

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-123058- -00012-0000

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMER
E. S. D.

Fecha: 2014-01-13 16:26:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 23 **34**

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. **10.123.058**
Asunto : Solicitud de patente para: **"COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UN DERIVADO DE COLESTANOL O UN CLATRATO DE CICLODEXTRINA DEL MISMO EN COMBINACIÓN CON UN AGENTE ANTICANCERÍGENO"**
Solicitante : OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. y NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY
Fecha de solicitud : 05 de Octubre de 2010

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. y NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **73009** del 29 de Noviembre de 2013, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **"COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UN DERIVADO DE COLESTANOL O UN CLATRATO DE CICLODEXTRINA DEL MISMO EN COMBINACIÓN CON UN AGENTE ANTICANCERÍGENO"** a favor de **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. y NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY**.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **73009** del 29 de Noviembre de 2013, con fecha de publicación listado el 3 de Diciembre de 2013, fecha de vencimiento el 3 de Enero de 2014, y fecha del término legal el 13 de Enero de 2014.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

- 3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:
- 3.1.1 Denegar la patente de invención a la creación titulada: **“COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UN DERIVADO DE COLESTANOL O UN CLATRATO DE CICLODEXTRINA DEL MISMO EN COMBINACIÓN CON UN AGENTE ANTICANCERÍGENO”**.
- 3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:
- 3.2.1 Las características esenciales de la invención de la reivindicación 1 habían sido derivadas de manera evidente previamente en los documentos D3 (párrafo [0002], Figura 1; Ejemplo 1, párrafo [0045]) y D4 (columna 13, líneas 37 a 43; columna 1, líneas 5 a 10; columna 1, líneas 30 a 35; Ejemplo 33, columna 32, líneas 37 a 43), los cuales dan a conocer una composición quimioterapéutica contra el cáncer.
- 3.2.2 “El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la solicitud porque divulga composiciones que contienen derivados de colestanol representados por la formula idéntica a la formula I de la presente solicitud, donde G puede ser GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, or Gal- (Párr. [0002] Fig. 1), dichas composiciones son obtenidas en formulaciones liposomales o en compuestos de inclusión de ciclodextrina (Ejemplo 1 Párr.[0045]).”
- 3.2.3 “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición del documento D3 consiste en que la solicitud se refiere a composiciones que contienen el derivado de colestanol en combinación con otros agentes contra el cáncer.”
- 3.2.4 “El efecto que logra el incluir la combinación de derivados de colestanol con otros agentes anti-cáncer en formulaciones liposomales o compuestos de inclusión de ciclodextrina es que mejora su efectividad.”

- 3.2.5 “Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el la composición conocido en el documento D1 potencializar su efecto en la terapia contra cáncer”. ”
- 3.2.6 “Sin embargo, la utilización de combinación de agentes anti-cancerígenos es bien conocida en el estado de la técnica, por otra parte específicamente el documento D4 divulga formulaciones liposomales que pueden contener colestanol (Col. 13 Líneas 37 a 43) y 5-fluoroacilo, ciclofosfamida (Col. 1 Líneas 30 a 35) o cisplatino (Ej. 33 Col 32 Líneas 37 a 43).”
- 3.2.7 “En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría otros agentes contra cáncer como los divulgados en el documento D4 en las formulaciones que contienen derivados de colestanol del documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.”
- 3.2.8 “Las reivindicaciones 2 a 6 no contienen características esenciales que hagan novedosa la solicitud por cual se considera tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.”
- 3.2.9 “La solicitante afirma que los documentos D3 y D4 no afectan el nivel inventivo de la solicitud, ya que el documento D3 no divulga la combinación de derivados de colestanol con otros agentes anticancerígenos, y el documento D4 divulga una composición de liposoma en la cual el colestanol es se encuentra dentro de la estructura liposomal pero no como agente activo, y que pos ultimo dichos documentos no sugieren el efecto inesperado de la sinergia en la administración de colestanol con otros agentes anticancerígenos.”
- 3.2.10 “Se aclara a la solicitante que según El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina: *“Se podría diferenciar la combinación de elementos de la simple agregación. La primera es la sinergia de los elementos de forma tal que se genera uno nuevo con propiedades distintas, de tal manera que el nuevo elemento sólo es resultado de dicha combinación sin que puedan determinarse los elementos por separado; la segunda se da cuando los elementos se mantienen intactos en cuanto a su efecto fundamental y, por lo tanto, son claramente distinguibles unos de otros, es decir, no hay una sinergia o combinación intrínseca de los elemento”* y *“Se reconoce que hay invento cuando*

se utilizan medios ya conocidos, pero combinados por primera vez en forma tal, que de su combinación deriva un resultado distinto del dado por cada uno de los medios, o por otras combinaciones conocidas”, tal como se señala en el análisis de nivel inventivo, la combinación de agentes anti-cancerígenos es bien conocida en el estado de la técnica y por otra parte específicamente el documento D4 divulga formulaciones liposomales que pueden contener colestanol (Col. 13 Líneas 37 a 43) y 5-fluoroacilo, ciclofosfamida (Col. 1 Líneas 30 a 35) o cisplatino (Ej. 33 Col 32 Líneas 37 a 43) independientemente de que el colestanol se encuentre o no como componente activo.”

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **73009** del 29 de Noviembre de 2013.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para **“COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UN DERIVADO DE COLESTANOL O UN CLATRATO DE CICLODEXTRINA DEL MISMO EN COMBINACIÓN CON UN AGENTE ANTICANCERÍGENO”** a favor de **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.** y **NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY.**

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, toda vez que la presente solicitud sí cumple con los requerimientos de novedad y nivel inventivo exigidos en la Decisión 486, como se demostrará a continuación:

5.1 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.

[señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente, con base en la siguiente información:

En vista de la objeción de falta de nivel inventivo reiterada por el señor Examinador, amablemente manifestamos que el Examinador hizo referencia a la interpretación prejudicial, la cual fue mencionada por el Solicitante en la respuesta al oficio No. 8303, presentada el 12 de septiembre de 2013.

A este respecto, el señor Examinador concluye que los argumentos presentados por el Solicitante en referencia al efecto sinérgico que presenta la composición quimioterapéutica contra el cáncer reivindicada no son válidos y por lo tanto no demuestran el nivel inventivo de la presente invención.

En este sentido, respetuosamente ponemos de presente que en la resolución No. 73009, el Examinador reitera los mismos argumentos del análisis de nivel inventivo de la acción oficial No. 8303, y adicionalmente menciona la interpretación prejudicial citada por el solicitante, y concluye que *"la combinación de agentes anti-cancerígenos es bien conocida en el estado de la técnica y por otra parte específicamente el documento D4 divulga formulaciones liposomales que pueden contener colestanol y 5-fluoroacilo, ciclofosfamida o cisplatino independientemente de que el colestanol se encuentre o no como componente activo"*. Sin embargo, el documento D4 no divulga formulaciones liposomales que pueden contener un derivado de colestanol y 5-fluoroacilo, ciclofosfamida o cisplatino. El derivado de colestanol de la presente invención es distinto del colestanol *per se* de D4 que no tiene actividad antitumoral. Además, el Examinador no señala apartes específicos de los documentos citados que enseñen o sugieran que las composiciones específicas acá reivindicadas podrían presentar un efecto sinérgico y por lo tanto, consideramos que la afirmación realizada por el Examinador en relación con la obviedad del efecto sinérgico corresponde a una apreciación personal. En efecto, no se puede afirmar con absoluta certeza y sin experimentación alguna que el conjunto de compuestos específicos objeto de protección en la presente solicitud, presentarían un efecto sinérgico con respecto a la acción quimioterapéutica contra el cáncer en vista de las enseñanzas de D3 y D4 y por lo tanto, consideramos que dicho efecto no se derivaría de manera obvia u evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica.

De esta forma, el Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio establece lo siguiente:

"2.13.5 Examen de nivel inventivo

El examinador no debe basarse en apreciaciones personales, toda objeción referente a falta de nivel inventivo debe probarse con documentos del estado de la técnica. Es decir que el examinador debe determinar la materia que sí es patentable y excluir o negar aquella que no lo es, de acuerdo con el estado de la técnica y de conformidad con la legislación y la jurisprudencia y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica."

Con respecto a lo anterior, el Examinador no menciona o señala **hechos concretos** que sugieran o indiquen que la presente invención no presenta un efecto sinérgico y que además es derivada de manera obvia a partir de las enseñanzas de los documentos D3 y D4, por lo que no es inventiva.

Así entonces, el Examinador no demuestra que la presente invención no presenta efectos sinérgicos. En este sentido, contrario a lo expuesto por el señor Examinador, atentamente señalamos que la composición quimioterapéutica contra el cáncer de la presente invención presenta un efecto sinérgico, el cual se encuentra demostrado en los resultados de los Ejemplos de la presente descripción así como también en los resultados de los datos experimentales adicionales presentados ante ese Despacho el 6 de marzo de 2013, junto con la respuesta a la primera acción oficial No. 19639. Dichos datos muestran que las combinaciones reivindicadas en el pliego reivindicatorio exhiben efectos sinérgicos inesperados cuando se comparan con sus componentes individuales. En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia no habría podido derivar a partir de los documentos D3 y D4 por si solos o combinados, los efectos sinérgicos presentados por la presente invención.

