

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-123058- -00017-0000

Fecha: 2015-08-03 16:57:11

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 32

Señor Director

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 523

001

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

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **2856** notificado por fijación en lista el 24 de Marzo de 2015.

2. Mediante memorial del 19 de Junio de 2015 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial No. **2856**.

3. Mediante oficio No. **2856** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la falta de unidad de invención, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 6 en vista de los documentos D1: WO2008014563 y D2: EP1647277.

#### 4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

**"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 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2355- COLOMBIA

[www.cavelier.com](http://www.cavelier.com)  
[cavelier@cavelier.com](mailto:cavelier@cavelier.com)

#### **4.1. Modificación de una solicitud en trámite**

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Las reivindicaciones han sido modificadas para eliminar el fragmento “una composición quimioterapéutica contra el cáncer” y fue reemplazada por el fragmento “una composición farmacéutica”.
- Por otro lado, con respecto a la objeción elevada hacia la forma en que se encuentra caracterizada la invención objeto de esta solicitud de patente, es decir, en donde se menciona que la composición se encuentra mal caracterizada, respetuosamente señalamos que según el Instructivo para Exámenes de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad establece lo siguiente: *“Si, por ejemplo, la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales.”* En este sentido, atentamente señalamos que la composición objeto de protección de la presente invención, se encuentra clara y adecuadamente definida, puesto que describe el componente correspondiente al compuesto activo apropiadamente, el cual corresponde a un derivado del colestanol representado por la fórmula (1) definido, pues se especifica una fórmula markush, la cual define adecuadamente cada uno de sus radicales, además, se especifica el agente contra el cáncer en el pliego reivindicatorio. Así las cosas, las características técnicas esenciales de una composición pueden ser solo los componentes que contienen si su combinación da lugar a un efecto sorprendente o inesperado. Por lo tanto, no se requiere definir las proporciones de los mismos ya que la composición de la presente invención presenta un efecto mejorado como ya se ha mencionado anteriormente en las respuestas a Oficios y Resoluciones.
- Adicionalmente, con respecto a la objeción de las reivindicaciones 1 a 6, amablemente señalamos que la composición reivindicada se encuentra

enteramente soportada en la descripción, además, con respecto a la petición de restringir el segundo ingrediente activo a cisplatino, es muy importante señalar que tal como se presentó en la respuesta a la primera acción oficial, ya se proporcionaron datos adicionales que muestran un efecto sinérgico de una combinación de un derivado de colestanol y un agente contra el cáncer seleccionado de Oxaliplatino, Fluorouracilo, Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan, y Ciclofosfamida. Por lo tanto, las combinaciones de las reivindicaciones 1 a 3 se encuentran plenamente soportadas en la descripción.

- Con respecto a la objeción realizada a la expresión “agente de fórmula magistral”, atentamente señalamos que ya se había mencionado la definición en la respuesta a la primera acción oficial de esta solicitud de patente. Así las cosas, cordialmente reiteramos que dicha expresión se refiere a un agente en el cual una pluralidad de ingredientes activos son incorporados a una proporción apropiada para formar una sola forma de dosificación (párrafo [0029] de la presente solicitud). De esta forma, dicha expresión es clara para una persona del oficio normalmente versada en la materia.
- Por otra parte, respecto a la formulación liposomal de la reivindicación 6 (nueva 5), es importante indicar que la descripción divulga métodos generales de producción de los mismos y similares. Por lo tanto, la descripción proporciona un cierto nivel de soporte.
- Finalmente, respetuosamente señalamos que la combinación de ingredientes contenidos en el kit de la reivindicación 5 se encuentra probada para incluir nivel inventivo, y por lo tanto el kit de la reivindicación 5 es novedoso e inventivo. Sin embargo, la reivindicación 5 ha sido eliminada de la presente solicitud de patente y será presentada en una solicitud divisional, como se mencionará más adelante en este memorial.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se

solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

#### **4.2 Argumentos a favor de la falta de Unidad de Invención**

El artículo 25 de la Decisión 486, hace referencia a:

*“Artículo 25.-La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.”*

En vista de la objeción elevada hacia la falta unidad de invención, amablemente señalamos que junto a este memorial de respuesta a oficio, se presentará una solicitud divisional con la reivindicación 5, correspondiente al grupo inventivo 8.

Por otro lado, respetuosamente ponemos de presente que las invenciones 1 a 7 forman un único concepto inventivo, que es, una combinación de un derivado de colestanol y un agente contra el cáncer, en el que dicha combinación exhibe un efecto sinérgico y hace una contribución frente al arte previo. Los agentes contra el cáncer de las invenciones 1 a 7 son aquellos que exhiben un efecto sinérgico cuando son usados en combinación con un derivado de colestanol como se prueba en la descripción y en los datos adicionales presentados previamente. Por lo tanto, mi representada respetuosamente manifiesta su desacuerdo con respecto a la objeción de falta de unidad de invención hacia las reivindicaciones 1 a 4 y 6 (nuevas 1 a 5).

En consecuencia, las invenciones 1 a 7 de la presente invención cumplen con el requisito de unidad de invención en vista de lo anteriormente argumentado.

#### **4.3 Argumentos a favor de la falta de 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."*

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.

