal invención o para una parte de la misma. Todas esas solicitudes y cualesquiera patentes resultantes de esta quedan por el presente cedidas al CESIONARIO, y harán todas las declaraciones o deposiciones juradas, y harán todos los demás actos legales requeridos para procurar la misma, sin una contraprestación adicional, pero a expensas del Cesionario, sus sucesores, y otros representantes legales.

Los Cedentes autorizan y solicitan al Comisionado de patentes que expida una y todas las Patentes de los Estados Unidos para tal Invención, resultantes de cualesquiera de las solicitudes mencionadas a su Cesionario..

- Firma de : Gary Dukart

Fecha: 3 de mayo de 2007 .

Estado De Pensilvania}

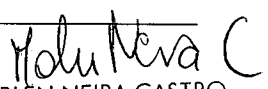
Condado de Montgomery) ss

Reconocimiento

Ante el notario público compareció personalmente el 3 de mayo de 2007 Gary Dukart, conocido por mi como la misma persona descrita y quien suscribió el instrumento anterior y reconoció haberlo suscrito por su propia voluntad y para los fines allí fijados.

Firma de notario público Bubinea D. Owens.

Hay sello ilegible de Notario público de Condado Montgomery


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Firma de : James Joseph Gibbons, Jr.

Fecha: 18 de mayo de 2007 .

Estado De Nueva York}

Condado de Rockland)ss

Reconocimiento

Ante el notario público compareció personalmente el día 18 de mayo de 2007 James Joseph Gibbons, Jr, conocido por mi como la misma persona descrita y quien suscribió el instrumento anterior y reconoció haberlo suscrito por su propia voluntad y para los fines allí fijados.

Firma de notario público Janice A. White

Hay sello ilegible de Notario público de Nueva York - su cargo vence el 12- 26--2010

Firma de : Anna Berkenblit

Fecha: 3 mayo de 2007 .

Estado De Massachusetts}

Condado de Middlesex) ss

Reconocimiento

Ante el notario público compareció personalmente el día 3 de mayo de 2007 Anna Berkenblit conocida por mi como la misma persona descrita y quien suscribió el instrumento anterior y reconoció haberlo suscrito por su propia voluntad y para los fines allí fijados.

Firma de notario público Jasmine Eleftherakis Hay sello ilegible de Notario público de Massachusetss su cargo vence el 4.-7- 2008.

- Firma de Jay Marshall Feingold

Fecha: 8 de mayo de 2007 .

Estado De Pensilvania}

Condado de Montgomery) ss

Reconocimiento

Ante el notario público compareció personalmente el 8 de mayo de 2007 Jay Marshall Feingold, conocido por mi como la misma persona descrita y quien suscribió el instrumento anterior y reconoció haberlo suscrito por su propia voluntad y para los fines allí fijados.

Firma de notario público Barbara Miller.

Hay sello ilegible de Notario público de Condado Montgomery. Upper Providence Twp. Su cargo vence el 9-5- 2008.

Es traducción conforme con copia para confrontar- Sept. 25- 09

Marlen Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

000007

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 11TH DAY OF SEPTEMBER 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A374299
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature, likely of R. David Rousseau, is written over a horizontal line.

Certificate Number: 115274433

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, International Filing Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment, (for U.S.S.N. 60/922,759, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "ANTI-TUMOR ACTIVITY OF CCI-779 IN PAPILLARY RENAL CELL CANCER") dated May 3, 2007 from Gary Dukart and Anna Berkenblit; and dated May 8, 2007 from Jay Marshall Feingold; and dated May 18, 2007 from James Joseph Gibbons, Jr. to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 8th day of September, 2009, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan
International Filing Associate

TO BE USED IN COLOMBIA.

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 8th day of September, 2009, before me personally appeared Michelle L. McGowan, International Filing Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.

Barbara A. Kiely
Notary Public

BARBARA A. KIELY ID. 33893
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires June 20, 2014

000009

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: Gary Dukart
Residence: 1714 Benjamin Drive, Ambler PA 19002
Citizenship: US
-
- (2) Full Name of Inventor: James Joseph Gibbons, Jr.
Residence: 33 Terrace Drive, Westwood, NJ 07675
Citizenship: US
-
- (3) Full Name of Inventor: Anna Berkenblit
Residence: 60 Hoover Road, Needham, MA 02494
Citizenship: US
-
- (4) Full Name of Inventor: Jay Marshall Feingold
Residence: 230 Indian Creek Road, Wynnwood, PA 19096
Citizenship: US
-

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

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:

ANTI-TUMOR ACTIVITY OF CCI-779 IN PAPILLARY RENAL CELL CANCER

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/922,759 filed on: April 10, 2007

- ☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

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

- ☒ 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.

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

ASSIGNORS 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.

ASSIGNORS covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, 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 therefore in 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, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNORS 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.

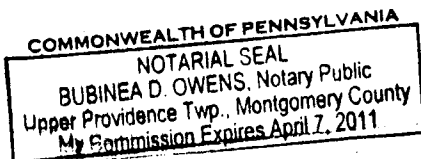
Gary Dukart
Gary Dukart

03 MAY 2007
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

On the 3rd day of May 2007, **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.



Bubinea D. Owens
Notary Public

Date _____

State of

County of

SS:

JANICE A. WHITE
Notary Public - State of New York
No. 01-WH6052604
Qualified in Rockland County
My Commission Expires 12-26-2017

Notary Public

Anna Berkenblit

Date _____

State of

County of

SS:

On the _____ day of _____, 2007, before me personally appeared **Anna Berkenblit** and proved to me through satisfactory evidence of identification, which was _____, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

Notary Public

000012

James Joseph Gibbons, Jr.

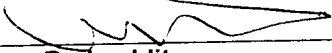
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____ 2007, James Joseph 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.

Notary Public

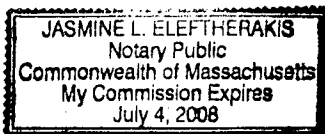

Anna Berkenblit

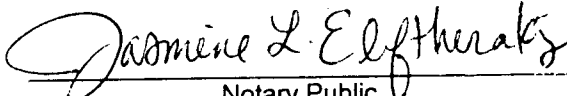
03 May 2007
Date

ACKNOWLEDGMENT

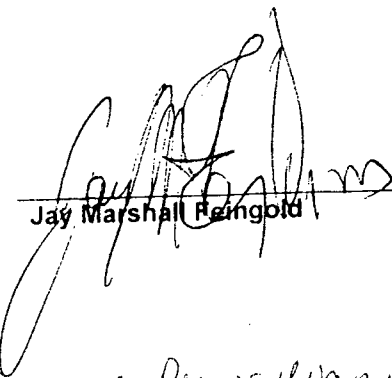
State of Massachusetts }
County of Middlesex } ss:

On the 3rd day of May 2007, before me personally appeared Anna Berkenblit and proved to me through satisfactory evidence of identification, which was MA Driver's License, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.




Notary Public

000013


Jay Marshall Feingold

5/8/07
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

On the 8th day of May 2007, Jay Marshall Feingold 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.

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
Notarial Seal
Barbara J. Miller, Notary Public
Upper Providence Twp., Montgomery County
My Commission Expires May 9, 2008
Member, Pennsylvania Association of Notaries

Barbara J. Miller
Notary Public

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 October 2008 (16.10.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/124125 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/436 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/004501

(22) International Filing Date: 8 April 2008 (08.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/922,759 10 April 2007 (10.04.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DUKART, Gary
[US/US]; 1714 Benjamin Drive, Ambler, PA 19002 (US).
GIBBONS, James, Joseph, Jr. [US/US]; 33 Terrace
Drive, Westwood, NJ 07675 (US). BERKENBLIT, Anna
[US/US]; 60 Hoover Road, Needham, MA 02494 (US).
FEINGOLD, Jay, Marshall [US/US]; 230 Indian Creek
Road, Wynnewood, PA 19096 (US).(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson And How-
son LLP, 501 Office Center Drive, Suite 210, Fort Wash-
ington, PA 19034 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: ANTI-TUMOR ACTIVITY OF TEMSIROLIMUS IN PAPILLARY RENAL CELL CANCER

(57) Abstract: This invention provides the method or use of CCI-779 in the treatment of papillary renal cell carcinoma.

WO 2008/124125 A1

ANTI-TUMOR ACTIVITY OF TEMSIROLIMUS IN PAPILLARY RENAL CELL CANCER

BACKGROUND OF THE INVENTION

CCI-779 is rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid, an ester of rapamycin which has demonstrated significant inhibitory effects on tumor growth in both *in vitro* and *in vivo* models. This compound is now known generically under the name temsirolimus. The use of CCI-779 alone [see, e.g., US Patent 7,189,735] or in combination with other active agents [see, e.g., US Published Patent Application No. 2004-0258662 A1] has been described.

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common primary renal malignant neoplasm in adults, accounting for more than 85% of all malignant kidney tumors and 2% of all adult malignancies. The majority of renal tumor malignancies arises from the tubular epithelium and is divided into several distinct subtypes based on morphologic features defined in the WHO International Histological Classification of Kidney Tumors.