Por otro lado, a continuación presentamos nuevamente los argumentos divulgados en la respuesta al oficio No. 8303, el 12 de septiembre de 2013:

Inicialmente, mi representada desea poner de presente a su Despacho que para que un efecto sinérgico sea considerado como una actividad conocida, lo importante es verificar si un inventor practicó y confirmó realmente el efecto de una invención de manera

suficiente para reconocerla como su invención. Esto tiene mucha influencia para decidir el alcance de protección de una invención o el estado de la técnica anterior para invenciones posteriores. Si un inventor anterior realmente conduce un experimento sobre su invención y la describe como un ejemplo, su invención pertenecería al alcance del derecho del inventor y posteriores inventores no podrían tener ningún derecho sobre esta.

Sin embargo, si un inventor anterior describió su especificación muy ampliamente sin experimentos o confirmación real sobre los efectos, el alcance del derecho del inventor anterior debe estar restringido, y también se le debe otorgar una compensación a un inventor posterior que descubra nuevos hechos (efectos sinérgicos) a la invención anterior para contribuir con el desarrollo de la tecnología. Sin tal consideración, si todos los derechos se deben dar al inventor anterior solo porque él describió muy ampliamente esta especificación esto desalentaría a posteriores inventores ya que impediría el desarrollo de la ciencia por cuanto a nadie le interesaría continuar investigando sobre dicha materia en la medida que no sería posible obtener el privilegio de patente para una nueva creación al respecto; y adicionalmente esto propiciaría que los inventores describieran sus especificaciones de manera muy amplia.

Por lo tanto, si la especificación de una invención anterior describe de manera muy amplia la invención anterior sin ejemplos de trabajo específicos, y una invención posterior experimenta con la invención anterior, y confirma un hecho inesperado de esta, la invención posterior puede conseguir el reconocimiento de nivel inventivo.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior, procederemos a continuación a exponer los argumentos por los cuales la presente invención presenta actividad inventiva y por tanto es patentable. Veamos:

El INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD señala lo siguiente con respecto a la evaluación del nivel inventivo:

“El examinador no debe basarse en apreciaciones personales, toda objeción referente a falta de nivel inventivo debe probarse con documentos del estado de la técnica”.

Así, podemos afirmar, que el requisito denominado “nivel inventivo”, surge al considerar que una invención implica una actividad inventiva, si aquella no resulta del estado de la técnica de una manera evidente para un experto en la materia.

Adicionalmente, es claro que para la evaluación de nivel inventivo los documentos citados deben revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtener la presente invención.

Adicionalmente, es claro que si el nivel inventivo se basa en un efecto técnico, una invención debe ser reconocida por ser patentable debido al efecto inesperado toda vez que la invención muestra un efecto superior inesperado.

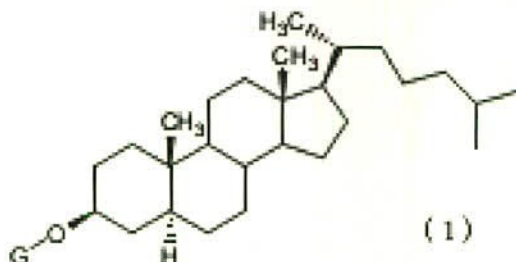
Lo que queda, por lo tanto, es determinar si la presente invención presenta el efecto técnico descrito, el cual en esta caso particular, se refiere al efecto sinérgico de la combinación reivindicada del derivado del colestanol de fórmula (1) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un agente contra el cáncer lo que conlleva a una más alta eficacia del tratamiento contra el cáncer con el empleo de la presente invención.

A este respecto, es importante resaltar la diferencia que existe entre la presente invención y el documento D3, la cual ha sido reconocida por el señor Examinador. Esta diferencia radica en el hecho de que la presente invención contiene un agente contra el cáncer que puede ser seleccionado de cierto grupo establecido, mientras que el documento D3 no menciona ni sugiere el uso de alguno de dichos agentes específicos contra el cáncer.

Por otro lado, atentamente señalamos al señor Examinador que el documento D4, en efecto hace mención a una composición liposómica que contiene una combinación de un agente antineoplásico (agente contra el cáncer) y un lípido que puede ser seleccionado de un grupo que puede ser colestanol, en la que agente antineoplásico se puede seleccionar de un gran número de agentes dentro de los cuales se encuentran el 5-fluorouracilo, ciclofosfamida y cisplatina. Sin embargo, hacemos referencia a los documentos presentados a su Despacho junto con la respuesta a la primera acción oficial el 6 de marzo de 2013, en la que se divulgan una serie de datos experimentales que demostraban resultados inesperados. Dichos resultados inesperados muestran un efecto sinérgico de la combinación reivindicada del derivado de colestanol de fórmula (1) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un agente contra el cáncer. Estos resultados demuestran el efecto sinérgico para dicha combinación específica, mientras que el documento D4 sugiere una combinación más general y de la cual no se puede concluir que se presente dicho efecto sinérgico.

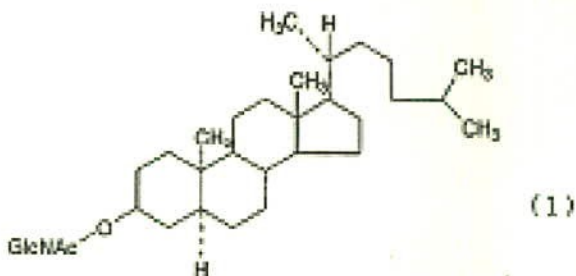
En este sentido, amablemente señalamos lo siguiente:

La reivindicación 1 de la presente invención se encuentra dirigida a una composición quimioterapéutica, caracterizada porque la composición comprende, en combinación, un derivado de colestanol representado por la fórmula (1):



(en donde G representa GlcNAc-Gal- o GlcNAc) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo, y un agente contra el cáncer, en donde el agente contra el cáncer es una o más especies seleccionadas del grupo consistente de un agente contra el cáncer taxano, un agente contra el cáncer de complejo de platino, un compuesto de pemetrexed, y fluorouracilo.

Así, D3 se encuentra relacionado a un agente anticancerígeno que contiene, como un ingrediente activo, un derivado de colestanol representado por la fórmula (1):



o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo, una formulación liposomal que contiene el derivado de colestanol (reivindicaciones 1 a 3, etc), D3 también divulga un derivado de colestanol el cual incluye GlcNAc-Gal- como una fracción de azúcar y tiene una actividad anti tumor (párrafo [0002]). Sin embargo, D3 no menciona o incluye composiciones que contienen un derivado de colestanol en combinación con otros agentes anticancerígenos.

Por otro lado, el documento D4 divulga una composición de liposoma que comprenden (a) un liposoma el cual comprende un agente anti tumor de antraciclina tal

como doxorubicina o daunorrubicina y un lípido y (b) una combinación buffer de citrato (reivindicaciones, resumen de la invención, Ejemplos, etc). El lípido puede comprender colesterol (reivindicaciones, resumen de la invención, Ejemplos, etc). El documento D4 también describe colestanol (no un derivado de colestanol) como un componente adicional que puede estar contenido en el liposoma (columna 13) pero esto no está demostrado en los Ejemplos.

Teniendo en cuenta las divulgaciones de D4 que incluye los Ejemplos, el lípido de D4 tal como el colesterol o colestanol es usado como un constituyente de una membrana del liposoma, no como un ingrediente activo. Por lo tanto, contrario a la afirmación del señor Examinador, una persona del oficio normalmente versada en la materia no consideraría la combinación de D4 y D3 en el cual el colestanol es considerado como un agente anticancerígeno.

Aun suponiendo que el documento D4 divulgara el colestanol como un ingrediente activo, el efecto del colestanol no se demuestra en los Ejemplos y por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia no podría haber llegado a la presente invención mediante la combinación de D4 con D3.

Además, aunque el uso de la combinación de agentes anticancerígenos es bien conocido en la técnica, cuando una combinación proporciona un efecto extraordinario, tal efecto es considerado como un efecto inesperado y por lo tanto, la combinación involucra un nivel inventivo. Las combinaciones de la presente invención proporcionan efectos inesperados (es decir, efectos anticancerígenos sinérgicos) como se muestra en los Ejemplos y los datos experimentales adicionales, los cuales fueron presentados ante su Despacho junto con la respuesta a la Acción Oficial No. 19639, el 6 de marzo de 2013. Por lo tanto, la presente invención involucra un nivel inventivo.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia, la presente invención, la composición tal como ha sido reivindicada, presenta un nivel inventivo en vista de los documentos D3 y D4, ya sea cada uno individualmente o en combinación.

Conclusión

El documento D3, el documento D4, o su combinación no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

En consecuencia, el mérito investigativo de la presente invención ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado patentes para invenciones equivalentes. Tal es el caso de Europa, patente No. EP2251014 (B1); Estados Unidos de América, patente No. US8088744 (B2); China, patentes No. CN101969961 (B) y No. CN101678037 (B) y Australia, patente No. AU2009220699 (B2).

A este respecto, deseamos poner de presente que si bien cada país es autónomo de conceder o negar una solicitud luego de la realización del estudio de fondo, es claro que el hecho de que la novedad y el nivel inventivo de una invención hayan sido reconocidos por varias oficinas a nivel mundial, es un indicio de la patentabilidad de la misma toda vez que (i) el estudio de novedad y nivel inventivo en todas las Oficinas de Patentes del mundo es realizado por personas con conocimientos técnicos en el área de interés que son consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad de una invención y que (ii) los resultados de los exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a solicitudes extranjeras pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención, tal como se señala en el artículo 46 de la Decisión 486:

"Artículo 46.- La oficina nacional competente podrá requerir el informe de expertos o de organismos científicos o tecnológicos que se consideren idóneos, para que emitan opinión sobre la patentabilidad de la invención. Asimismo, cuando lo estime conveniente, podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial.

De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

a) copia de la solicitud extranjera;

b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera;

(...)