Con base en lo anterior, 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 objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

A este respecto, en primer lugar ponemos de presente que el documento D1 divulga un uso combinado de cisplatino y una saponina esteroide, específicamente prosapogenin (página 40, Tabla 10). Sin embargo, la saponina esteroide difiere en estructura, incluso en estructura del núcleo, del derivado de colestanol de la invención. Por lo tanto, D1 no es el documento del estado de la técnica más cercano.

Por otra parte, el documento D2 divulga una composición liposomal que comprende un derivado de colestanol que exhibe una actividad antitumoral en el cual G es GlcNAc-Gal- (Resumen).

Debido a que el documento D1 no divulga ni sugiere un derivado de colestanol, la afirmación del señor Examinador en cuanto a la combinación de los documentos D1 y D2 no es válida.

Mientras tanto, el problema resuelto por la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende un derivado de colestanol y un agente contra el cáncer el cual muestra un efecto sinérgico. La presente invención es sobre la base del hallazgo que cuando el derivado de colestanol y un agente contra el cáncer son usados en combinación, la combinación exhibe un efecto sinérgico, el cual es mayor que un simple efecto aditivo de cada ingrediente por separado. El efecto sinérgico es demostrado en los ejemplos de la descripción y datos adicionales presentados previamente a su Despacho. Así, una persona del oficio normalmente versada en la materia no podría haber esperado tal efecto sinérgico a partir de las enseñanzas de D1 y D2.

Por otro lado, en la Acción Oficial, el señor Examinador citó Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16 (2008), 3704-3713 y mencionó que es una práctica común formar colestanol y complejos de cisplatino para reducir los efectos nocivos del cisplatino. Este documento describe complejos de platino esteroideos sintetizados por la reacción de tetracloroplatinato de potasio con esteres esteroideos de L-metionina y L-histidina (resumen), pero no divulga ni sugiere un derivado de colestanol de la presente invención en el cual una cadena de azúcar se une al colestanol (es decir, compuesto en el que el doble enlace en el anillo B de colesterol es saturado) y una uso combinado del derivado de colestanol y otro agente contra el cáncer. Por lo tanto, este documento no proporciona ningún indicio para llegar a la presente invención.

En efecto, debido a que la presente invención presenta un efecto sinérgico inesperado que no es enseñando ni sugerido por los documentos citados D1 y D2, es claro que una persona versada en la materia no derivaría de manera obvia u evidente la presente invención a partir de las enseñanzas del estado de la técnica y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada. Lo anterior, si se tiene en cuenta que ninguno de los documentos citados enseña o sugiere la sinergia de los compuestos derivado de colestanol y agente contra el cáncer, o de una base biológica o química objetivo para los resultados sinérgicos mostrados por la invención reivindicada y

por lo tanto, es claro que la presente invención representa un avance significativo sobre el estado de la técnica.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior y que la composición acá reivindicada presenta un efecto anticancerígeno sinérgico, es decir el efecto técnico que produce la combinación es mayor que la suma de los efectos técnicos de los compuestos individuales, es claro que la presente invención se debe considerar patentable. Lo anterior, es evidente si se tiene en cuenta que de acuerdo con lo señalado por el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho con respecto a combinaciones no obvias, este mismo Instructivo en particular señala:

*"Si las características técnicas combinadas producen un efecto técnico nuevo, es decir, si el efecto técnico que produce la combinación es mayor que la suma de los efectos técnicos de las características individuales, la invención tiene nivel inventivo. Es irrelevante si cada característica individual es total o parcialmente conocido".*

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 de lo anterior, la invención de la presente solicitud tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

#### **4.4 Presentación de una solicitud divisional**

En virtud del Artículo 36 de la Decisión 486 mediante el cual se establece la posibilidad de dividir la solicitud en dos o más fraccionarias, se presenta en esta oportunidad una solicitud divisional, junto con un pliego reivindicatorio conformado por 1 reivindicación.

Teniendo en cuenta que se cumplen con los requerimientos exigidos por el artículo mencionado, se solicita atentamente dar trámite a esta solicitud divisional la nueva solicitud divisional (i) se presenta durante el trámite de la solicitud parental de la referencia, (ii) la materia incluida en el pliego reivindicatorio de la solicitud divisional no corresponde a aquella mantenida en la solicitud parental, por lo que ésta sí es efectivamente una división de la materia inicialmente reclamada, (iii) se presentan los documentos necesarios para formar sus expedientes y (iv) se presentan junto con el presente memorial comprobante de pago de las tasas correspondientes a la presentación de una nueva solicitud divisional, se solicita atentamente dar trámite a dicha solicitud divisional.

#### **4.5 Conclusión**

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 2856, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

De otro lado, respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la

protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**6. Anexos**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones
- Copia de la solicitud de patente en Europa en donde se reconoció la novedad y nivel inventivo como evidencia del nivel inventivo de la presente solicitud
- Formulario de Solicitud de división de una solicitud en trámite
- Comprobante de tasa por la solicitud divisional por valor de \$478 000
- Capítulo descriptivo de la solicitud divisional
- Pliego reivindicatorio de la solicitud divisional conformado por 1 reivindicación
- Poder para la solicitud divisional

Señor Director,

  
**LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

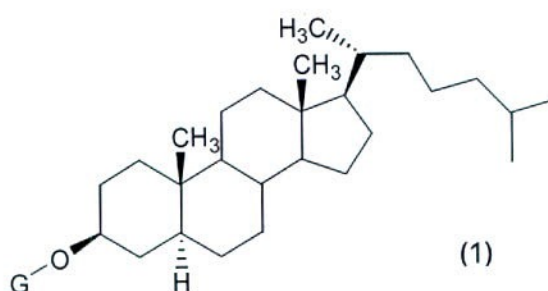
C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