The most common subtype, clear-cell renal cell carcinoma (cRCC) accounts for approximately 70-75% of all RCCs. Papillary renal cell carcinoma (pRCC) is the second most common subtype with ~15% of cases, followed by chromophobe (~5%), oncocytoma (~3%), and collecting duct (~2%).

pRCC is histologically characterized by the presence fibrovascular cores with tumor cells arranged in a papillary configuration. The majority of pRCC tumors show indolent behavior and have a limited risk of progression and mortality, but a distinct subset displays highly aggressive behavior [X. J. Yang et al, *Cancer Res.* **65**, 5628 (2005)]. Treatment of pRCC has remained problematic. To date, no effective therapy is available for patients with advanced pRCC and patients with pRCC are usually excluded from clinical trials that are usually designed for the more common clear cell renal cell carcinoma.

Multi-kinase inhibitors, Sorafenib (Nexavar™) and Sunitinib (Sutent™), have gained FDA approval for treatment of patients with advanced renal cell carcinoma and metastatic kidney cancer. Both inhibitors are small molecule multi-receptor kinase inhibitors of VEGF, PDGFR, and others and have demonstrated improved
5 progression-free survival with a decreased toxicity profiles compared to some of the conventional cytokine therapies. However, these clinical trials enrolled only patients with clear-cell pathology and excluded patients having non-clear cell pathology.

What are needed are effective methods for treating non-clear cell renal cell cancers.

10 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a method for treating non-clear cell renal cell cancers, for example papillary renal cell carcinoma, using an mTOR inhibitor, for example CCI-779 (temsirolimus).

15 The present invention also provides the use of an mTOR inhibitor, for example CCI-779 (temsirolimus), for treating, or in the manufacture of a medicament for treating, non-clear cell renal cell cancers, for example papillary renal cell carcinoma.

In one aspect, the invention provides a method of treating papillary renal cell carcinoma in a subject in need thereof by administration of an effective amount of
20 CCI-779 as the sole anti-neoplastic agent. In one embodiment, the subject previously untreated by any systemic anti-neoplastic agent.

In a further aspect, the invention provides for the use of CCI-779 for treating hereditary type I papillary renal cell carcinoma. In yet a further aspect, the invention provides for the use of CCI-779 in treating hereditary type II papillary renal cell
25 carcinoma. In still another aspect, the invention provides for the use of CCI-779 in treating sporadic papillary renal cell carcinoma.

Still other aspects and advantages of the invention will be apparent from the following detailed description of the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention provides for the use of a rapamycin derivative, CCI-779, in treating, or preparing a medicament for treating, papillary renal cell carcinoma in a subject, for example for treating hereditary type I pRCC, hereditary type II pRCC, including sporadic pRCC, and including pRCC which is previously untreated, refractory, or advanced.

As used in accordance with this invention, the term "treating" means treating a mammal having papillary renal cell neoplasms by providing said mammal an effective amount of CCI-779 with the purpose of reducing or eradicating the neoplasms and/or prolonging survival of the mammal and/or palliation of the mammal.

As used herein, papillary renal cell carcinoma can be further classified into subtypes 1 and 2, and may be present as mixtures of these subtypes. Type 1 is characterized as consisting of papillae and tubular structures covered by small cells with pale cytoplasm, small oval nuclei with inconspicuous nucleoli, frequent glomeruloid papillae, papillary edema, foamy macrophages in papillary cores, and psammoma bodies. Type 2 is characterized as consisting of papillae covered by large cells with abundant eosinophilic cytoplasm and pseudostratification. PRCC can also occur in both sporadic (non-hereditary) and hereditary forms.

As used in accordance with this invention, the term "providing," with respect to providing CCI-779, means either directly administering CCI-779, or administering a prodrug, derivative, or analog which will form an effective amount of CCI-779 within the body.

As used in accordance with this invention, the term "previously untreated" refers to neoplasms in patients that have not been treated with standard, systemic, chemotherapy or other approved or experimental treatments appropriate for that given neoplasm.

As used in accordance with this invention, the term "refractory" refers to neoplasms in patients which typically had progressed following treatment with standard chemotherapy that was appropriate for that given neoplasm.

As used herein, the term a CCI-779 means rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid (temsirolimus), and encompasses

prodrugs, derivatives, pharmaceutically acceptable salts, or analogs thereof. The terms "CCI-779" and "temsirolimus" are used interchangeably throughout this specification.

5 The preparation of temsirolimus is described in US Patent 5,362,718. A regiospecific synthesis of temsirolimus is described in US Patent 6,277,983, which is hereby incorporated by reference. Still another regiospecific method for synthesis of temsirolimus is described in US Patent Application No. 10/903,062, filed July 30, 2004 [published as US Patent Publication No. 2005-0033046-A1 on February 10, 2005], and its counterpart, International Patent Publication No. WO 2005/016935
10 (published April 7, 2005).

In one embodiment, temsirolimus is provided in the treatment of hereditary type I papillary renal cell carcinoma. In another embodiment, temsirolimus is provided in the treatment of hereditary type II papillary renal cell carcinoma. In still another embodiment, temsirolimus is provided in the treatment of sporadic papillary renal cell carcinoma. In still another embodiment, the papillary renal cell carcinoma
15 is previously untreated. In another embodiment, the papillary renal cell carcinoma is advanced.

In another aspect, the papillary renal cell carcinoma is associated with poor-risk features, *i.e.*, prognostic factors for shortened patient survival. In further
20 embodiments, the poor-risk features include: elevated serum lactate dehydrogenase levels; reduced hemoglobin levels; elevated serum calcium; time from initial diagnosis to randomization less than one year; a Karnofsky performance score of 70 or below; and multiple organ sites of metastases.

In one embodiment, temsirolimus is administered as the sole active agent, *e.g.*,
25 excluding chemotherapeutic agents, such as alkylating agents; hormonal agents (*i.e.*, estramustine, tamoxifen, toremifene, anastrozole, or letrozole); antibiotics (*i.e.*, plicamycin, bleomycin, mitoxantrone, idarubicin, dactinomycin, mitomycin, or daunorubicin); antimitotic agents (*i.e.*, vinblastine, vincristine, teniposide, or vinorelbine); topoisomerase inhibitors (*i.e.*, topotecan, irinotecan, etoposide, or
30 doxorubicin); and other agents (*i.e.*, hydroxyurea, trastuzumab, altretamine, rituximab, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginase, or gemtuzumab ozogamicin); biochemical

modulating agents, imatib, EGFR inhibitors such as EKB or other multi-kinase inhibitors, *e.g.*, those that targets serine/threonine and receptor tyrosine kinases in both the tumor cell and tumor vasculature, or immunomodulators (*i.e.*, interferons, IL-2, or BCG). Examples of interferons include interferon α (alpha interferon), interferon β ,
5 interferon γ , and mixtures thereof.

In another embodiment, CCI-779 is the sole anti-neoplastic agent. In still another embodiment, CCI-779 is provided with a further active agent, provided that the further active agent is not an interferon, for example alpha interferon .

As is typical with oncology treatments, dosage regimens are closely monitored by the treating physician, based on numerous factors including the severity of the disease, response to the disease, any treatment related toxicities, age, and health of the patient. It is projected that initial i.v. infusion dosages of the temsirolimus will be
10 from about 1 to 250 mg, about 5 to about 175 mg, or about 5 to about 25 mg, when administered on a weekly dosage regimen. In one embodiment, the dosage is 1 to 250 mg per week. In a further embodiment, the dosage is 25 mg per week. Other dosage regimens and variations are foreseeable, and will be determined through physician guidance. It is preferred that the temsirolimus is administered by i.v. infusion or
15 orally, preferably in the form of tablets or capsules. In one embodiment, administration is weekly for from one to 24 months. However, other periods of treatment are appropriate and are within the skill in the art.

Dosage regimens are expected to vary according to the route of administration. It is projected that the oral dosage of the temsirolimus useful in the invention will be
20 10 mg/ week to 250 mg/week, about 20 mg/week to about 150 mg/week, about 25 mg/week to about 100 mg/week, or about 30 mg/week to about 75 mg/week. For rapamycin, the projected oral dosage will be between 0.1 mg/day to 25 mg/day. Precise dosages will be determined by the administering physician based on experience with the individual subject to be treated.

25 Oral formulations containing the temsirolimus useful in this invention may comprise any conventionally used oral forms, including tablets, capsules, buccal forms, troches, lozenges and oral liquids, suspensions or solutions. Capsules may contain mixtures of the active compound(s) with inert fillers and/or diluents such as

the pharmaceutically acceptable starches (*e.g.* corn, potato or tapioca starch), sugars, artificial sweetening agents, powdered celluloses, such as crystalline and microcrystalline celluloses, flours, gelatins, gums, etc. Useful tablet formulations may be made by conventional compression, wet granulation or dry granulation methods and utilize pharmaceutically acceptable diluents, binding agents, lubricants, disintegrants, surface modifying agents (including surfactants), suspending or stabilizing agents, including, but not limited to, magnesium stearate, stearic acid, talc, sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose calcium, polyvinylpyrrolidone, gelatin, alginic acid, acacia gum, xanthan gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, dextrin, sucrose, sorbitol, dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, talc, dry starches and powdered sugar. Preferred surface modifying agents include nonionic and anionic surface modifying agents. Representative examples of surface modifying agents include, but are not limited to, poloxamer 188, benzalkonium chloride, calcium stearate, cetostearyl alcohol, cetomacrogol emulsifying wax, sorbitan esters, colloidal silicon dioxide, phosphates, sodium dodecylsulfate, magnesium aluminum silicate, and triethanolamine. Oral formulations herein may utilize standard delay or time release formulations to alter the absorption of the active compound(s). The oral formulation may also consist of administering the active ingredient in water or a fruit juice, containing appropriate solubilizers or emulsifiers as needed. Preferred oral formulations for rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid are described in US Patent Publication No. 2004/0077677 A1, published April 22, 2004.