*La oficina nacional competente podrá **reconocer los resultados de los exámenes referidos en el literal b) como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención*** (Negrilla fuera del texto).

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

Petición principal:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **73009** del 29 de Noviembre de 2013, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de invención para **“COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UN DERIVADO DE COLESTANOL O UN CLATRATO DE CICLODEXTRINA DEL MISMO EN COMBINACIÓN CON UN AGENTE ANTICANCERÍGENO”** a favor de **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.** y **NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY.**

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

2-9 Kanda-Tsukasa-machi,

Chiyoda-ku,

Tokyo 101-8535,

Japón

y

NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY

4-2 Aramaki-machi,
Maebashi-shi,
Gunma 371-8510,
Japón

VIII. ANEXOS

- Datos Experimentales Adicionales
- Copia de patente equivalente concedida en Europa

IX. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

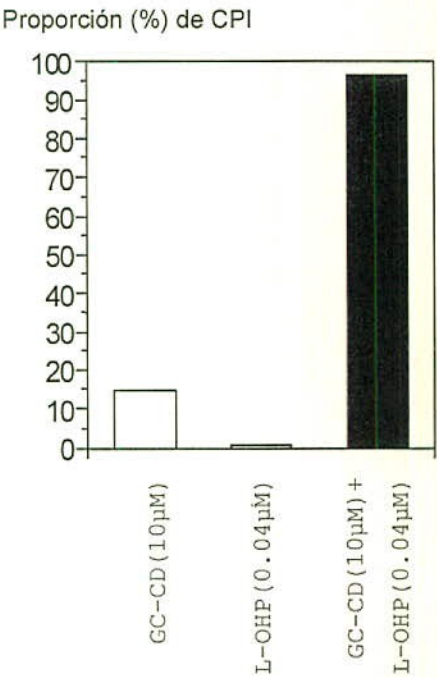
T.P.A. No. 23.555

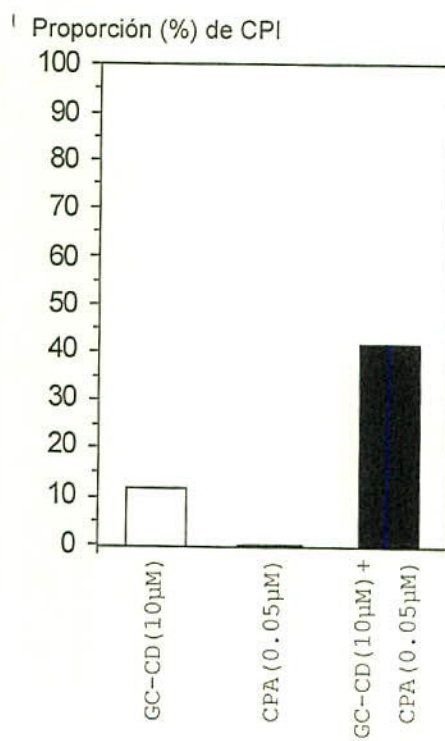
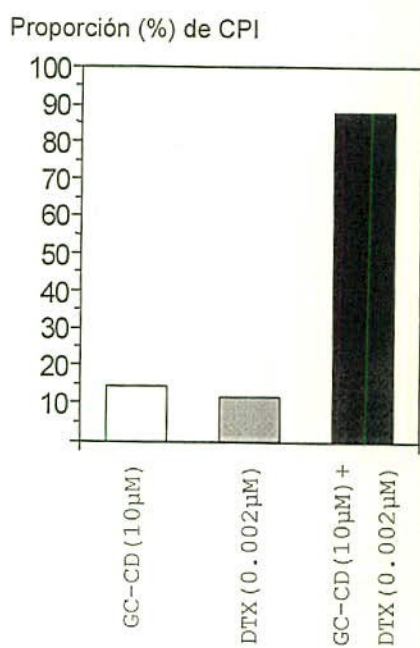
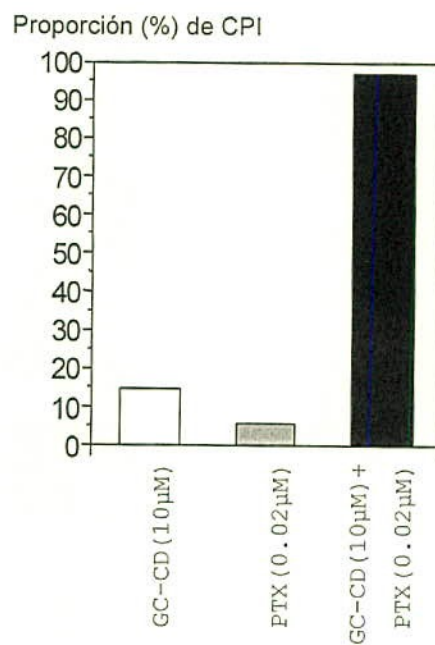
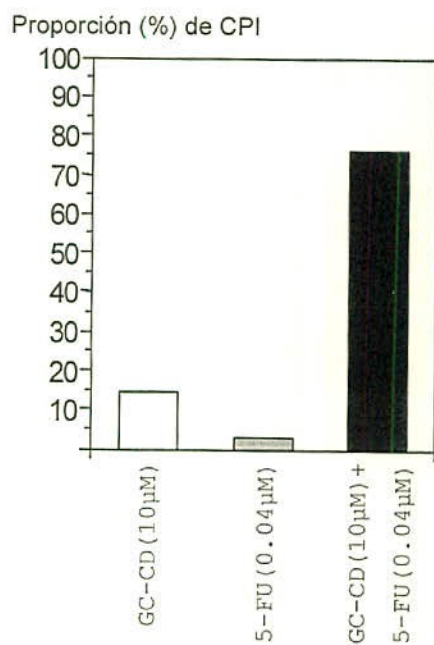
Mem
COLO-17862-0841-001-5
SGD\SGD\ID-258231\WPC17862
No. M-2014-258231\SGD

Anexo 1

Datos Experimentales Adicionales

El procedimiento del Ejemplo 1 fue repetido, excepto que ahora el Cisplatino fue cambiado por Oxaliplatino (abreviado como "L-OHP"), Fluorouracilo (5-FU), Paclitaxel (TXL; abreviado como "PTX"), Docetaxel (TXT; abreviado como "DTX"), o Ciclofosfamida (abreviado como "CPA"). La proporción (%) CPI fue determinada de una manera similar. Las Figuras proporcionadas a continuación muestran los resultados.







(11) EP 2 251 014 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
20.11.2013 Bulletin 2013/47

(21) Application number: 09718009.5

(22) Date of filing: 04.03.2009

(51) Int Cl.:
A61K 31/704^(2006.01) A61K 31/282^(2006.01)
A61K 31/337^(2006.01) A61K 31/7072^(2006.01)
A61K 33/24^(2006.01) A61K 45/06^(2006.01)
A61P 35/00^(2006.01) A61P 43/00^(2006.01)
C07J 9/00^(2006.01)

(86) International application number:
PCT/JP2009/000985

(87) International publication number:
WO 2009/110235 (11.09.2009 Gazette 2009/37)

(54) COMBINATIONS OF AN ANTI-CANCER AGENT AND A CHOLESTANOL DERIVATIVE
KOMBINATIONEN AUS EINEM ANTIKREBSMITTEL UND EINEM CHOLESTANOLDERIVAT
COMBINAISONS CONTENANT UN AGENT ANTI-CANCER ET UN DERIVÉ DU CHOLESTANOL

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL
PT RO SE SI SK TR

(30) Priority: 05.03.2008 JP 2008055284

(43) Date of publication of application:
17.11.2010 Bulletin 2010/46

(73) Proprietors:
• Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Tokyo 101-8535 (JP)
• National University Corporation
Gunma University
Maebashi-shi
Gunma 371-8510 (JP)

(72) Inventors:
• YAZAWA, Shin
Osaka-shi
Osaka 541-0045 (JP)
• NISHIMURA, Toyo
Osaka-shi
Osaka 541-0045 (JP)
• ASAO, Takayuki
Maebashi-shi
Gunma 371-0031 (JP)

(74) Representative: Hartz, Nikolai
Wächtershäuser & Hartz
Patentanwaltspartnerschaft
Ottostrasse 4
80333 München (DE)

(56) References cited:
WO-A1-2005/007172 WO-A1-2007/026869
WO-A2-2005/118071 JP-A- 11 060 592
JP-A- 2000 191 685

- AHMAD FARIED ET AL: "Chemically synthesized sugar-cholestanols possess a preferential anticancer activity involving promising therapeutic potential against human esophageal cancer", CANCER SCIENCE, vol. 98, no. 9, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 1358-1367, XP55024322, ISSN: 1347-9032, DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00563.x

Remarks:

The file contains technical information submitted after the application was filed and not included in this specification

EP 2 251 014 B1

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

Description

[0001] The present invention relates to a chemotherapeutic agent for cancer (hereinafter referred to as a "cancer chemotherapeutic agent") and, more particularly, to a cancer chemotherapeutic agent employing a cholestanol derivative and an anti-cancer agent in combination.

Background Art

[0002] Anticancer activity of chemically synthesized sugar-cholestanols is known from Faried A. et al. Cancer Science, 2007, 98(9), 1358-1367.

A variety of anti-cancer agents used in chemotherapy for cancer, which is one mode of cancer therapy, have hitherto been developed and classified based on structure, action mechanism, etc. However, the efficacy of such an anti-cancer agent employed as a single agent is unsatisfactory. Instead, multi-drug therapy employing a plurality of anti-cancer agents has been predominantly carried out in recent years from the viewpoint of suppressing adverse side effects, and the efficacy of multi-drug therapy has been recognized.