*mem*  
COLO-17862-0841-0001-5  
SGD\SGD\ID-281997\WPC17862  
No. M-2015-281997\SGD

## REIVINDICACIONES

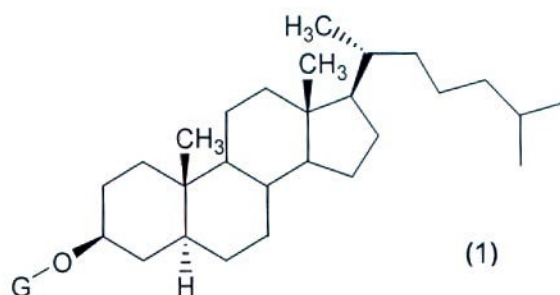
1. Una composición farmacéutica, caracterizada porque la composición comprende, en combinación, un derivado del colestanol representado por la fórmula (1):



(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.

2. Una composición farmacéutica cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente contra cáncer es una o más especies seleccionadas del grupo consistente de Paclitaxel, Docetaxcel, Alimta, 5-FU, Cisplatino y Oxaliplatino.

3. Una composición farmacéutica, caracterizada porque la composición comprende, en combinación, un derivado del colestanol representado por la fórmula (1):



(en donde G representa GlcNAc-Gal o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo, y Ciclofosfamida.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque es un agente de fórmula magistral.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la droga que contiene un derivado del colestanol es una formulación liposomal.



(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<sup>(2006.01)</sup> A61K 31/282<sup>(2006.01)</sup>  
A61K 31/337<sup>(2006.01)</sup> A61K 31/7072<sup>(2006.01)</sup>  
A61K 33/24<sup>(2006.01)</sup> A61K 45/06<sup>(2006.01)</sup>  
A61P 35/00<sup>(2006.01)</sup> A61P 43/00<sup>(2006.01)</sup>  
C07J 9/00<sup>(2006.01)</sup>

(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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(84) Designated Contracting States:<br/>AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR<br/>HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL<br/>PT RO SE SI SK TR</p> <p>(30) Priority: 05.03.2008 JP 2008055284</p> <p>(43) Date of publication of application:<br/>17.11.2010 Bulletin 2010/46</p> <p>(73) Proprietors:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.<br/>Tokyo 101-8535 (JP)</li><li>• National University Corporation<br/>Gunma University<br/>Maebashi-shi<br/>Gunma 371-8510 (JP)</li></ul> <p>(72) Inventors:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• YAZAWA, Shin<br/>Osaka-shi<br/>Osaka 541-0045 (JP)</li><li>• NISHIMURA, Toyo<br/>Osaka-shi<br/>Osaka 541-0045 (JP)</li><li>• ASAO, Takayuki<br/>Maebashi-shi<br/>Gunma 371-0031 (JP)</li></ul> | <p>(74) Representative: Hartz, Nikolai<br/>Wächtershäuser &amp; Hartz<br/>Patentanwaltspartnerschaft<br/>Ottostrasse 4<br/>80333 München (DE)</p> <p>(56) References cited:</p> <p>WO-A1-2005/007172 WO-A1-2007/026869<br/>WO-A2-2005/118071 JP-A- 11 060 592<br/>JP-A- 2000 191 685</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 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</li></ul> <p>Remarks:</p> <p>The file contains technical information submitted after the application was filed and not included in this specification</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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).

EP 2 251 014 B1

EP 2 251 014 B1

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

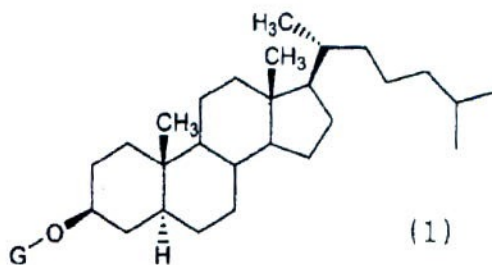
[0004] Thus, the present invention is directed to provision of a cancer chemotherapeutic agent which has fewer side effects and excellent efficacy.

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

## EP 2 251 014 B1

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.

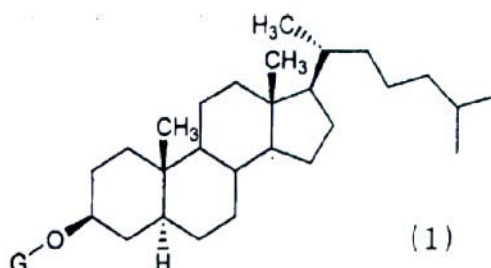
(3) A cancer chemotherapeutic agent according to (2) above, wherein the anti-cancer agent is one or more species selected from the group consisting of Cisplatin, and Oxaliplatin.

(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.

## EP 2 251 014 B1

## 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 $\beta$ 1,3-Gal $\beta$ - or GlcNAc $\beta$ 1,4-Gal $\beta$ -. Among the cholestanol derivatives (1) in which G is GlcNAc-, G is preferably GlcNAc $\beta$ -.

Of these, species in which G is GlcNAc-Gal- and GlcNAc- are essential, with those in which G is GlcNAc $\beta$ 1,4-Gal $\beta$ - and GlcNAc $\beta$ - 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.