In some cases it may be desirable to administer a temsirolimus composition directly to the airways in the form of an aerosol.

A temsirolimus composition may also be administered parenterally or intraperitoneally. Solutions or suspensions of these active compounds as a free base or pharmacologically acceptable salt can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxy-propylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary

conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils. Preferred injectable formulations for rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid are described in US Patent Publication No. 2004/0167152 A1, published August 26, 2004.

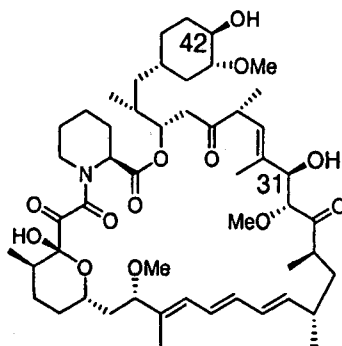
For the purposes of this disclosure, transdermal administrations are understood to include all administrations across the surface of the body and the inner linings of bodily passages including epithelial and mucosal tissues. Such administrations may be carried out using the present compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in lotions, creams, foams, patches, suspensions, solutions, and suppositories (rectal and vaginal).

Transdermal administration may be accomplished through the use of a transdermal patch containing the active compound and a carrier that is inert to the active compound, is non toxic to the skin, and allows delivery of the agent for systemic absorption into the blood stream via the skin. The carrier may take any number of forms such as creams and ointments, pastes, gels, and occlusive devices. The creams and ointments may be viscous liquid or semisolid emulsions of either the oil-in-water or water-in-oil type. Pastes comprised of absorptive powders dispersed in petroleum or hydrophilic petroleum containing the active ingredient may also be suitable. A variety of occlusive devices may be used to release the active ingredient into the blood stream such as a semi-permeable membrane covering a reservoir containing the active ingredient with or without a carrier, or a matrix containing the active ingredient. Other occlusive devices are known in the literature.

Suppository formulations may be made from traditional materials, including cocoa butter, with or without the addition of waxes to alter the suppository's melting point, and glycerin. Water soluble suppository bases, such as polyethylene glycols of various molecular weights, may also be used.

5 In one embodiment, another mTOR inhibitor may be substituted for the temsirolimus in a method or composition used in the method of the invention. As used herein, the term **mTOR inhibitor** means a compound or ligand, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that inhibits cell replication by blocking the progression of the cell cycle from G1 to S. The term includes the neutral tricyclic
10 compound rapamycin (sirolimus) and other rapamycin compounds, including, *e.g.*, rapamycin derivatives, rapamycin analogues, other macrolide compounds that inhibit mTOR activity, and all compounds included within the definition below of the term "a rapamycin". These include compounds with a structural similarity to "a rapamycin", *e.g.*, compounds with a similar macrocyclic structure that have been modified to
15 enhance therapeutic benefit. FK-506 can also be used in the method of the invention.

As used herein, the term **a rapamycin** defines a class of immunosuppressive compounds that contain the basic rapamycin nucleus as shown below.



20 The rapamycins of this invention include compounds that are chemically or biologically modified as derivatives of the rapamycin nucleus, while still retaining immunosuppressive properties. Accordingly, the term **a rapamycin** includes rapamycin, and esters, ethers, carbamates, oximes, hydrazones, and hydroxylamines of rapamycin, as well as rapamycins in which functional groups on the rapamycin
25 nucleus have been modified, for example through reduction or oxidation. Also

included in the term **a rapamycin** are pharmaceutically acceptable salts of rapamycins.

The term **a rapamycin** also includes 42- and/or 31-esters and ethers of rapamycin as described in the following patents, which are all hereby incorporated by reference: alkyl esters (U.S. Patent No. 4,316,885); aminoalkyl esters (U.S. Patent No. 4,650,803); fluorinated esters (U.S. Patent No. 5,100,883); amide esters (U.S. Patent No. 5,118,677); carbamate esters (U.S. Patent No. 5,118, 678); silyl esters (U.S. Patent No. 5,120,842); aminodiester (U.S. Patent No. 5,162,333); sulfonate and sulfate esters (U.S. Patent No. 5,177,203); esters (U.S. Patent No. 5,221,670); alkoxyesters (U.S. Patent No. 5,233,036); O-aryl, -alkyl, -alkenyl, and -alkynyl ethers (U.S. Patent No. 5,258,389); carbonate esters (U.S. Patent No. 5,260,300); arylcarbonyl and alkoxy carbonyl carbamates (U.S. Patent No. 5,262,423); carbamates (U.S. Patent No. 5,302,584); hydroxyesters (U.S. Patent No. 5,362,718); hindered esters (U.S. Patent No. 5,385,908); heterocyclic esters (U.S. Patent No. 5,385,909); gem-disubstituted esters (U.S. Patent No. 5,385,910); amino alkanolic esters (U.S. Patent No. 5,389,639); phosphorylcarbamate esters (U.S. Patent No. 5,391,730); carbamate esters (U.S. Patent No. 5,411,967); carbamate esters (U.S. Patent No. 5,434,260); amidino carbamate esters (U.S. Patent No. 5,463,048); carbamate esters (U.S. Patent No. 5,480,988); carbamate esters (U.S. Patent No. 5,480,989); carbamate esters (U.S. Patent No. 5,489,680); hindered N-oxide esters (U.S. Patent No. 5,491,231); biotin esters (U.S. Patent No. 5,504,091); O-alkyl ethers (U.S. Patent No. 5,665,772); and PEG esters of rapamycin (U.S. Patent No. 5,780,462). The preparation of these esters and ethers is disclosed in the patents listed above.

Further included within the definition of the term **a rapamycin** are 27-esters and ethers of rapamycin, which are disclosed in U.S. Patent No. 5,256,790. Also described are C-27 ketone rapamycins which are reduced to the corresponding alcohol, which is in turn converted to the corresponding ester or ether. The preparation of these esters and ethers is disclosed in the patent listed above. Also included are oximes, hydrazones, and hydroxylamines of rapamycin are disclosed in U.S. Patent Nos. 5,373,014, 5,378,836, 5,023,264, and 5,563,145. The preparation of these

oximes, hydrazones, and hydroxylamines is disclosed in the above-listed patents. The preparation of 42-oxorapamycin is disclosed in 5,023,263.

Examples of a rapamycin include, *e.g.*, rapamycin, 32-deoxorapamycin, 16-pent-2-ynyloxy-32-deoxorapamycin, 16-pent-2-yllyloxy-32(S)-dihydro-rapamycin, 16-pent-2-yllyloxy-32(S)-dihydro-40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin, 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin, rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid (CCI-779), 40-[3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate]-rapamycin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as disclosed in U.S. Patent No. 5,362,718, ABT578, or 40-(tetrazolyl)-rapamycin, 40-epi-(tetrazolyl)-rapamycin, *e.g.*, as disclosed in International Patent Publication No. WO 99/15530, or rapamycin analogs as disclosed in International Patent Publication No. WO 98/02441 and WO 01/14387, *e.g.*, AP23573. In another embodiment, the compound is CerticanTM (everolimus, 2-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin, Novartis, U.S. Patent No. 5,665,772).

The following standard pharmacological test procedure can be used to determine whether a compound is an mTOR inhibitor, as defined herein. Treatment of growth factor stimulated cells with an mTOR inhibitor like rapamycin completely blocks phosphorylation of serine 389 as evidenced by Western blot and as such constitutes a good assay for mTOR inhibition. Thus, whole cell lysates from cells stimulated by a growth factor (*e.g.* IGF1) in culture in the presence of an mTOR inhibitor should fail to show a band on an acrylamide gel capable of being labeled with an antibody specific for serine 389 of p70s6K.

In one embodiment, a method of treating papillary renal cell carcinoma in a mammal in need thereof is provided, which comprises providing to said mammal an effective amount of CCI-779 in the absence of interferon alpha (α -interferon or α -IFN). Also provided is the use of CCI-779 in a medicament for treatment regimen for papillary renal cell carcinoma in a mammal in need thereof, wherein CCI-779 is the sole active agent in the regimen. In still another embodiment, provided is the use of CCI-779 in a medicament for treatment regimen for papillary renal cell carcinoma in a mammal in need thereof, wherein CCI-779 is in a combination regimen, wherein said regimen excludes alpha interferon.

In a further aspect, the invention includes a product or pharmaceutical pack containing a course of an anti-neoplastic treatment for one individual mammal comprising one or more container(s) having one, one to four, or more unit(s) of temsirolimus in unit dosage form. In another embodiment, pharmaceutical packs
5 contain a course of anti-neoplastic treatment for one individual mammal comprising a container having a unit of a temsirolimus in unit dosage form.

In some embodiments, the compositions of the invention are in packs or kits in a form ready for administration. In other embodiments, the compositions of the invention are in concentrated form in packs, optionally with the diluent required to
10 make a final solution for administration. In still other embodiments, the product contains a compound useful in the invention in solid form and, optionally, a separate container with a suitable solvent or carrier for the compound useful in the invention.

In still other embodiments, the above packs/kits include other components, *e.g.*, instructions for dilution, mixing and/or administration of the product, other
15 containers, syringes, needles, etc. Other such pack/kit components will be readily apparent to one of skill in the art.

The following examples are illustrative of the present invention, but are not a limitation thereof.