Under such circumstances, both of the development of new anti-cancer combination chemotherapy, which has fewer adverse side effect and higher efficacy than conventional chemotherapies, and the development of new chemotherapeutic agents for use in the chemotherapy are desired.

[0003] Meanwhile, a cholestanol derivative, in which a sugar chain such as GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, or GlcNAc- is bonding to cholestanol (the compound that the double bond in the B ring of the cholesterol is saturated), were previously found to have excellent anti-tumor activity (Patent Documents 1 to 4).

However, no cases have been reported in which the aforementioned cholestanol derivatives and another anti-cancer agent are employed in combination.

[Patent Document 1] JP-A-2000-191685

[Patent Document 2] JP-A-1999-60592

[Patent Document 3] WO 2005/007172 (pamphlet)

[Patent Document 4] WO 2007/026869 (pamphlet)

Disclosure of the Invention

Problems to be Solved by the Invention

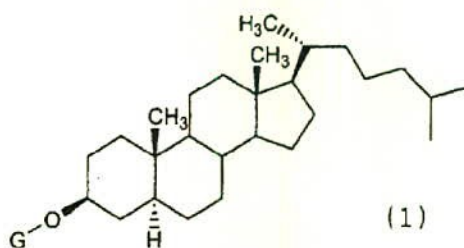
[0004] Thus, the present invention is directed to provision of a cancer chemotherapeutic agent which has fewer side effects and excellent efficacy.

Means for Solving the Problems

[0005] In view of the foregoing, the present inventors have carried out extensive studies, and have found that a remarkably potentiated anti-cancer effect can be attained through employment, in combination, of a cholestanol derivative represented by formula (1) or a cyclodextrin inclusion compound thereof and a known chemotherapeutic agent (anti-cancer agent), and thus the combined use of these pharmaceutical agents in cancer chemotherapy is very useful.

[0006] Accordingly, the present invention is directed to the following (1) to (10).

(1) A cancer chemotherapeutic agent comprising, in combination, a cholestanol derivative represented by formula (1):



(wherein G represents GlcNAc-Gal- or GlcNAc-) or a cyclodextrin inclusion compound thereof, and an anti-cancer

agent.

(2) A cancer chemotherapeutic agent according to (1) above, wherein the anti-cancer agent is one or more species selected from the group consisting of a platinum complex anti-cancer agent.

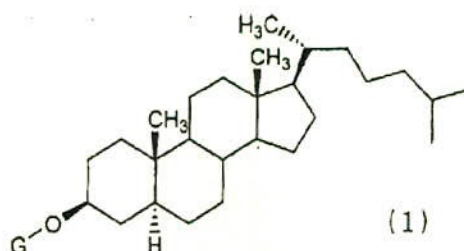
(3) A cancer chemotherapeutic agent according to (2) above, wherein the anti-cancer agent is one or more species selected from the group consisting of Cisplatin, and Oxaliplatin.

(4) A cancer chemotherapeutic agent according to any of (1) to (3) above, which is a compounding agent.

(5) A cancer chemotherapeutic agent according to any of (1) to (3) above, which is in the form of a kit including a drug containing a cholestanol derivative and a drug containing an anti-cancer agent.

(6) A cancer chemotherapeutic agent according to (5) above, wherein the drug containing a cholestanol derivative is a liposomal formulation.

(7) Use, in combination, of a cholestanol derivative represented by formula (1):



(wherein G represents GlcNAc-Gal- or GlcNAc-) or a cyclodextrin inclusion compound thereof and an anti-cancer agent, for producing a cancer chemotherapeutic agent.

Effects of the Invention

[0007] Through employment of the cancer chemotherapeutic agent and the cancer chemotherapy according to the present invention, prevention and treatment of cancer can be realized with safety and higher efficacy.

Brief Description of the Drawings

[0008]

Fig. 1 is a graph showing the cell proliferation inhibitory effects of CDDP, GC-CD, and CDDP + GC-CD on colon 26 cells;

Fig. 2 is a graph showing the cell proliferation inhibitory effects of CDDP, GC-CD, and CDDP + GC-CD on MKN45 cells, NCIH226 cells, or colo201 cells;

Fig. 3 is a graph showing the cell proliferation inhibitory effects of CDDP, GGC-CD, and CDDP + GGC-CD on colon26 cells, MKN45 cells, NCIH226 cells, or colo201 cells;

Fig. 4 is a graph showing the anti-tumor effect of single administration of CDDP, GC-CD, and CDDP + GC-CD against peritoneal dissemination caused by colon26 cells intraperitoneally inoculated in mice;

Fig. 5 is a graph showing the anti-tumor effect of multiple administration of CDDP, GC-CD, and CDDP + GC-CD against peritoneal dissemination caused by colon26 cells intraperitoneally inoculated in mice;

Fig. 6 is a graph showing the anti-tumor effect of single, delayed administration of CDDP, GC-CD, and CDDP + GC-CD against peritoneal dissemination caused by colon26 cells intraperitoneally inoculated in mice, after confirmation of peritoneal dissemination on the mesothelium of mice;

Fig. 7 is a graph showing the survival rate of mice to which colon26 cells were intraperitoneally inoculated, upon single administration of CDDP, GC-CD, or CDDP + GC-CD (single administration of CDDP and double administration of GC-CD, respectively);

Fig. 8 is a graph showing the effect of suppressing or reducing the tumor growth to which colon26 cells were subcutaneously inoculated in mice, upon single administration of CDDP, GGC-CD, or CDDP + GGC-CD; and

Fig. 9 is a graph showing the effect of inhibiting metastasis of colon26 cells to the lung, upon single administration of CDDP, GC-CD, GGC-CD, CDDP + GC-CD, and CDDP + GGC-CD.

Detailed Description of Preferred Embodiments

[0009] The specific cholestanol derivatives represented by formula (1) and employed in the present invention are all known compounds.

- 5 Among the cholestanol derivatives which are represented by formula (1) and in which G is GlcNAc-Gal-, G is preferably GlcNAc β 1,3-Gal β - or GlcNAc β 1,4-Gal β -. Among the cholestanol derivatives (1) in which G is GlcNAc-, G is preferably GlcNAc β -.

Of these, species in which G is GlcNAc-Gal- and GlcNAc- are essential, with those in which G is GlcNAc β 1,4-Gal β - and GlcNAc β - being more preferred.

- 10 The aforementioned cholestanol derivatives may be produced through a method, for example, disclosed in the aforementioned Patent Documents 1 to 4 or a similar method.

[0010] The cholestanol derivative represented by (1) readily forms an inclusion complex with a cyclodextrin or a derivative thereof. Thus, the cholestanol derivative employed in the present invention may be a cyclodextrin inclusion compound thereof. In formation of such inclusion compounds, the size of the guest molecule to be included, Van der

15 Waals interaction between the guest molecule and cyclodextrin, and hydrogen bond between the hydroxyl groups of cyclodextrin and the guest molecule must be taken into consideration. Therefore, insoluble guest compounds do not always form the corresponding inclusion compounds. However, the cholestanol derivative of the present invention can form good inclusion complexes with cyclodextrin.

- 20 **[0011]** Examples of the cyclodextrin forming the cyclodextrin inclusion compound of the present invention include cyclodextrins such as α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, and γ -cyclodextrin; and cyclodextrin derivatives such as methyl- β -cyclodextrin, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, monoacetyl- β -cyclodextrin, and 2-hydroxypropyl- γ -cyclodextrin. Of these, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin is preferred for obtaining improved solubility.

- [0012]** The cyclodextrin inclusion compound may be prepared through, for example, the following procedure: an aqueous solution of a cyclodextrin or a derivative thereof having an appropriate concentration (e.g., 20 to 40%) is prepared, and the cholestanol derivative of the present invention is added to the aqueous solution, followed by stirring
- 25 of the resultant mixture.

[0013] No particular limitation is imposed on the concentration of the solution of the cholestanol derivative (1), so long as the cholestanol derivative can form an inclusion compound with cyclodextrin. Generally, the concentration is about 1 to about 50 mass%, preferably about 10 to about 30 mass%.

- 30 **[0014]** The thus-produced cyclodextrin inclusion compound is highly water-soluble and, therefore, effectively exhibits the effect of the guest in vivo. Another advantage of the cyclodextrin inclusion compound is to ensure consistent in vitro test results.

[0015] Alternatively, the cholestanol derivative (1) may be prepared into a liposomal formulation, whereby the cholestanol derivative can be more effectively delivered to the action expression site. Another advantage of the cyclodextrin inclusion compound is to ensure consistent in vitro test results.

- 35 Preferably, the liposomal formulation includes the cholestanol derivative of the present invention, a membrane component, and an aliphatic or aromatic amine.

The cholestanol derivative content in the liposomal formulation is preferably 0.3 to 2.0 mol, more preferably 0.8 to 1.5 mol, with respect to 1 mol of the membrane component.

- 40 **[0016]** The membrane component may be a phospholipid. Specific examples of preferably employed phospholipids include natural and synthetic phospholipids such as phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylserine, phosphatidylinositol, and phosphatidic acid; mixtures thereof; and modified natural phospholipids such as aqueous lecithin. Examples of more preferred species include phosphatidylcholine (1 α -dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC)).

- [0017]** The aliphatic or aromatic amine is employed mainly for positively charging the surface of lipid membrane. Examples of such amines include aliphatic amines such as stearylamine and oleylamine; and aromatic amines such as fluorenethylamine. Among them, stearylamine is particularly preferably employed.

Preferably, the amine is contained in an amount of 0.04 to 0.15 mol, more preferably 0.1 to 0.15 mol, with respect to 1 mol of membrane component (phospholipid).