**[0011]** Examples of the cyclodextrin forming the cyclodextrin inclusion compound of the present invention include cyclodextrins such as  $\alpha$ -cyclodextrin,  $\beta$ -cyclodextrin, and  $\gamma$ -cyclodextrin; and cyclodextrin derivatives such as methyl- $\beta$ -cyclodextrin, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, monoacetyl- $\beta$ -cyclodextrin, and 2-hydroxypropyl- $\gamma$ -cyclodextrin. Of these, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -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  
25 prepared, and the cholestanol derivative of the present invention is added to the aqueous solution, followed by stirring 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  
35 inclusion compound is to ensure consistent in vitro test results.

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 $\alpha$ -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 fluorenylamine. 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

## EP 2 251 014 B1

by Nankodo).

**[0021]** No particular limitation is imposed on the anti-cancer agent which is used in combination with the cholesterol 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 cholesterol 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, monoglycerol 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 ( $1 \times 10^4$  cells/50  $\mu$ 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 $\beta$ - (abbreviated as "GC") was added (multi-fold dilution by FCS(-)-medium: final concentration:  $\leq 500 \mu$ M, 50  $\mu$ 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- $\beta$ -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]

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

EP 2 251 014 B1

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 $\beta$ 1, 4-Gal $\beta$ -. (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.

20   (1) Colon26 cells ( $1 \times 10^4$  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  $\mu$ 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  $\mu$ L) was administered (n=10; 10 mice/group).

25   Fig. 4 shows the results.

(2) Colon26 cells ( $1 \times 10^4$  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  $\mu$ 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  $\mu$ L) was administered (n=10; 10 mice/group).

30   Fig. 5 shows the results.

(3) Colon26 cells ( $1 \times 10^4$  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  $\mu$ 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  $\mu$ L) was administered (n=10; 10 mice/group).

35   Fig. 6 shows the results.

40   Example 4

Anti-tumor effect by drug addition

45   **[0039]** Balb/c mice (6 weeks old, female) were employed as test animals. Colon26 cells ( $1 \times 10^4$  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  $\mu$ 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  $\mu$ L) was administered (n=10; 10 mice/group).  
50   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 ( $5 \times 10^4$  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

EP 2 251 014 B1

of interest, and CDDP, GGC-CD, or CDDP + GGC-CD (200  $\mu$ 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  $\mu$ 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 ( $5 \times 10^4$  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  $\mu$ 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).

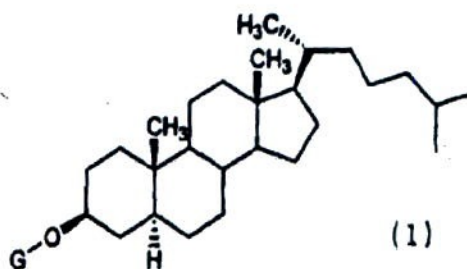
Fig. 9 shows the results.

**[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.

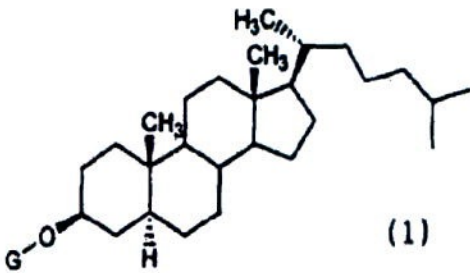
5. A cancer chemotherapeutic agent according to any of claims 1 to 3, which is in the form of a kit including a drug containing a cholestanol derivative and a drug containing an anti-cancer agent.

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):

5

10



15

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

**Patentansprüche**

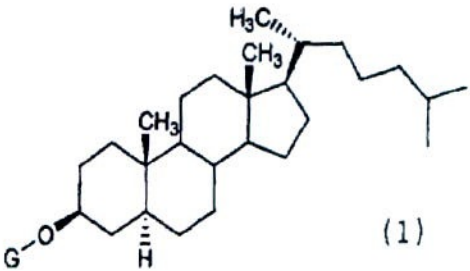
20

1. Chemotherapeutisches Krebsmittel, umfassend in Kombination,

(a) ein Cholestanolderivat der Formel (1):

25

30



35

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

40

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

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.

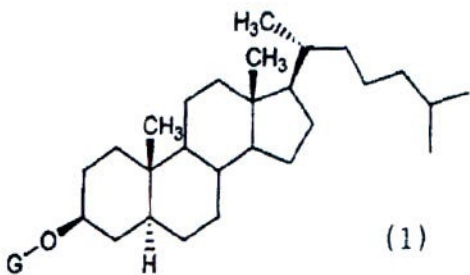
50

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

55

5

10



15

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

### Revendications

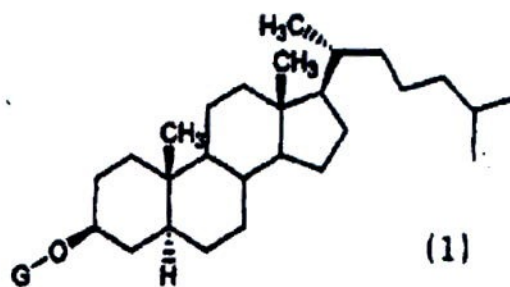
20

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.

45

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.

50

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

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.