20

Example – CCI-779 as a Sole Systemic Active Agent against Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma

In this phase III study, 626 advanced metastatic renal cell carcinoma patients
25 from 26 countries were randomized to α IFN or CCI-779 (temsirolimus) as first-line therapy. This group is a very poor prognosis group of patients with many risk factors for early death. Patients received 3 million units (MU) of α IFN-alone subcutaneously 3 times/week, escalating to 18 MU or 25-mg CCI-779 intravenous infusion weekly.

Eligibility for this study required histologically confirmed, advanced (stage IV
30 or recurrent disease) RCC with no prior systemic therapy for the disease. Subjects with central nervous system metastases, prior anticancer therapy for RCC and prior

investigational therapy/agents within 4 weeks of randomization were excluded from the study.

The primary objective of this study was efficacy with a primary endpoint of overall survival. Secondary objectives of this study were safety, health outcomes, and additional efficacy endpoints. The secondary efficacy endpoints of this study were an evaluation of progression-free survival, response rate (complete and partial responses), clinical benefit rate, the duration of overall response, time to treatment failure, and health outcomes measurements. In addition, subject responses across all 3 treatment arms were evaluated based on screening tumor expression of proteins involved in the AKT-mTOR pathway. Other planned and post-hoc analyses were performed to assess influence of tumor histology (clear cell vs. non-clear cell), age (65 years old vs. $\geq$ 65 years old), and prognostic-risk groups (intermediate vs. poor).

The following summarizes the results (Table 1) that were obtained:

Table 1 Overall Survival and Progression Free Survival in Phase III Study

Tumor Histology	Clear-Cell		Other	
	α IFN	TEMSR	α IFN	TEMSR
Patients, n (%)	170 (82)	169 (82)	36 (18)	37 (18)
OS median, mo (95%CI)	8.2 (6.6,10.4)	10.7 (8.5,13.0)	4.3 (3.2,7.3)	11.6 (8.9,14.5)
OS HR, TEMSR:IFN (95%CI)		0.82 (0.64,1.06)		0.49 (0.29,0.85)
PFS median, mo (95% CI)	3.7 (2.5,4.6)	5.5 (3.8,7.1)	1.8 (1.6,2.1)	7.0 (3.9,8.9)
PFS HR, TEMSR:IFN (95% CI)		0.76 (0.60,0.97)		0.38 (0.23,0.62)

The proportion of patients with different histologies was balanced across all arms of the study (81% clear-cell; 13% indeterminate; 6% non-clear cell). Of those with additional subtype data, 75% were papillary RCC. For patients with clear-cell tumors, median overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were longer

for CCI-779 (TEMSR) vs. α IFN with hazard ratios (HR) of 0.82 and 0.76, respectively. For patients with other tumor histologies, median OS and PFS also were longer for TEMSR vs. α IFN with HR of 0.49 and 0.38, respectively. Among patients <65 years old, median OS and PFS were longer for TEMSR than for α IFN with HR of 0.62 and 0.61, respectively. There was no difference in OS or PFS for patients $\geq$ 65 years old treated with TEMSR or α IFN, but TEMSR had a better side effect profile than α IFN.

TEMSR prolonged PFS by 31% in patients with previously untreated clear-cell type, advanced renal cell carcinoma (advRCC)-with HR of 0.76 indicating that the risk of death or disease progression was reduced by 24%. TEMSR also improved OS by 22% in patients with previously untreated clear-cell advRCC vs. α IFN. A hazard ratio of 0.82 indicates an 18% reduction in risk of death for patients who received TEMSR as compared to α IFN.

TEMSR alone prolonged PFS by 163% in patients with previously untreated non clear-cell advRCC with a HR of 0.38 indicating that the risk of death or disease progression was reduced by 62%. TEMSR alone also improved OS by 104% in patients with previously untreated non clear-cell, advRCC vs. α IFN. A hazard ratio of 0.49 indicates a 51% reduction in risk of death for patients who received TEMSR as compared to α IFN.

In the population of patients <65yo, TEMSR prolonged PFS by 61% in patients with previously untreated advRCC. A hazard ratio of 0.62 indicates that the risk of death or disease progression was reduced by 38%. In the population of patients <65yo, TEMSR improved OS by 64% in patients with previously untreated advRCC vs. α IFN. A hazard ratio of 0.61 indicates a 39% reduction in risk of death for patients who received TEMSR as compared to α IFN.

All patents, patent applications, articles, and other documents referenced herein are incorporated by reference. It will be clear to one of skill in the art that modifications can be made to the specific embodiments described herein without departing from the scope of the invention.

CLAIMS:

1. A method of treating papillary renal cell carcinoma in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of CCI-779.
2. The method according to claim 1, wherein the papillary renal cell carcinoma is hereditary type I papillary renal cell carcinoma.
3. The method according to claim 1, wherein the papillary renal cell carcinoma is hereditary type II papillary renal cell carcinoma.
4. The method according to claim 1, wherein the papillary renal cell carcinoma is sporadic papillary renal cell carcinoma.
5. The method according to any of claims 1 to 4, wherein the papillary renal cell carcinoma is previously untreated papillary renal cell carcinoma.
6. The method according to any of claims 1 to 5, wherein the papillary renal cell carcinoma is associated with poor-risk features.
7. The method according to any of claims 1 to 6, wherein the papillary renal cell carcinoma is advanced.
8. The method according to any of claims 1 to 7, wherein the CCI-779 is administered intravenously.
9. The method according to any of claims 1 to 8, wherein the CCI-779 is administered weekly for one to 24 months.

10. The method according to any of claims 1 to 9, wherein the CCI-779 is administered intravenously at a dose of 1 to 250 mg per week.

11. The method according to claim 10, wherein the CCI-779 is administered intravenously at a dose of 25 mg per week.

12. The method according to any of claims 1 to 11, wherein the CCI-779 is the sole anti-neoplastic agent in the regimen.

13. The method according to any of claims 1 to 12, wherein the CCI-779 is the sole active agent in the regimen.

14. The method according to any one of claims 1 to 12, further comprising a further active agent, provided that the further active agent is not an interferon.

15. A method of treating papillary renal cell carcinoma in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of CCI-779 in the absence of interferon alpha.

16. CCI 779 for the treatment of papillary cell carcinoma as described in any one of claims 1-15.

17. Use of CCI 779 in the manufacture of a medicament for the treatment of papillary renal cell carcinoma as described in any one of claims 1-15.

ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE TEMSIROLIMUS EN CANCER CELULAR

RENAL PAPILAR

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

CCI-779 es 42-éster de rapamicina con ácido de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropionico, un éster de rapamicina el cual ha demostrado efectos inhibidores importantes en el crecimiento tumoral tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*. Este compuesto se conoce genéricamente bajo el nombre de temsirolimus. Se ha descrito el uso de CCI-779 [ver por ejemplo, Patente de Estados Unidos 7,189,735] o en combinación con otros agentes activos [ver por ejemplo, solicitud de patente publicada de Estados Unidos No. 2004-0258662 A1].

El carcinoma celular renal (RCC, por sus siglas en inglés) es el neoplasma maligno renal primario más común en adultos, contando más de 85% de los tumores de malignos en riñón y 2% de todas las enfermedades malignas en adultos. La mayoría de las enfermedades malignas tumorales renales surgen del epitelio tubular y se dividen en subtipos distintos con base en las características morfológicas definidas en la Clasificación Histológica Internacional de Tumores Renales WHO.

El subtipo más común, carcinoma celular renal de célula clara (cRCC) cuenta por aproximadamente 70 a 75% de todos los RCC. El carcinoma celular papilar (pRCC) es el segundo subtipo más común con ~15% de casos, seguido por cromófbos (~5%), oncocitoma (~3%) y tubo colector (~2%).

El PRCC está caracterizado histológicamente por la presencia de núcleos fibrovasculares con células tumorales colocadas en una configuración papilar. La mayoría de los tumores PRCC muestran un comportamiento

indolente y tiene un riesgo limitado de progreso y mortalidad, pero un subconjunto distinto muestra un comportamiento altamente agresivo [X.J. Yang et al, *Cáncer Res.* 65, 5628 (2005)]. El tratamiento de PRCC sigue siendo problemático. A la fecha, no hay una terapia eficaz disponible para los

5 pacientes con pRCC y los pacientes con pRCC generalmente están excluidos de las pruebas clínicas que generalmente están diseñadas para el carcinoma celular renal de célula clara más común.

Los inhibidores de multi-quinasa, Sorafenib (NexavarTM) y Sunitinib (SutentTM), han ganado la aprobación de FDA para el tratamiento de

10 pacientes con carcinoma celular renal avanzado y cáncer de riñón metastático. Ambos inhibidores son inhibidores del multireceptor de quinasa de molécula pequeña de VEGF, PDGFR, y otros y han mostrado una supervivencia libre de progreso mejorada con perfiles de toxicidad disminuidos comparados con algunos de las terapias de citocina convencionales. Sin

15 embargo, estas pruebas clínicas enlistaron sólo pacientes con patología celular clara y excluyeron a los pacientes que no tienen patología celular clara.

Lo que se necesita son métodos efectivos para tratar cánceres de células renales de célula no clara.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

20

La presente invención provee un método para tratar cánceres celulares renales de célula no clara, por ejemplo carcinoma celular renal papilar que utiliza un inhibidor mTOR, por ejemplo CCI-779 (temsirolimus).