- 50 **[0018]** In addition to the aforementioned components, if required, the liposome may further contain a membrane structure stabilizer such as cholesterol fatty acid or diacetyl phosphate.

[0019] The aqueous solution employing for dispersing the membrane component is preferably water, physiological saline, buffer, aqueous sugar solution, or a mixture thereof. Either an organic or an inorganic buffer may be used, so long as the buffer has a buffering action in the vicinity of the hydrogen ion concentration of body fluid. Examples of such buffers include a phosphate buffer.

- 55 **[0020]** No particular limitation is imposed on the method of preparing the liposomal formulation, and generally employed methods may be selected. Examples of the employable method include methods disclosed in JP-A-1982-82310, JP-A-1985-12127, JP-A-1985-58915, JP-A-1989-117824, JP-A-1989-167218, JP-A-1992-29925, and JP-A-1997-87168; a method disclosed in Methods of Biochemical Analysis (1988) 33, p.337; or a method disclosed in "Liposome" (published

by Nankodo).

[0021] No particular limitation is imposed on the anti-cancer agent which is used in combination with the cholestanol derivative represented by formula (1) or a cyclodextrin inclusion compound thereof, and known cancer chemotherapeutic agents may be used. Standard therapeutic agents which have been established with respect to the cancer of therapy target are preferably employed.

Specific examples include alkylating agents such as Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan (L-PAM), Busulfan, and Carboquione; metabolism antagonists such as 6-Mercaptopurine (6-MP), Methotrexate (MTX), 5-Fluorouracil (5-FU), Tegafur, Enocitabine (BHAC), and folic acid metabolism antagonists (pemetrexed compounds (Alimta, MTA)); carcinostatic antibiotics such as Actinomycin D, Daunorubicin, Bleomycin, Peplomycin, Mitomycin C, Aclarubicin, and Neocarzinostatin (NCS); plant alkaloids such as Vincristine, Vindesine, Vinblastine, and taxane anti-cancer agents (Taxotere (Docetaxel) and Taxol (Paclitaxel, TXL)); and platinum compounds such as Cisplatin (CDDP), and Carboplatin, Oxaliplatin (L-OHP). These anti-cancer agents may be used singly or in combination of two or more species.

[0022] As shown in the Examples described hereinbelow, when the cholestanol derivative represented by formula (1) or a cyclodextrin inclusion compound thereof is used in combination with an anti-cancer agent, proliferation of cancer cells of various types are strongly suppressed, as compared with the case of administration of only each agent. Therefore, this combined chemotherapy can drastically enhance therapeutic efficacy and mitigation of adverse side effects, and a pharmaceutical product containing these ingredients is a useful cancer chemotherapeutic agent.

No particular limitation is imposed on the cancer which can be effectively treated by administering the cancer chemotherapeutic agent of the present invention. Examples of the target cancer include malignant tumors such as gastric cancer, large bowel cancer, pancreatic cancer, uterus cancer, ovarian cancer, lung cancer, gallbladder cancer, esophageal cancer, liver cancer, breast cancer, mesothelioma, and prostatic cancer.

[0023] The form of the cancer chemotherapeutic agent of the present invention may be a compounding agent in which the aforementioned ingredients are mixed at an appropriate ratio, each at an effective amount, to form a single dosage form (single-formulation type), or may be a kit that consists of the respective dosage form of the aforementioned ingredients, each of which is formed independently including each effective amount, and that enables the dosage forms to be administered simultaneously or separately at intervals (double-formulation type).

[0024] Similar to general pharmaceutical formulations, no particular limitation is imposed on the dosage form of the above-described formulation, and the form may be any of the solid form such as tablet, liquid form such as injection, dry powder dissolving before use, etc.

No particular limitation is imposed on the administration route of the formulation, and an appropriate route may be determined depending on the dosage form of the agents. For example, an injection solution may be administered intravenously, intramuscularly, subcutaneously, intradermally, or interperitoneally, and a solid form may be administered orally or enterally.

[0025] The formulation may be prepared through a known method in the art. All pharmaceutically acceptable carriers (excipients or diluents such as a filler, a bulking agent, and a binder) generally employed in the art may also be employed. For example, a peroral solid form may be prepared through mixing the drug ingredients of the present invention with a excipient, and with an optional binder, disintegrant, lubricant, colorant, flavoring agent, deodorant, etc., and forming the mixture into tablets, coated-tablets, granules, powder, capsules, etc. through a method known in the art. These additive may be those generally employed in the art. Examples of the excipient include lactose, sucrose, sodium chloride, glucose, starch, calcium carbonate, kaolin, microcrystalline cellulose, and silicic acid. Examples of the binder include water, ethanol, propanol, simple syrup, liquid glucose, liquid starch, liquid gelatin, carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl starch, methyl cellulose, ethyl cellulose, shellac, calcium phosphate, and polyvinylpyrrolidone. Examples of the disintegrant include dry starch, sodium alginate, agar powder, sodium hydrogencarbonate, calcium carbonate, sodium lauryl sulfate, monoglyceryl stearate, and lactose. Examples of the lubricant include purified talc, stearate salts, borax, and polyethylene glycol. Examples of the flavoring agent include sucrose, orange peel, citric acid, and tartaric acid.

[0026] An oral liquid formulation may be prepared by mixing the drug ingredients of the present invention with a flavoring agent, buffer, stabilizer, deodorant, etc., and forming the mixture into internal liquid agent, syrup, elixir, etc. through a method known in the art. The flavoring agent employed in the preparation may be any of the aforementioned members. Examples of the buffer include sodium citrate. Examples of the stabilizer include traganth, gum arabic, and gelatin.

[0027] Injection solutions may be prepared by mixing the drug ingredients of the present invention with additives such as a pH-regulator, buffer, stabilizer, tonicity agent, and local anesthetic agent, and forming the mixture through a method known in the art, to thereby provide subcutaneous, intramuscular, and intravenous injection liquids. Examples of the pH-regulator and buffer include sodium citrate, EDTA, thioglycolic acid, and thiolactic acid. Examples of the local anesthetic include procaine hydrochloride and lidocaine hydrochloride. Examples of the tonicity agent include sodium chloride and glucose.

[0028] Suppositories may be prepared by mixing the drug ingredients of the present invention with a carrier for for-

mulation known in the art such as polyethylene glycol, lanolin, cacao butter, and fatty acid triglyceride, and with an optional surfactant such as Tween (registered trademark), and forming the mixture into suppositories through a method known in the art.

[0029] Ointments may be prepared by mixing the drug ingredients of the present invention with optional additives generally employed in the art such as a base, stabilizer, moisturizer, and preservatives, and forming the mixture into ointments through a method known in the art. Examples of the base include liquid paraffin, white petrolatum, white beeswax, octyldodecyl alcohol, and paraffin. Examples of the preservative include methyl p-hydroxybenzoate, ethyl p-hydroxybenzoate, and propyl p-hydroxybenzoate.

[0030] Cataplasms may be prepared by applying the aforementioned ointment, gel, cream, paste, etc. to a generally employed support through a routine method. Examples of appropriate supports include woven and nonwoven fabric made of cotton, staple fiber, or chemical fiber, and film and foamed sheet made of soft vinyl chloride, polyethylene or polyurethane.

[0031] Generally, the formulation is preferably prepared so as to have a cholestanol derivative content and an anti-cancer agent content of 0.0001 to 80 wt. % (as effective ingredient).

[0032] When the cancer chemotherapeutic agent of the present invention is provided as a kit, the kit may be designed to pack independently the respective dosage form including separately the cholestanol derivative represented by formula (1) or a cyclodextrin inclusion compound thereof and an anti-cancer agent, each of which have been prepared in the above manner, and to be used each pharmaceutical formulation taken separately from the corresponding respective package before use. Alternatively, each pharmaceutical formulation may be held in a package suitable for each time of combined administration.

[0033] The dose of the cancer chemotherapeutic agent of the present invention varies depending on the body weight, age, sex, symptoms of a patient in need thereof, route and frequency of administration to a patient in need thereof, etc. Generally, for example, the daily dose for an adult is about 0.1 to 30 mg/kg as the cholestanol derivative (1), preferably 3 to 10 mg/kg. The dose of the anti-cancer agent may fall within a range established with respect to the agent, or may be lower than that range.

No particular limitation is imposed on the frequency of administration, and the agent may be administered once or several times a day. Single administration a day is preferred. When the kit is used, each of the formulation including separated drug ingredients may be administered simultaneously or intermittently.

[0034] The present invention will next be described in more detail by way of examples.

Examples

Example 1

Effect of drug addition on inhibition of cancer cell proliferation

[0035] Colon26 cells (derived from mouse colon cancer) were inoculated to a 96-well plate (1×10^4 cells/50 μ L, 10%FCS-RPMI medium/well), and incubated at 37°C for 16 hours. To each well, cisplatin (abbreviated as "CDDP") and/or a cyclodextrin inclusion compound (abbreviated as "GC-CD") of a cholestanol derivative in which G in formula (1) is GlcNAc β - (abbreviated as "GC") was added (multi-fold dilution by FCS(-)-medium: final concentration: ≤ 500 μ M, 50 μ L), followed by incubation at 37°C for two days. GC-CD was prepared in accordance with a method disclosed in Example 1(2) in Patent Document 4. Specifically, a 40% aqueous solution of hydroxypropyl- β -cyclodextrin was prepared, and GC was added to the solution, followed by mixing with stirring (80°C for 30 minutes), to thereby prepare GC-CD. As a control, wells to which only FCS(-)-medium had been added were employed. Viable count was performed by means of a cell counting kit (product of Dojin).