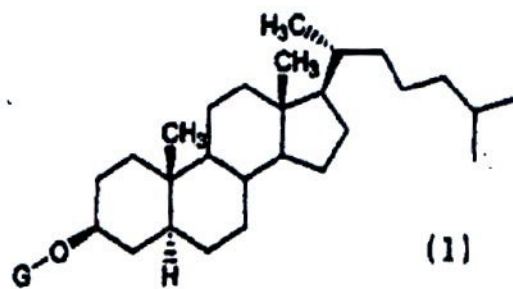
55

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

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

EP 2 251 014 B1

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55



(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.

Fig. 1

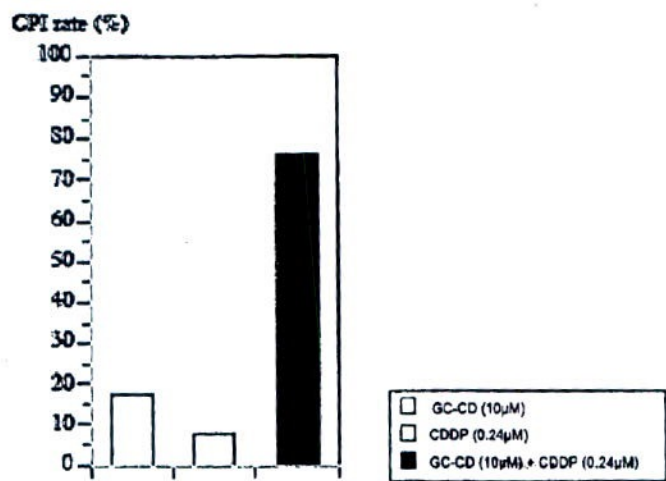


Fig. 2

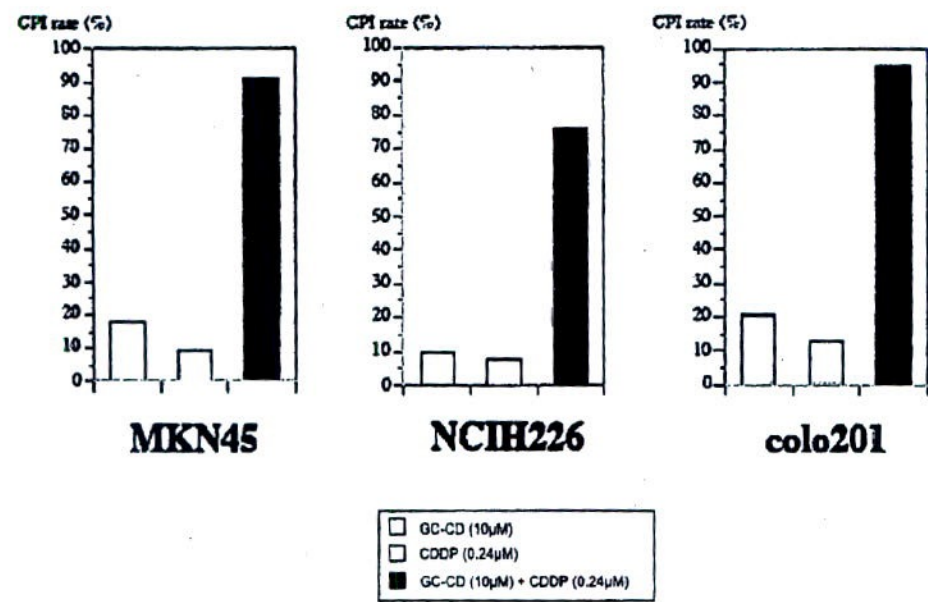


Fig. 3

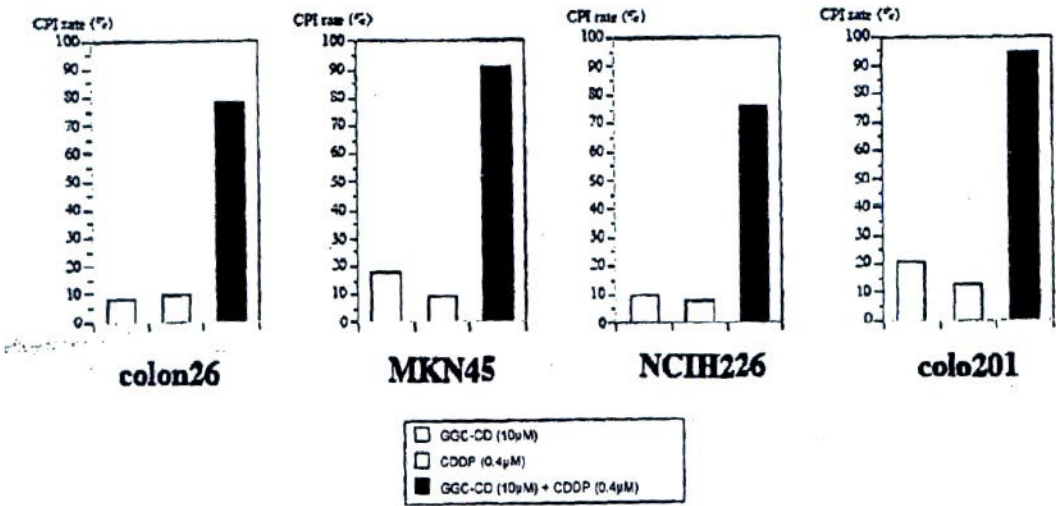


Fig. 4

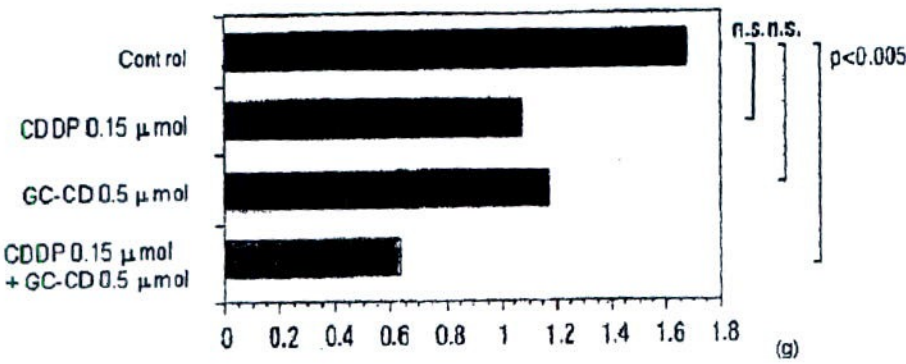