La presente invención también provee el uso de un inhibidor

25 mTOR, por ejemplo CCI-779 (temsirolimus), para el tratamiento, o en la elaboración de un medicamento para tratar cánceres celulares renales de célula no clara, por ejemplo carcinoma celular renal papilar.

En un aspecto, la invención provee un método para tratar carcinoma celular renal papilar en un sujeto que lo necesita por medio de la administración de una cantidad efectiva de CCI-779 como el único agente antineoplástico. En una modalidad, el sujeto no es previamente tratado por medio de ningún agente anti-neoplástico sistémico.

En otro aspecto, la invención provee el uso de CCI-779 para tratar el carcinoma celular renal papilar tipo I hereditario. En incluso otro aspecto, la invención provee el uso de CCI-779 en el tratamiento de carcinoma celular renal papilar tipo II hereditario. En incluso otro aspecto, la invención provee el uso de CCI-779 en el tratamiento de carcinoma celular renal papilar esporádico.

Incluso otros aspectos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención provee el uso de un derivado de rapamicina, CCI-779 en el tratamiento, o preparación de un medicamento para tratar, carcinoma celular renal papilar en un sujeto, por ejemplo para tratar pRCC tipo I hereditario, pRCC tipo II hereditario, incluyendo pRCC esporádico e incluyendo pRCC el cual no se ha tratado previamente, refractario o avanzado.

Como se utiliza de acuerdo con la invención, el término "tratar" significa tratar un mamífero que tiene neoplasma celular renal papilar al proveer a dicho mamífero una cantidad efectiva de CCI-779 con el propósito de reducir o erradicar los neoplasmas y/o prolongar la supervivencia del mamífero y/o los tratamientos paliativos del mamífero.

Como aquí se utiliza, el carcinoma celular papilar puede además clasificarse en subtipos 1 y 2, y puede estar presente como mezclas de estos subtipos. El tipo 1 se caracteriza porque consiste en papilas y estructuras tubulares cubiertas por células pequeñas con citoplasma pálido, núcleos ovals pequeños con nucleolos poco notorios, papilas glomeruloides frecuentes, edemas papilares, macrófagos esponjosos en núcleos papilares y cuerpos de psammoma. El tipo 2 se caracteriza porque consiste en papilas cubiertas por células grandes con citoplasma eosinófila abundante y pseudoestratificación. El PRCC también puede ocurrir en las formas esporádicas (no hereditarias) y hereditarias.

Como se utiliza de acuerdo con esta invención, el término "proveer" con respecto a proveer CCI-779, significa administrar directamente CCI-779 o administrar un profármaco, derivado o análogo el cual formará una cantidad efectiva de CCI-779 dentro del cuerpo.

Como se utiliza de acuerdo con esta invención, el término "previamente no tratado" se refiere a neoplasmas en pacientes que no se han tratado con quimioterapia estándar sistémica u otros tratamientos aprobados experimentales adecuados para ese neoplasma dado.

Como se utiliza de acuerdo con la invención, el término "refractario" se refiere a neoplasmas en pacientes que generalmente han progresado siguiendo el tratamiento con quimioterapia estándar que fue apropiada para el neoplasma dado.

Como se utiliza aquí, el término CCI-779 significa 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropionico (temsirolimus), y abarca profármacos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables o análogos de los mismos. Los términos "CCI-779" y "temsirolimus" se utilizan intercambiabilmente en toda esta especificación.

La preparación de temsirolimus se describe en la Patente de Estados Unidos 5,362,718. Una síntesis regioespecífica de temsirolimus se describe en la Patente de Estados Unidos No. 6,277,983 la cual por medio de la presente está incorporada a manera de referencia. En incluso otro método

5 regioespecífico para la síntesis de temsirolimus se describe en la solicitud de Patente de Estados Unidos No. 10/903,062, presentada el 30 de julio de 2004 [publicada en la publicación de Patente de Estados Unidos No. 2005-0033046-A1 el 10 de febrero del 2005] y su contraparte, la publicación de patente internacional No. WO 2005/016935(publicada el 7 de abril de 2005).

10 En una modalidad, temsirolimus está provisto en el tratamiento de carcinoma celular renal papilar tipo I hereditario. En otra modalidad, temsirolimus está provisto en el tratamiento de carcinoma celular renal papilar tipo II hereditario. En incluso otra modalidad, temsirolimus esta provisto en el tratamiento de carcinoma celular renal papilar esporádico. En incluso otra

15 modalidad el carcinoma celular renal papilar es previamente no tratado. En otra modalidad, el carcinoma celular papilar es avanzado.

En otro aspecto, el carcinoma celular renal papilar está asociado con características de bajo riesgo, es decir factores pronósticos para acortar la supervivencia del paciente. En otras modalidades, las características de bajo

20 riesgo incluyen: niveles elevados de deshidrogenasa láctica en suero; niveles reducidos de hemoglobina; calcio sérico elevado; tiempo a partir del diagnóstico inicial para la aleatorización menor a un año; la escala de desempeño Karnofsky de 70 o menos; y sitios orgánicos múltiples de metástasis.

25 En una modalidad, se administra como el único agente activo, por ejemplo excluyendo los agentes quimioterapéuticos, tales como agentes alquilantes; agentes hormonales (es decir, estramustine, tamoxifen, toremifene, anastrozole o letrozole); antibióticos (es decir, plicamicina,

bleomicina, mitoxantrona, idarubicina, dactinomicina, mitomicina, o daunorubicina); agentes animitóticos (es decir, vinblastina, vincristina, teniposida o vinorelbina); inhibidores de topoisomerasa (es decir, topotecano, irinotecano, etopósido o dxorubicina) y otros agentes (es decir, hidroxiurea, 5 trastuzumab, altretamina, rituximab, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginasa o gemtuzumab ozogamicina); agentes moduladores bioquímicos, imatib, inhibidores EGFR tales como EKB u otros inhibidores de multi-quinasa, por ejemplo aquellos que apuntan a serina/treonina y quinasas receptoras de tirosina tanto en células tumorales como en vasculatura tumoral, o 10 inmunomoduladores, (es decir, interferones, IL-2, o BCG). Los ejemplos de interferones incluyen interferón α (interferón alfa), interferon β , interferón γ y mezclas de los mismos.

En otra modalidad, CCI-779 es el único agente anti-neoplástico. En incluso otra modalidad, CCI-779 está provisto con un agente activo 15 adicional, siempre que el agente activo adicional no sea un interferón, por ejemplo interferón alfa.

Como es común con los tratamientos oncológicos, los regímenes de dosis las monitorean de manera cercana los médicos tratantes, con base en los numerosos factores incluyendo la severidad de la enfermedad, 20 respuesta a la enfermedad, cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento, edad y salud del paciente. Se planea que las dosis de infusión i.v. iniciales de temsirolimus sean de aproximadamente 1 a 250 mg, alrededor de 5 a aproximadamente 175 mg, o alrededor de 5 a aproximadamente 25 mg, cuando se administran en un régimen de dosis semanal. En una modalidad, la 25 dosis es de 1 a 250 mg por semana. En otra modalidad, la dosis es 25 mg por semana. Otros regímenes de dosis y variaciones son previsibles, y se determinarán a través de la guía médica. Se prefiere que el temsirolimus se administre por medio de infusión i.v. u oralmente, preferiblemente en la forma

de comprimidos o cápsulas. En otra modalidad, la administración es semanal de una a 24 meses. Sin embargo, otros periodos de tratamiento son adecuados y se encuentran dentro de la técnica.

Se espera que los regímenes de dosis varíen de acuerdo con la vía de administración. Se planea que la dosis oral del temsirolimus útil en la invención sea 10 mg/semana a 250 mg/semana, alrededor de 20 mg/semana a aproximadamente 150 mg/semana, alrededor de 25 mg/semana a aproximadamente 100 mg/semana, o alrededor de 30 mg/semana a aproximadamente 75 mg/semana. Para la rapamicina, se planea que la dosis oral sea entre 0.1 mg/día a 25 mg/día. Las dosis precisas las determinará el médico que lo administra con base en la experiencia con el sujeto que se va a tratar.

Las formulaciones orales que contienen en temsirolimus útil en esta invención pueden comprender cualquier forma oral utilizada convencionalmente incluyendo comprimidos, cápsulas, formas bucales, trociscos, pastillas y líquidos orales, suspensiones y soluciones. Las cápsulas pueden contener una clase de compuesto activo con rellenos inertes y/o diluyentes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, maíz, papa o almidón de tapioca), azúcar, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo, tales como celulosas cristalinas y micro-cristalinas, harinas, gelatinas, gomas, etc. Las formulaciones de comprimidos útiles pueden estar hechas por métodos de compresión convencionales, granulación húmeda o granulación seca y utilizar diluyentes, agentes enlazantes, lubricantes, desintegrantes, agentes modificadores de superficie (incluyendo agentes tensoactivos), agentes de suspensión o de estabilización, incluyendo, pero no limitados a estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, laurel sulfato de sodio, celulosa micro-cristalina, calcio de carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma acacia,

goma xantano, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar en polvo farmacéuticamente aceptables. Los agentes modificadores de superficie
5 preferidos incluyen agentes modificadores de superficie no iónica y aniónica. Los ejemplos representativos de agentes modificadores de superficie, incluyen pero no están limitados a poloxámeros 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, cetoestearil alcohol, cera emulsificante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicón coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato
10 de magnesio aluminio, y trietanolamina. Las formulaciones orales aquí pueden utilizar formulaciones de retraso estándar o liberación a tiempo para alterar la absorción de los compuestos activos. La formulación oral puede también consistir en administrar el ingrediente activo en agua o un jugo de frutas, que contiene solubilizantes adecuados o emulsionantes como se necesite. Las
15 formulaciones orales preferidas para 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se describen en la publicación de Patente de E.U.A. No. 2004/0077677 A1, publicada el 22 de abril de 2004.