Cell proliferation inhibition (CPI) rate (%) was calculated by the following equation. Fig. 1 shows the results.

[0036]

$$\text{CPI rate (\%)} = \left(1 - \frac{\text{treated cells } OD_{450-650}}{\text{untreated cells } OD_{450-650}}\right) \times 100$$

23

Example 2

Effect of inhibition of proliferation of various cancer cells

5 [0037] The procedure of Example 1 was repeated, except that colon26 cells were changed to MKN45 (derived from human gastric cancer), NCIH226 (derived from human lung cancer), and Colo201 (derived from human colon cancer). CPI rate (%) was determined in a similar manner. Fig. 2 shows the results.

In Example 2, a cyclodextrin inclusion compound (abbreviated as "GGC-CD") of a cholestanol derivative in which G in formula (1) is GlcNAc β 1, 4-Gal β -. (abbreviated as "GGC") was also used. GGC-CD was produced in a manner similar

10 to the method as the aforementioned GC-CD production method, except that the cholestanol compound was changed to GGC. CPI rate with respect to the cancer cells was determined. Fig. 3 shows the results.

Example 3

15 Effect of drug addition on inhibition of cancer cell proliferation in vivo

[0038] In the following Examples, Balb/c mice (6-weeks old, female) were employed as test animals.

(1) Colon26 cells (1×10^4 cells/mouse) were intraperitoneally inoculated to the mice (day 0). On the following day after inoculation (day 1), CDDP and/or GC-CD was adjusted with physiological saline (Otsuka normal saline) to a concentration of interest, and CDDP, GC-CD, or CDDP + GC-CD (500 μ L) was intraperitoneally administered to the mice, followed by breeding. On day 19, mice were dissected, and the weight of the mesentery and the greater omentum was measured. To the control group, only physiological saline (500 μ L) was administered (n=10; 10 mice/group).

20 Fig. 4 shows the results.

(2) Colon26 cells (1×10^4 cells/mouse) were intraperitoneally inoculated to the mice (day 0). On day 1, day 2, day 3, day 6, day 7, and day 8, CDDP and/or GC-CD was adjusted with physiological saline (Otsuka normal saline) to a concentration of interest, and CDDP, GC-CD, or CDDP + GC-CD (500 μ L) was intraperitoneally administered to the mice, followed by breeding. On day 21, mice were dissected, and the weight of the mesentery and the greater omentum was measured. To the control group, only physiological saline (500 μ L) was administered (n=10; 10 mice/group).

25 Fig. 5 shows the results.

(3) Colon26 cells (1×10^4 cells/mouse) were intraperitoneally inoculated to the mice (day 0). On day 7, CDDP and/or GC-CD was adjusted with physiological saline (Otsuka normal saline) to a concentration of interest, and CDDP, GC-CD, or CDDP + GC-CD (500 μ L) was intraperitoneally administered to the mice, followed by breeding. On day 18, mice were dissected, and the weight of the mesentery and the greater omentum was measured. To the control group, only physiological saline (500 μ L) was administered (n=10; 10 mice/group).

30 Fig. 6 shows the results.

40 Example 4

Anti-tumor effect by drug addition

[0039] Balb/c mice (6 weeks old, female) were employed as test animals. Colon26 cells (1×10^4 cells/mouse) were intraperitoneally inoculated to the mice (day 0). On day 2 and/or day 3, CDDP and/or GC-CD was adjusted with physiological saline (Otsuka normal saline) to a concentration of interest, and CDDP (once, on day 2), GC-CD (twice, on day 2 and 3), or CDDP (once, on day2) + GC-CD (twice, day 2 and 3) (500 μ L) was intraperitoneally administered to the mice, followed by breeding. The survival duration (days) was counted to day 43. To the control group, only physiological saline (500 μ L) was administered (n=10; 10 mice/group).

45 Fig. 7 shows the results.

Example 5

Anti-tumor effect by drug addition

55 [0040] Balb/c mice (6 weeks old, female) were employed as test animals. Colon26 cells (5×10^4 cells/mouse) were subcutaneously inoculated to the mice (day 0). After confirmation that the tumor size reached about 4 mm (day 7 to 10 after inoculation), CDDP and/or GGC-CD was adjusted with physiological saline (Otsuka normal saline) to a concentration

of interest, and CDDP, GGC-CD, or CDDP + GGC-CD (200 μ L) was administered to the mice through the tail vein, followed by breeding. Time-dependent change in tumor size was monitored to day 21, and the corresponding tumor volume was determined. To the control group, only physiological saline (200 μ L) was administered (n=7; 7 mice/group). Fig. 8 shows the results.

Example 6

Cancer metastasis inhibitory effect by drug addition

[0041] Balb/c mice (6 weeks old, female) were employed as test animals. Colon26 cells (5×10^4 cells/mouse) were intraperitoneally inoculated to the mice (day 0). Immediately after inoculation, CDDP and/or GC-CD or GGC-CD was adjusted with physiological saline (Otsuka normal saline) to a concentration of interest, and CDDP, GC-CD (or GGC-CD), or CDDP + GC-CD (or GGC-CD) (200 μ L) was administered to the mice through the caudal vein, followed by breeding. On day 14, mice were dissected, and the tumor nodes in the lungs were counted. To the control group, no substance was administered (n=10; 10 mice/group).

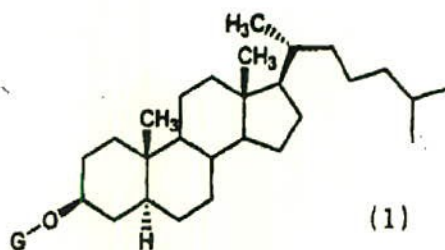
Fig. 9 shows the results.

[0042] As described hereinabove, through employment, in combination, of the cholestanol derivative of the present invention or a cyclodextrin inclusion compound thereof and an anti-cancer agent, proliferation of various cancer cells is strongly inhibited, and synergistic effect and/or effect of potentiating anti-tumor action of a known anti-cancer agent can be obtained.

Claims

1. A cancer chemotherapeutic agent comprising, in combination,

(a) a cholestanol derivative represented by formula (1) :



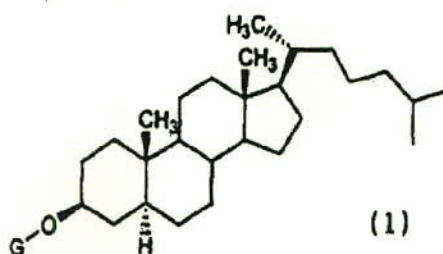
(wherein G is GlcNAc-Gal- or GlcNAc-) or a cyclodextrin inclusion compound thereof, and
(b) an anti-cancer agent.

2. A cancer chemotherapeutic agent according to claim 1, wherein the anti-cancer agent is one or more species selected from the group consisting of a platinum complex anti-cancer agent.
3. A cancer chemotherapeutic agent according to claim 2, wherein the anti-cancer agent is one or more species selected from the group consisting of Cisplatin and Oxaliplatin.
4. A cancer chemotherapeutic agent according to any of claims 1 to 3, which is a compounding agent.
5. A cancer chemotherapeutic agent according to any of claims 1 to 3, which is in the form of a kit including a drug containing a cholestanol derivative and a drug containing an anti-cancer agent.
6. A cancer chemotherapeutic agent according to claim 5, wherein the drug containing a cholestanol derivative is a liposomal formulation.
7. Use, in combination, of a cholestanol derivative represented by formula (1):

25

5

10



(1)

(wherein G is GlcNAc-Gal- or GlcNAc-) or a cyclodextrin inclusion compound thereof and an anti-cancer agent, for producing a cancer chemotherapeutic agent.

15

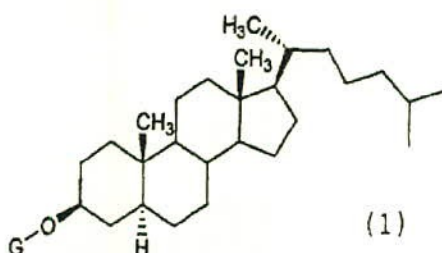
Patentansprüche

20

1. Chemotherapeutisches Krebsmittel, umfassend in Kombination,

(a) ein Cholestanolderivat der Formel (1):

25



(1)

30

(wobei G für GlcNAc-Gal- oder GlcNAc- steht) oder eine Cyclodextrininkusionsverbindung davon, sowie
(b) ein Antikrebsmittel.

35

2. Chemotherapeutisches Krebsmittel nach Anspruch 1, wobei das Antikrebsmittel eine oder mehrere sind, die ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Platinkomplex-Antikrebsmitteln.

40

3. Chemotherapeutisches Krebsmittel nach Anspruch 2, wobei das Antikrebsmittel eines oder mehrere sind, die ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Cisplatin und Oxaliplatin.

4. Chemotherapeutisches Krebsmittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, das ein Mischungszubereitung ist.

45

5. Chemotherapeutisches Krebsmittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, das in Form eines Kits vorliegt, enthaltend ein Arzneimittel, enthaltend ein Cholestanolderivat sowie ein Arzneimittel, enthaltend ein Antikrebsmittel.

6. Chemotherapeutisches Krebsmittel nach Anspruch 5, wobei das Arzneimittel, das ein Cholestanolderivat enthält, eine liposomale Formulierung ist.