Fig. 5

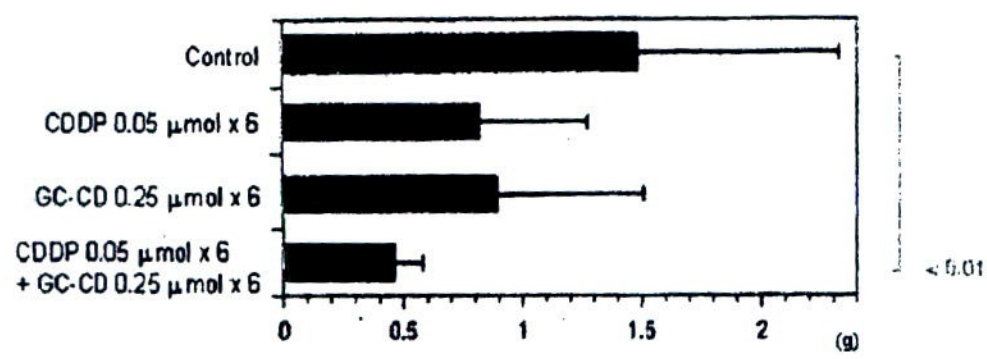


Fig. 6

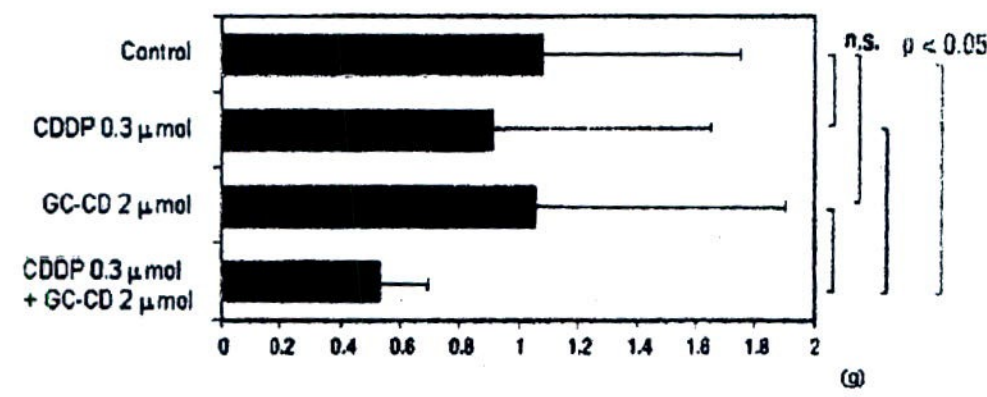


Fig. 7

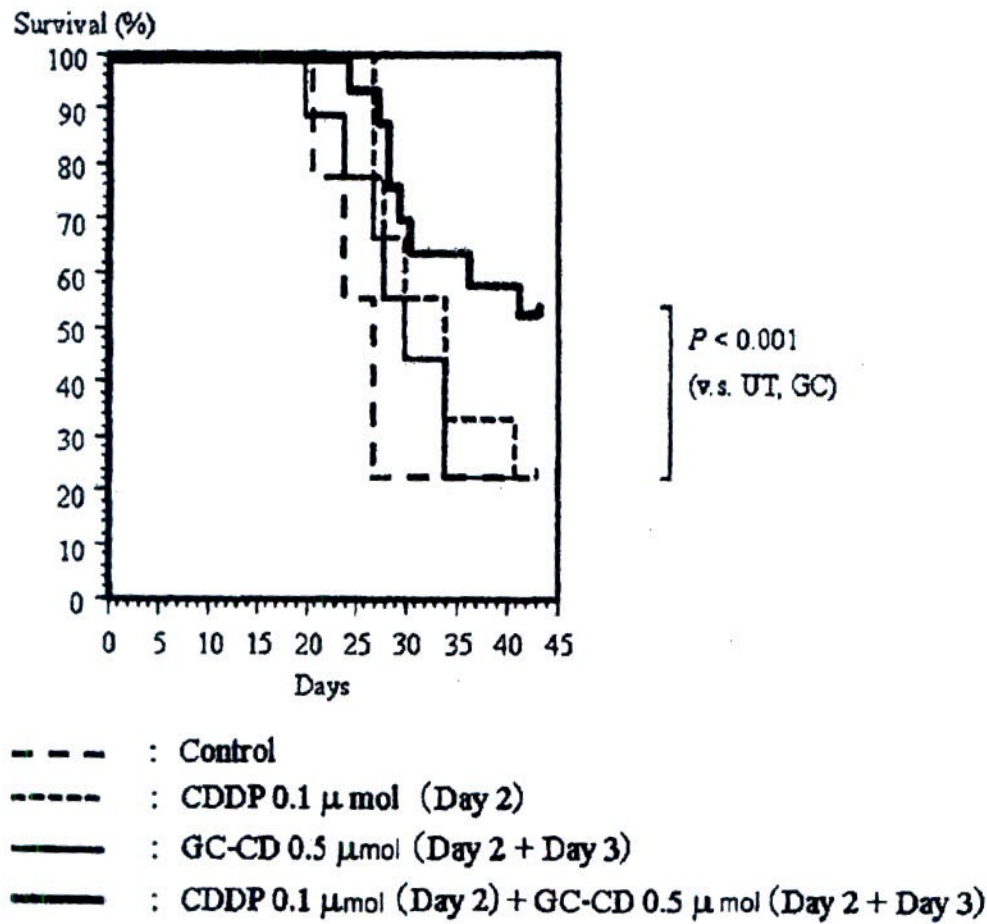


Fig. 8

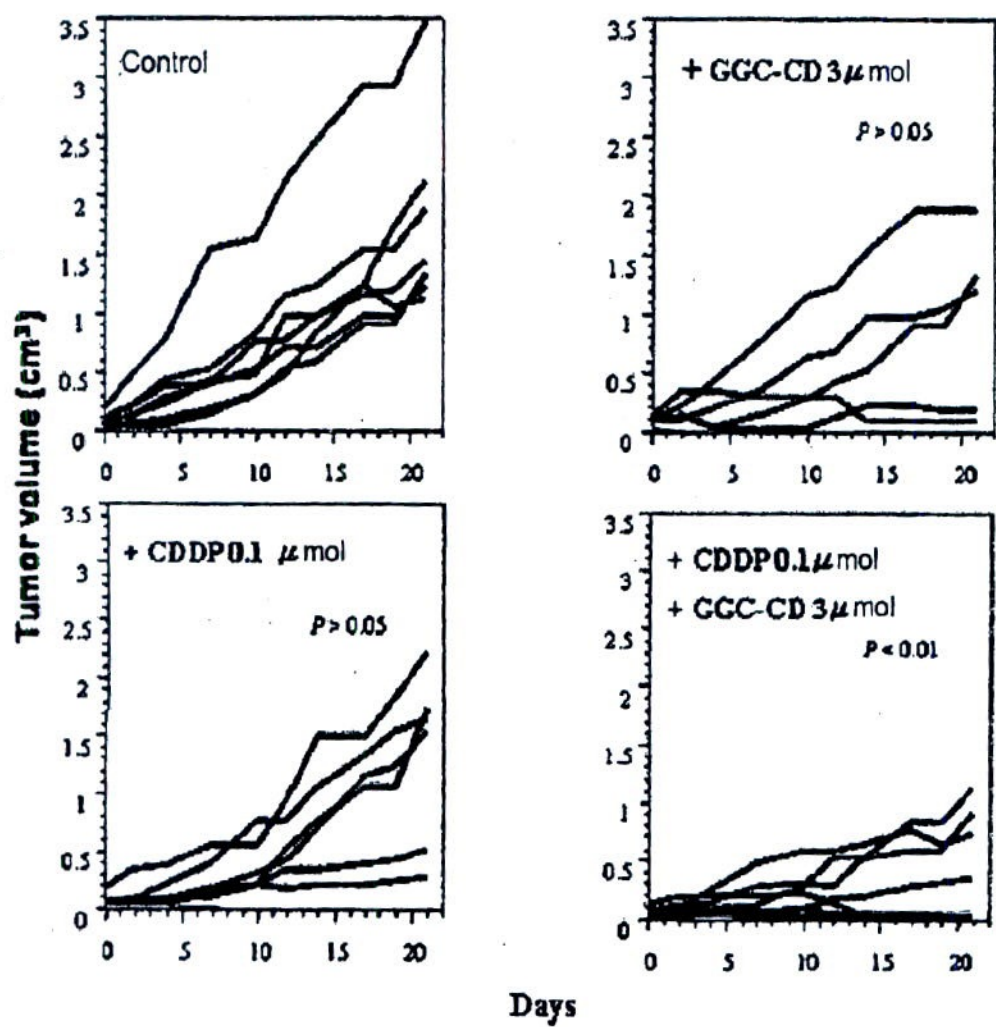
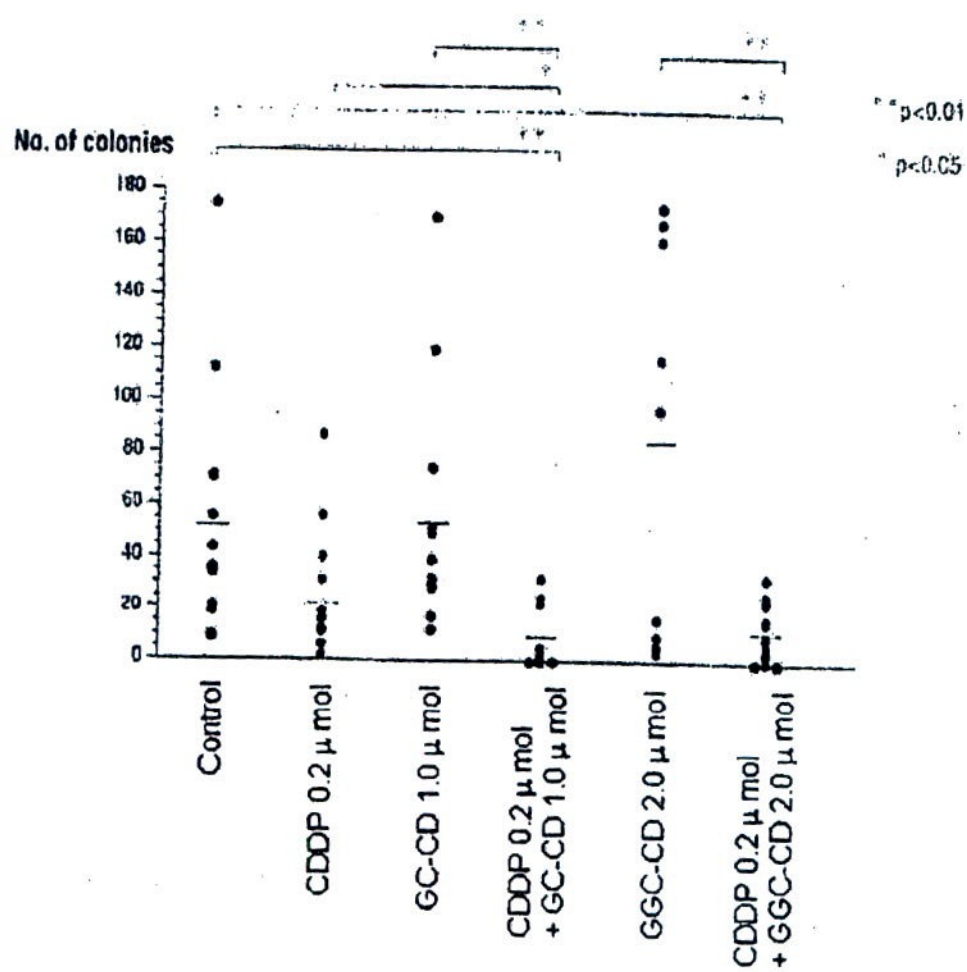