En algunos casos, puede desearse administrar una composición de temsirolimus directamente a las vías aéreas en la forma de un aerosol.

20 Una composición de temsirolimus también puede administrarse parenteralmente o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como una base libre o una sal farmacológicamente aceptable pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un agente tensoactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también
25 pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo las condiciones ordinarias del almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservador para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, a forma debe ser estéril y debe ser fluida al grado de que

5 exista una fácil inyección. Debe ser estable bajo las condiciones de elaboración y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol

10 líquido), las mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. Las formulaciones inyectables preferidas para 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropionico se describen en la publicación de Patente de E.U.A. No. 2004/0167152 A1, publicada el 26 de agosto de 2004.

Para los propósitos de esta descripción, las administraciones

15 transdérmicas se entienden como las que incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los revestimientos internos de los conductos corporales que incluyen tejidos epiteliales de mucosa. Tales administraciones pueden llevarse acabo utilizando estos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas,

20 parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales).

La administración transdérmica puede lograrse a través del uso del parche transdérmico que contiene el compuesto activo y el vehículo que es inerte al compuesto activo y no es tóxico a la piel y permite el suministro del agente para la absorción sistémica en el flujo sanguíneo por medio de la

25 sangre. El vehículo puede tomar cualquier número de formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser líquido viscoso o de emulsiones semi-sólidas del tipo aceite en agua o agua en aceite. Las pastas que comprenden los polvos

absorbentes dispersados en petróleo o petróleo hidrófilo que contiene el ingrediente activo también penden ser adecuados. Una variedad de dispositivos oclusivos puede utilizarse para liberar el ingrediente activo en el flujo sanguíneo tal como la membrana semipermeable que cubre un depósito
5 que contiene el ingrediente activo con o sin un vehículo o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos se conocen en la documentación.

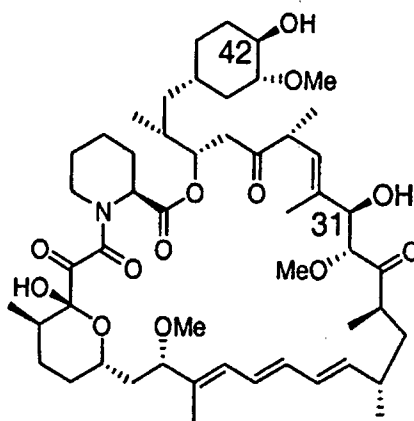
Las formulaciones de supositorio pueden realizarse a partir de materiales tradicionales que incluyen mantequilla de cacao con o sin la adición
10 de ceras para alterar el punto de fusión de supositorio y glicerina. Las bases de supositorio solubles en agua, tales como polietilenglicoles de varios pesos moleculares también pueden utilizarse.

En una modalidad, otro inhibidor mTOR puede ser sustituido por el temsirolimus en un método o composición utilizado en el método de la
15 invención. Como aquí se utiliza, el término inhibidor mTOR significa un compuesto o ligando o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que inhibe la replicación celular al bloquear el progreso del ciclo celular de G1 a S. El término incluye la rapamicina de compuesto tricíclico neutral (sirolimus) y otros compuestos de rapamicina, incluyendo, por ejemplo derivados de
20 rapamicina, análogos de rapamicinas, otros compuestos macrólidos que inhiben la actividad de mTOR y todos los compuestos incluidos dentro de la definición bajo el término "una rapamicina". Estos compuestos incluyen con una semejanza estructural a "una rapamicina", por ejemplo compuestos con una estructura macrocíclica similar que puede modificarse para mejorar el
25 beneficio terapéutico. FK-506 también puede utilizarse en el método de la invención.

Como aquí se utiliza, el término una rapamicina define una clase de compuestos inmunosupresores que contienen el núcleo de rapamicina básico como se muestra a continuación.

- 5 Es la misma fórmula, solo cambia en la calidad de imagen. Te lo dejo a tu consideración, va!!

10



Las rapamicinas de esta invención incluyen compuestos que son
 15 modificados químicamente o biológicamente como derivados del núcleo de rapamicina, mientras que todavía se retienen las propiedades inmunosupresoras. Por consiguiente, el término una rapamicina incluye rapamicina y ésteres, éteres, carbamatos, oximas, hidrazonas e hidroxilaminas de rapamicina así como rapamicinas en las que los grupos
 20 funcionales en el núcleo de rapamicina se han modificado, por ejemplo por medio de la reducción u oxidación. También están incluidas en el término una rapamicina las sales farmacéuticamente aceptables de rapamicinas.

El término una rapamicina también incluye 42- y/o 31- ésteres y éteres de rapamicina como se describe en las siguientes patentes, las cuales
 25 todas están, por medio de la presente, incorporadas a manera de referencia: alquilésteres (patente de E.U.A. No. 4,316,885); aminoalquilésteres (patente de E.U.A. No. 4,650,803); ésteres fluorinados (patente de E.U.A. No. 5,100,883); ésteres de amida (patente de E.U.A. No. 5,118,677); ésteres de

carbamato (patente de E.U.A. No. 5,118,678); sililésteres (patente de E.U.A. No. 5,120,842); aminodiésteres (patente de E.U.A. No. 5,162,333); sulfonato y ésteres de sulfato (patente de E.U.A. No. 5,177,203); ésteres (patente de E.U.A. No. 5,221,670); alcoxiésteres (patente de E.U.A. No. 5,233,036); O-aril, 5 -alquil, -alquenil, y alquinil éteres (patente de E.U.A. No. 5,258,389); ésteres de carbonato (patente de E.U.A. No. 5,260,300); carbamatos de arilcarbonilo y alcoxycarbonilo (patente de E.U.A. No. 5,262,423); carbamatos (patente de E.U.A. No. 5,302,584); hidroxíésteres (patente de E.U.A. No. 5,362,718); ésteres impedidos (patente de E.U.A. No. 5,385,908); ésteres heterocíclicos 10 (patente de E.U.A. No. 5,385,909); ésteres gem-disustituidas (patente de E.U.A. No. 5,385,910); ésteres aminoalconoicos (patente de E.U.A. No. 5,389,639); ésteres de fosforilcarbamato (patente de E.U.A. No. 5,391,730); ésteres de carbamato (patente de E.U.A. No. 5,411,967); ésteres de carbamato (patente de E.U.A. No. 5,434,260); ésteres de amidino carbamato 15 (patente de E.U.A. No. 5,463,048); ésteres de carbamato (patente de E.U.A. No. 5,480,988); ésteres de carbamato (patente de E.U.A. No. 5,480,989); ésteres de carbamato (patente de E.U.A. No. 5,489,680); ésteres de N-óxido impedido (patente de E.U.A. No. 5,491,231); biotinésteres (patente de E.U.A. No. 5,504,091); O-alquiléteres (patente de E.U.A. No. 5,665,772); y PEG 20 ésteres de rapamicina (patente de E.U.A. No. 5,780,462). La preparación de estos ésteres y éteres se describe en las patentes mencionadas anteriormente.

También está incluido dentro de la definición del término una rapamicina los 27-ésteres y éteres de rapamicina, las cuales se describen en 25 la patente de E.U.A. No. 5,256,790. También se describen las rapamicinas C-27 de cetona las cuales están reducidas al alcohol correspondiente, las cuales a su vez se convierten en el éter o éster correspondiente. La preparación de estos ésteres y éteres se describe en la patente mencionada anteriormente.

También están incluidas las oximas, hidrazonas e hidroxilaminas de rapamicina las cuales están descritas en las patentes de E.U.A. Nos. 5,373,014, 5,378,836, 5,023,264, y 5,563,145. La preparación de estas oximas, hidrazonas e hidroxilaminas se describe en las patentes antes
5 mencionadas. La preparación de 42-oxorapamicina se describe en 5,023,263.

Los ejemplos de una rapamicina incluyen, por ejemplo, rapamicina, 32-deoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32-deoxorapamicina, 16-pent-2-ilioxi-32(S)-dihidro-rapamicina, 16-pent-2-ilioxi-32(S)-dihidr-o-40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina, 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina, 42-éster de rapamicina
10 con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779), 40-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-met-ilpropanoato]-rapamicina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como se describe en la patente de E.U.A. No. 5,362,718, ABT578, o 40-(tetrazol)-rapamicina, 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina, por ejemplo como se escribe en la publicación de patente internacional No.
15 WO 99/15530, o análogos de rapamicina como se describen en la publicación de patente internacional No. WO 98/02441 y WO 01/14387, por ejemplo AP23573. En otra modalidad, el compuesto es CerticanTM (everolimus, 2-O-(2-hidroxi)etil rapamicina, Novartis, patente de E.U.A. No. 5,665,772).

El siguiente procedimiento de prueba farmacológico estándar
20 puede utilizarse para determinar si un compuesto es un inhibidor mTOR, como aquí se define. El tratamiento de células estimuladas por el factor de crecimiento con un inhibidor mTOR igual a rapamicina bloquea completamente la fosforilación de serina 389 como se muestra por Western blot y de tal manera constituye un ensayo bueno para la inhibición de mTOR.
25 Así, los lisados celulares completos de células estimuladas por medio de un factor de crecimiento (por ejemplo IGF1) en el cultivo en la presencia de un inhibidor mTOR podrían no mostrar una banda en un gel de arilamida capaz de ser etiquetado con un anticuerpo específico para serina 389 de p70s6K.