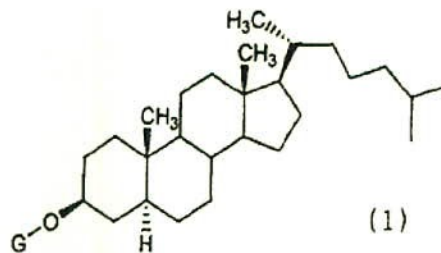
50

7. Verwendung, in Kombination, eines Cholestanolderivats der Formel (1):

55

5

10



(wobei G für GlcNAc-Gal- oder GlcNAc- steht) oder eine Cyclodextrininklusionsverbindung davon, sowie ein Antikrebsmittel, zur Herstellung eines chemotherapeutischen Krebsmittels.

15

Revendications

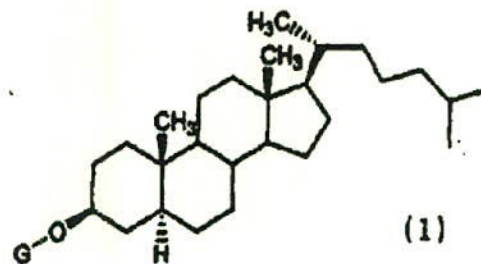
20

1. Agent chimiothérapeutique anticancéreux comprenant, en combinaison,

(a) un dérivé de cholestanol représenté par la formule (1) :

25

30



35

(dans laquelle G est GlcNAc-Gal- ou GlcNAc-) ou un composé d'inclusion de cyclodextrine de celui-ci, et
(b) un agent anticancéreux.

40

2. Agent chimiothérapeutique anticancéreux selon la revendication 1, dans lequel l'agent anticancéreux est constitué d'une ou plusieurs espèce(s) choisie(s) dans l'ensemble constitué par les agents anticancéreux à base de complexes du platine.

3. Agent chimiothérapeutique anticancéreux selon la revendication 2, dans lequel l'agent anticancéreux est constitué d'une ou plusieurs espèce(s) choisie(s) dans l'ensemble constitué par le cisplatine et l'oxaliplatine.

45

4. Agent chimiothérapeutique anticancéreux selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, qui est un agent de malaxage.

50

5. Agent chimiothérapeutique anticancéreux selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, qui est sous la forme d'un kit comprenant un médicament contenant un dérivé de cholestanol et un médicament contenant un agent anticancéreux.

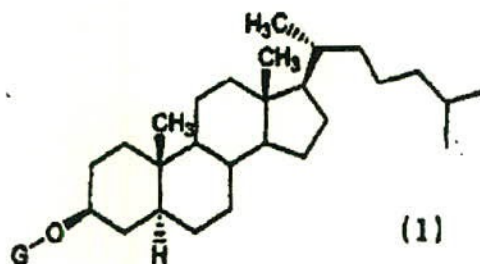
6. Agent chimiothérapeutique anticancéreux selon la revendication 5, dans lequel le médicament contenant un dérivé de cholestanol est une formulation de liposomes.

55

7. Utilisation en combinaison d'un dérivé de cholestanol représenté par la formule (1) :

5

10



(dans laquelle G est GlcNAc-Gal- ou GlcNAc-) ou d'un composé d'inclusion de cyclodextrine de celui-ci, et d'un agent anticancéreux, pour la production d'un agent chimiothérapeutique anticancéreux.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

28

Fig. 1

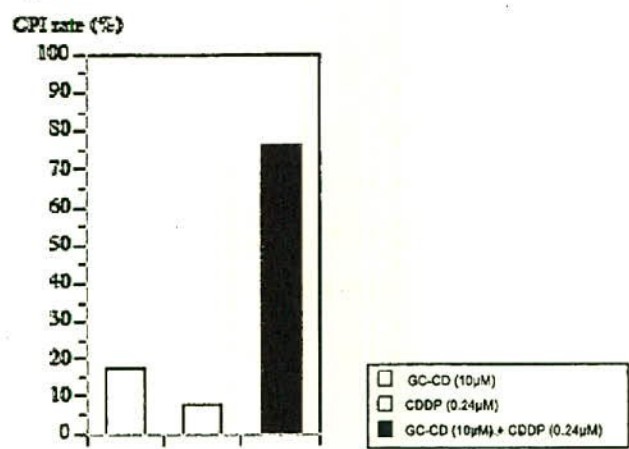
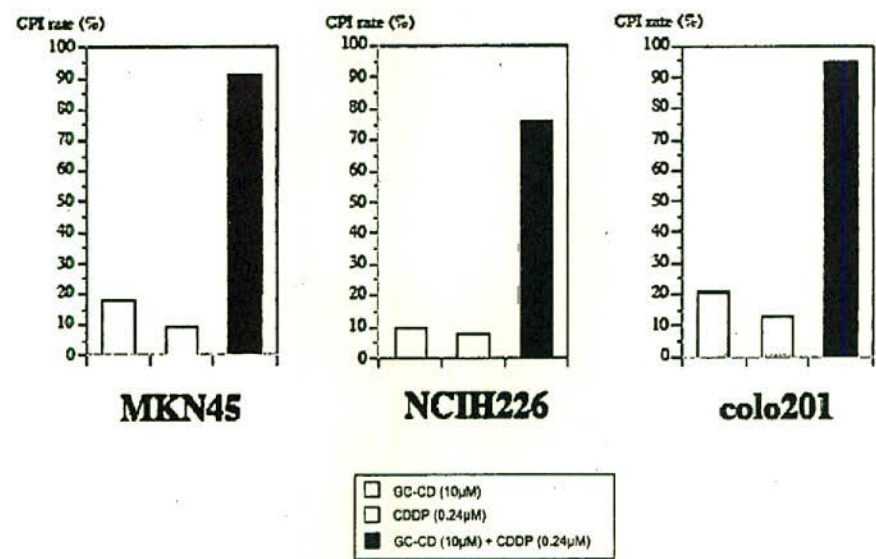


Fig. 2



29

Fig. 3

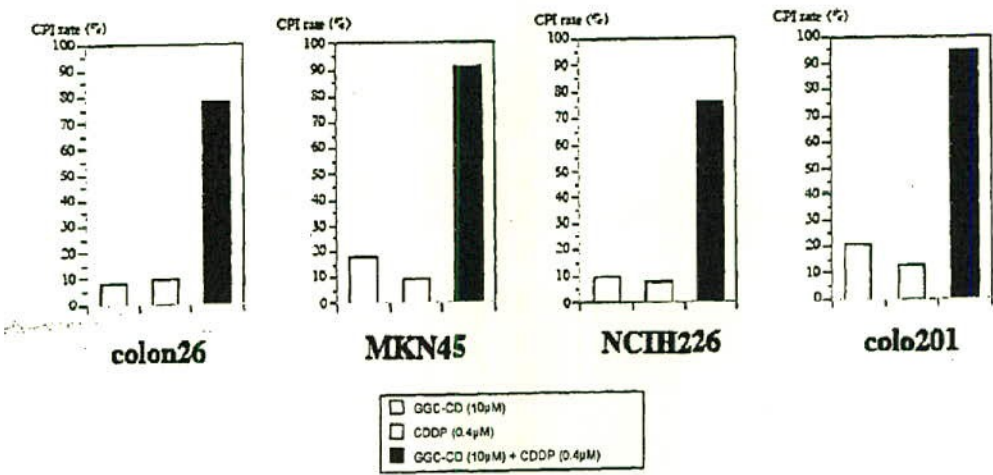
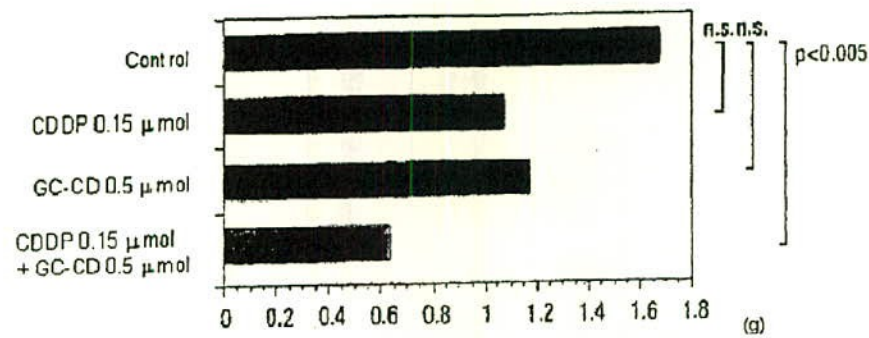