Fig. 9



## EP 2 251 014 B1

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

## Non-patent literature cited in the description

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

|                                                                                                                                                                                |                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>CAVELIER ABOGADOS</div> <div></div> <div>Industria y Comercio<br/>SUPERINTENDENCIA</div> | <div>COLO-17862-0841-0003-1</div> <div>Espacio reservado para el adhesivo de radicación</div> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. y NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION  
GUNMA UNIVERSITY

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa    Micro☐    Pequeña☐    Mediana☐    Otra☐

Documento de identificación:    ☐ C.C.    ☐ C.E.    ☐ NIT    ☐ Otro Número\_\_\_\_\_

| Nacionalidad/País de constitución | Dirección y domicilio del titular                          | Ciudad          |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------|
| Japón                             | 2-9 Kanda-Tsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japón | Tokyo           |
| y                                 | y                                                          | y               |
| Japón                             | 4-2 Aramaki-machi, Maebashi-shi, Gunma 371-8510, Japón     | Gunma           |
| Respectivamente                   | Respectivamente                                            | Respectivamente |

| Dirección electrónica                                            | No. Fax    | Número telefónico |
|------------------------------------------------------------------|------------|-------------------|
| <a href="mailto:clientes@cavelier.com">clientes@cavelier.com</a> | 2 11 86 50 | 3 47 36 11        |

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

|                                             |                                                |                                      |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Apellidos y Nombre<br>De Páez Luz Clemencia | Documento de identificación<br>C.C. 35.456.344 | Tarjeta profesional<br>T.P.A. 23.555 |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|

31

|                                                                                                                                                                                             |            |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------|
| Dirección y domicilio                                                                                                                                                                       |            | Ciudad            |
| Carrera 4ª No. 72 –35                                                                                                                                                                       |            | Bogotá            |
| Dirección electrónica                                                                                                                                                                       | No. Fax    | Número telefónico |
| <u>cavelier@cavelier.com</u>                                                                                                                                                                | 2 11 86 50 | 3 47 36 11        |
| En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general |            |                   |

4. Datos del trámite

|                                                                                                  |                                                                                          |                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>CONVERSION</div> <div>Expediente _____<br/>_____<br/>_____<br/>De: _____<br/>A: _____</div> | <div>DIVISION</div> <div>Expediente : <u>10.123.058</u><br/>De: _____<br/>A: _____</div> | <div>FUSION</div> <div>Expediente _____<br/>_____<br/>_____<br/>De: _____<br/>A: _____</div> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|

5. Comprobante de Pago No. 15-0085727

Fecha. 2015/08/03

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$478.000.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☒ Poderes de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. y NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

|                              |                                                                                      |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 7. Firma                     |                                                                                      |
| Nombre y apellidos           | Firma                                                                                |
| <b>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</b> |  |
| C.C. 35.456.344 DE Usaquén   | Tarjeta Profesional 23.555                                                           |

**NOTA:** Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **10.123.058**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. **2856** notificado por fijación en lista del 24 de marzo de 2015. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 05 de octubre de 2010 y la prioridad que allí se reivindica el 05 de marzo de 2008.

**Nota:** La copia básica original se encuentra en el expediente No. **10.123.058**