En una modalidad, se provee un método de tratamiento de carcinoma celular renal papilar en un mamífero en necesidad del mismo, el cual comprende proporcionar a dicho mamífero una cantidad efectiva de CCI-779 en la ausencia del interferón alfa (interferón α o α -IFN). También se

5 provee el uso de CCI-779 en un medicamento para el régimen de tratamiento para el carcinoma celular renal papilar en un mamífero que lo necesita, en donde CCI-779 es el único agente activo en el régimen. En incluso otra modalidad, se provee el uso de CCI-779 en un medicamento para el régimen de tratamiento de carcinoma celular renal papilar en un mamífero que lo

10 necesita, en donde CCI-799 está en un régimen de combinación, en donde dicho régimen excluye el interferón alfa.

En otro aspecto, la invención incluye un producto o paquete farmacéutico que contiene un curso de un tratamiento anti-neoplástico para un mamífero inhibidor que comprende uno o más contenedores que tienen uno,

15 uno a cuatro, o más unidades de temsirolimus en una forma de unidad de dosis. En otra modalidad, los paquetes farmacéuticos contienen un curso de tratamiento anti-neoplástico para un mamífero que comprende un contenedor que tiene una unidad de un temsirolimus en una forma de unidad de dosis.

En algunas modalidades, las composiciones de la invención son

20 paquetes o kits en una forma lista para administración. En otras modalidades, las composiciones de la invención están en una forma concentrada en paquetes, opcionalmente con el diluyente requerido para ser una solución final para la administración. En incluso otras modalidades, el producto contiene un compuesto útil en la invención en forma sólida y opcionalmente, un

25 contenedor separado con un solvente o vehículo adecuados para el uso del compuesto en la invención.

En incluso otras modalidades, los paquetes/kits anteriores incluyen otros componentes, por ejemplo instrucciones para dilución,

mezclado y/o administración del producto, otros contenedores, jeringas, agujas, etc. Otros tales componentes de paquete/kit serán evidentes para el experto en la técnica.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención
5 pero no son limitación del mismo.

EJEMPLO

CCO-779 como un único agente activo sistémico contra el carcinoma celular renal de célula no clara

10

En esta estudio fase III, se eligieron al azar 626 pacientes con carcinoma celular renal metastático avanzado de 26 países para α -IFN o CCI-779 (temsirolimus) como una terapia de primera línea. Este grupo es un grupo de pacientes de un pronóstico muy bajo con muchos factores de riesgo para una muerte temprana. Los pacientes recibieron 3 millones de unidades (MU) de α IFN sola subcutáneamente 3 veces/semana, aumentando a 18 MU o 25-mg CCI-779 de la infusión intravenosa semanalmente.

La elegibilidad para este estudio requirió RCC avanzado histológicamente confirmado (etapa IV o enfermedad recurrente) con ninguna
20 terapia sistémica anterior para la enfermedad. Los sujetos con metástasis de sistema nervioso central, antes de la terapia anticancerosa para RCC y antes de la terapia/agentes de investigación dentro de cuatro semanas de elección al azar se excluyeron del estudio.

El objetivo principal de este estudio fue la eficacia con un punto
25 final primario de la supervivencia total. Los objetivos secundarios de este estudio fueron la seguridad, los resultados de salud y los puntos de eficacia adicional. Los puntos finales de eficacia secundaria de este estudio fueron una evaluación de la supervivencia libre de progreso, el índice de respuesta

000045

(respuestas completas y parciales), el índice de beneficio clínico, la duración de la respuesta total, el tiempo para la falla de tratamiento y las medidas de resultado de salud. Además, las respuestas del sujeto en los 3 aspectos del tratamiento se evaluaron con base en la expresión tumoral de proteínas incluidas en la trayectoria de AKT-mTOR. Otros análisis planeados y post-hoc se realizaron para valorar la influencia de la histología tumoral (célula clara contra célula no clara) edad (65 años de edad contra >= 65 años de edad) y grupos de riesgo de pronóstico (intermedio contra pobres).

Lo siguiente resume los resultados (Cuadro 1) que se obtuvieron:

10

CUADRO 1

Supervivencia total y supervivencia libre de progreso en el estudio fase

III

15

Histología tumoral	Célula clara		Otro	
	αIFN	TEMSR	αIFN	TEMSR
Pacientes, n (%)	170 (82)	169 (82)	36 (18)	37 (18)
OS media, mo (95%CI)	8.2 (6.6,10.4)	10.7 (8.5, 13.0)	4.3 (3.2,7.3)	11.6 (8.9,14.5)
OS HR, TEMSR:IFN (95%CI)		0.82 (0.64,1.06)		0.49 (0.29,0.85)
PFS media, mo (95% CI)	3.7 (2.5,4.6)	5.5 (3.8, 7.1)	1.8 (1.6,2.1)	7.0 (3.9,8.9)
PFS HR, TEMSR:IFN (95% CI)		0.76 (0.60,0.97)		0.38 (0.23,0.62)

20

La proporción de pacientes con diferentes histologías se equilibró en todos los aspectos del estudio (81% de célula clara; 13% de intermedio; 6% de célula no clara). De aquellos con datos de subtipo adicional, 75% fueron RCC papilar. Para pacientes con tumores de célula clara, la supervivencia total media (OS) y la supervivencia libre de progreso (PFS) fue más larga para CCI-779 (TEMSR) vs. αIFN con relaciones de riesgo (HR) de 0.82 y 0.76, respectivamente. Para los pacientes con otras histologías tumorales, las OS y PFS medias también fueron mayores para TEMSR vs. αIFN con HR de 0.49 y 0.38, respectivamente. Entre los pacientes de <65

25

años de edad, las OS y PFS medias fueron mayores para TEMSR que para α IFN con HR de 0.62 y 0.61, respectivamente. No hubo diferencia en las OS o PFS para pacientes ≥ 65 de edad tratados con TEMSR o α IFN, pero TEMSR tuvo un perfil de efectos secundarios mejor que α IFN.

- 5 TEMSR prolongó PFS por 31% en pacientes con carcinoma celular renal avanzando de tipo de célula clara no tratada anteriormente (advRCC)-con HR de 0.76 indicando que el riesgo de muerte o el progreso de la enfermedad se redujo por 24%. TEMSR también mejoró la OS por 22% en
- 10 riesgo de 0.82 indica una reducción de 18% en el riesgo de muerte para pacientes que recibieron TEMSR comparados con α IFN.

- TEMSR sólo prolongó PFS por 163% en pacientes con advRCC de célula clara no tratada previamente con un HR 0.38 que indica que el riesgo de muerte o progreso de la enfermedad se redujo por 62%. TEMSR
- 15 solo también mejoró OS por 104% pacientes con advRCC vs. α IFN de célula clara no tratada previamente. Una relación de riesgo de 0.49 indica una reducción de 51% en el riesgo de muerte para pacientes que recibieron TEMSR comparados con α IFN.

- En la población de pacientes <65 años de edad, TEMSR
- 20 prolongó PFS por 61% en pacientes con advRCC no tratado previamente. Una relación de riesgo de 0.62 indica que el riesgo de muerte o progreso de la enfermedad se redujo por 38%. En la población de pacientes de <65 años de edad, TEMSR mejoró OS por 64% en pacientes con advRCC vs. α IFN no tratado previamente. Una relación de riesgo de 0.61 indica una reducción de
- 25 39% en el riesgo de muerte para pacientes que recibieron TEMSR comparados con α IFN.

Todas las patentes, solicitudes de patente, artículos y otros documentos aquí mencionados están incorporados a manera de referencia. Será evidente para el experto en la técnica que pueden realizarse modificaciones a las modalidades específicas aquí descritas sin alejarse del

5 alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1.- Un método para el tratamiento del carcinoma celular renal
5 papilar en un mamífero que lo necesita que comprende su ministrar a dicho
mamífero una cantidad efectiva de CCI-779.

2.- El método como se reclama en la reivindicación 1, en donde
el carcinoma celular renal papilar es carcinoma celular renal papilar tipo I
hereditario.

10 3.- El método como se reclama en la reivindicación 1, en donde
el carcinoma celular renal papilar es carcinoma celular renal papilar tipo II
hereditario.

4.- El método como se reclama en la reivindicación 1, en donde
el carcinoma celular renal papilar es carcinoma celular renal papilar
15 esporádico.

5.- El método como se reclama en cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 4, en donde el carcinoma celular renal papilar es
carcinoma celular renal papilar previamente no tratado.

20 6.- El método como se reclama en cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 5, en donde el carcinoma celular renal papilar está
asociado con características de poco riesgo.

7.- El método como se reclama en cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 6, en donde el carcinoma celular renal papilar es
avanzado.

8.- El método como se reclama en cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 7, en donde el CCI-779 se administra intravenosamente.

9.- El método como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el CCI-779 se administra semanalmente por uno a 24 meses.

5

10.- El método como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el CCI-779 se administra intravenosamente en una dosis de 1 a 250 mg por semana.

10

11.- El método como se reclama en la reivindicación 10, en donde el CCI-779 se administra intravenosamente en una dosis de 25 mg por semana.

15

12.- El método como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el CCI-779 es el único agente anti-neoplástico en el régimen.