Fig. 4



29 30

Fig. 5

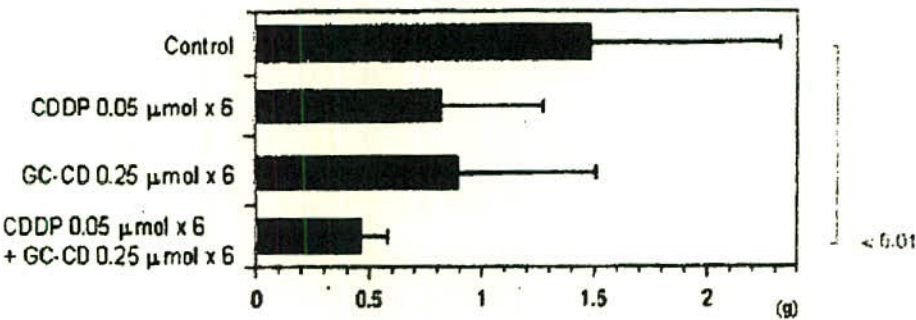
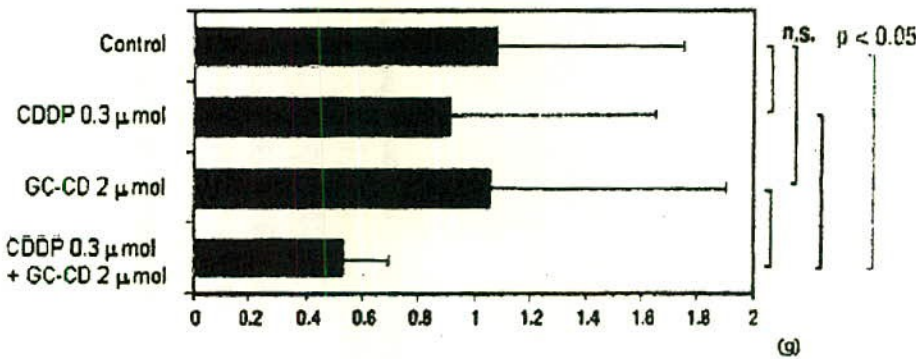
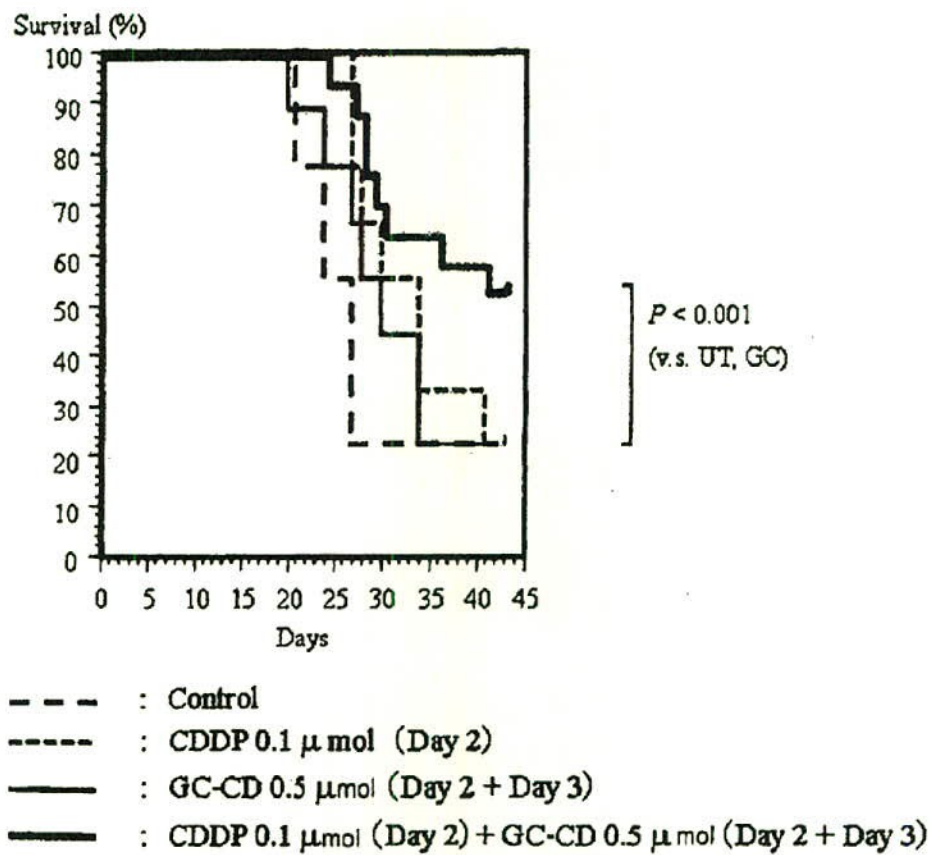


Fig. 6



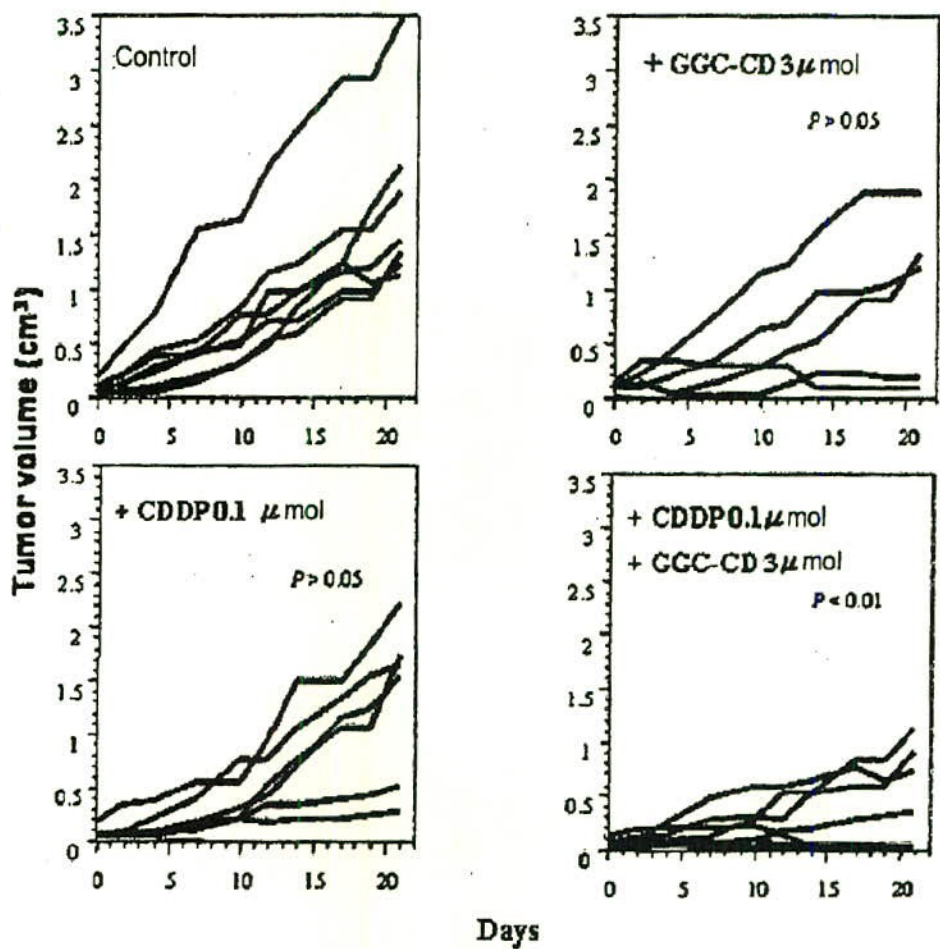
30
31

Fig. 7



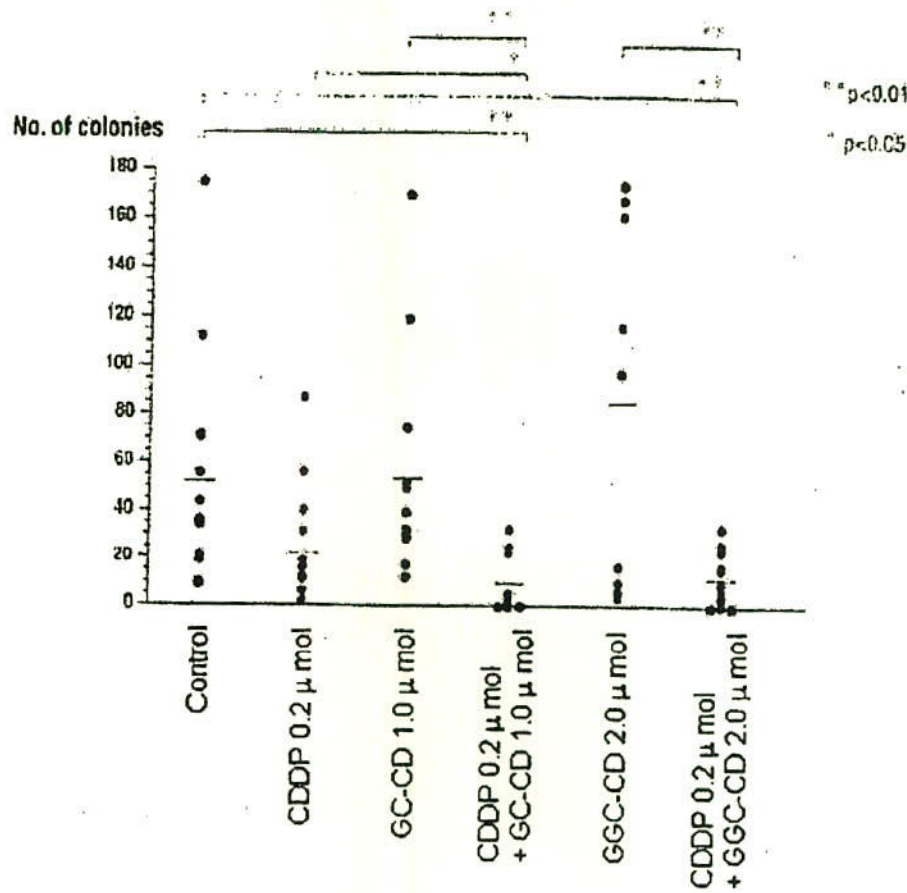
34
32

Fig. 8



32
33

Fig. 9



REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- | | |
|--------------------------|------------------------|
| • JP 2000191685 A [0003] | • JP 60058915 A [0020] |
| • JP 11060592 A [0003] | • JP 1117824 A [0020] |
| • WO 2005007172 A [0003] | • JP 1167218 A [0020] |
| • WO 2007026869 A [0003] | • JP 4029925 A [0020] |
| • JP 57082310 A [0020] | • JP 9087168 A [0020] |
| • JP 60012127 A [0020] | |

Non-patent literature cited in the description

- | | |
|---|--|
| • FARIED A. et al. <i>Cancer Science</i> , 2007, vol. 98 (9), 1358-1367 [0002] | • <i>Methods of Biochemical Analysis</i> , 1988, vol. 33, 337 [0020] |
| | • Liposome. Nankodo [0020] |