13.- El método como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el CCI-779 es el único agente activo en el régimen.

20

14.- El método como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde además comprende un agente activo adicional, siempre que el agente activo adicional no sea un interferón.

25

15.- Un método para el tratamiento de carcinoma celular renal papilar en un mamífero que lo necesita, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de CCI-779 en ausencia del interferón alfa.

16.- El CCI-779 para el tratamiento de un carcinoma celular papilar tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17.- Uso de CCI-779 en la elaboración de un medicamento para
5 el tratamiento de carcinoma celular renal papilar tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee el método o uso de CCI-779 en el
tratamiento de carcinoma celular renal papilar.

5

10

15

20

9A

P09/1312F

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/436; A61P 35/00	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH	
(30) Prioridad	(31) No. 60/922,759	32) Fecha 10.04.2007	(33) País US
		(72) Inventor(es) DUKART, Gary; GIBBONS, James, Joseph, Jr Y OTROS	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 10.11.2009		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16.10.2008
	Fecha de presentación de la solicitud: 08.04.2008		N° publicación: WO/2008/124125
	No. de solicitud PCT/US2008/004501		
(54) Título: ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE TEMSIROLIMUS EN CANCER CELULAR RENAL PAPILAR			

Reivindicación(es):

1.- Un método para el tratamiento del carcinoma celular renal papilar en un mamífero que lo necesita que comprende su ministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de CCI-779.

000053


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/436; A61P 35/00

(71) Solicitante(s) WYETH

(72) Inventor(es) DUKART, Gary; GIBBONS, James, Joseph, Jr; BERKENBLIT, Anna; FEINGOLD, Jay, Marshall

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha(33) **País**

60/922,759

10.04.2007

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 10.11.2009

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 16.10.2008

Fecha de presentación de la solicitud: 08.04.2008

N° publicación: WO/2008/124125

b. de solicitud PCT/US2008/004501

(54) Título: ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE TEMSIROLIMUS EN CANCER CELULAR RENAL PAPILAR

000054


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION
PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/436; A61P 35/00

(71) Solicitante(s) WYETH

(72) Inventor(es) DUKART, Gary; GIBBONS, James, Joseph, Jr; BERKENBLIT, Anna; FEINGOLD, Jay, Marshall

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

 (31) **No. Prioridad** 32)

Fecha

 (33) **País**

60/922,759

10.04.2007

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10.11.2009

(87) Publicación internacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha: 16.10.2008

Fecha de presentación de la solicitud: 08.04.2008

No. Publicación : WO/2008/124125

No. de solicitud PCT/US2008/004501

(54) Título: ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE TEMSIROLIMUS EN CANCER CELULAR RENAL PAPILAR

(57) Resumen: La presente invención provee el método o uso de CCI-779 en el tratamiento de carcinoma celular renal papilar.

RIT : 800176089-2

2009/009

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 48,672
FECHA : JULIO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112487- -00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:17:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57

**** C O N S I G N A T I O N ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			48090	03/07/2009	85,400,500.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

2009/014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 72,821
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112487- -00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:17:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45078143	28/09/2009	97,587,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	49,000.00
		TOTAL :	\$ 49,000.00

SON: CUARENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

2009/014

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 72,709
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112487-00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:17:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45078143	28/09/2009	97,587,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

BAKER & MCKENZIE

Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6
Bogotá, Colombia

NIT: 900.034.906-9
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

Señores
Centro de Documentación e Info
SUPERINTENDENCIA DE INDUST
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-047370- -00000-0000

Fecra: 2009-05-11 15:44:29 Dep. 2014 REGISTRO
Tra 380 PODERES Eve:
Act 411 PRESENTACION Folios: 5

Referencia: Archivo de poder general para Wyeth

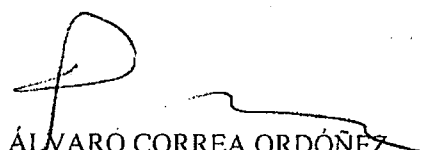
Apoderados: Alvaro Correa-Ordóñez y/o Olga Georgette Otero y/o Ricardo Metke y/o
Juan Pablo Concha

SOLICITUD DE ARCHIVO DE PODER GENERAL DE ACUERDO CON LA CIRCULAR EXTERNA
NO. 007 DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2008

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad en referencia, manifiesto lo siguiente:

1. En atención a lo dispuesto en la Circular Externa No. 007 del 10 de septiembre de 2008, la cual implementó el procedimiento para archivo de poderes generales para los asuntos en materia de Propiedad Industrial ante la Superintendencia de Industria y Comercio, solicito el archivo del poder otorgado por la sociedad Wyeth domiciliada en Estados Unidos de América, a mi favor.
2. En consecuencia, solicito se me informe el número de radicación en el archivo de poderes generales para consulta y referencia en futuros trámites para esta sociedad.

Atentamente,


ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexo: Copia autentica del Poder de Abogado

BOGOTÁ/BOGOTAS-#164777-VI-MEMORIAL_PRESENTACION_PODER.DOC

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 446/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 4 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por WYETH para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

(Fdo.) Michelle L. McGowan

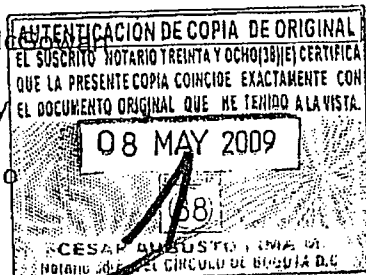
[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario



Traducción Oficial No. 446/08 - Página 2

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 28 de julio de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A334737
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

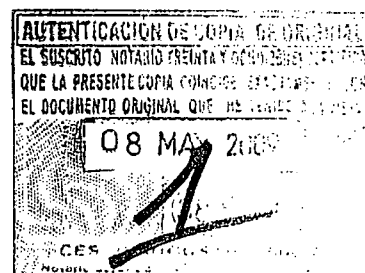
=====

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

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 04 DE 01/08
DE BOGOTA

Maria Teresa Lara R.

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



APOSTILLE

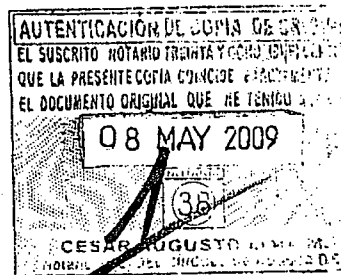
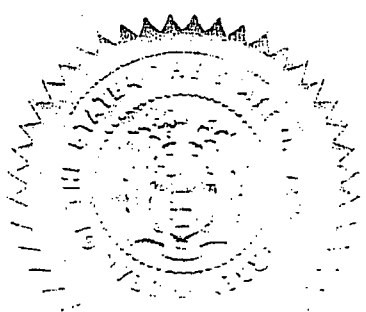
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JULY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A334737
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE





5



Colombia

Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia
NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

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

all members of the law firm Baker & McKenzie Colombia S.A., with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient Power of Attorney to obtain the protection of my (our) industrial property for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before administrative, and judicial authorities or persons, in all matters concerning the following: a) obtainment of patents, including filing of assignments, change of name or address, and at my (our) specific direction, voluntary cancellation, defending and filing of oppositions, cancellations, annulment and criminal actions, and in general the civil, criminal, and administrative processes relating to those rights.

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

Done and subscribed in

On the 25th day of July, 2008

Gale F. Matthews
Assistant Secretary

Signature of the person issuing the Power

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA

todos miembros de la firma de abogados Baker & McKenzie Colombia S.A., con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder amplio y suficiente para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial a, cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante autoridades o personas del orden administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección y bajo mi (nuestra) expresa(s) instrucción(es), cancelación voluntaria, defensa y presentación de oposiciones, cancelaciones, nulidades, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 25 días del mes de julio de 2008

Gale F. Matthews
Subsecretario

Firma de la persona que firma el Poder



RATER & MCKENZIE

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25th day of July
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Gale F. Matthews

set his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

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

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

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

Minutes of the Board of Directors Meeting held on May 24, 2008.

Michelle L. McGowan
Notary Public

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de julio
de 2008, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que Gale F. Matthews

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

- 4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

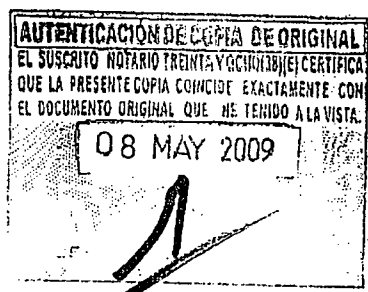
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

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

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

Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 24 de mayo de 2008.

El Notario Público



68
69



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

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

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 []

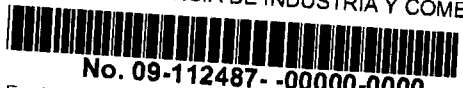
ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ 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_ 
No. 09-112487- -00000-0000
Fecha: 2009-10-09 16:17:05 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57

arrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

DIVISIÒN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÒN EXPEDIENTE No. 09-112487

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCIÒN** FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No. **612** DE FECHA **29** DE **ENERO** DE **2010** EL TÈRMINO HÀBIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL **03** DE **MAYO** DE **2010**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESETARON OPOSICIONES POR PATE DE TERCEROS.

SI X -

NO -



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

CORREA ORDOÑEZ ALVARO

Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	9 112487
	Solicitud internacional	PCT/US2008/004501
	Fecha inicio fase nacional	10/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	9257
	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,

13 NOV. 2009

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpall