

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

160
153

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03887918 00000004
Fecha (MM): 2005-11-25 16:15:51
Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 530 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 3

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase
Nacional PCT para "COMBINACIONES
ANTINEOPLASICAS TALES COMO RAPAMICINA
JUNTO CON GEMCITABINA O FLUOROURACIL".-
Clase A61K 45/06.-Expediente número 03-087.918.-

1. Me refiero a mi memorial de 25 de Noviembre de 2004.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número 553 de 30 de Junio de 2005, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente Invención.
3. Por otro lado, atentamente me permito manifestar a usted que en el extracto de la solicitud arriba nombrada, publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial número 553 de 30 de Junio de 2005, página 512, el número de la publicación internacional aparece en forma equivocada, el número correcto de la publicación es **WO 02/080975 A1**, tal como consta en el petitorio ya presentado.
4. En vista de lo anterior, muy comedidamente solicito a usted que las aclaraciones correspondientes sean incluidas en la Fe de Erratas de la próxima Gaceta de la Propiedad Industrial.

161
154

5. Me permito recordar a usted, que tal como se informó en el Petitorio de la Invención, la presente solicitud corresponde a Capítulo II.

6. Anexo me permito presentar recibo número 05-88.657, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

7. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

182-
158

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 83007918 00000004

Folios: 3

Fecha (MS): 2005-11-25 16:15:51

Tramite : B11 PCT-PATENT 379 FASE NACT 538 PETITION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 80,657

FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2005

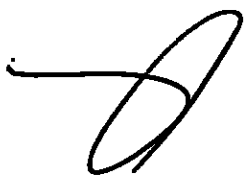
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077333	17/11/2005	120.00
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41400621	17/11/2005	32,832,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	186,000.00
		TOTAL :	186,000.00

SON: CIENTO OCHENTA Y SEIS MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 03- 87918

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

- PCT, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 553,

DE FECHA 30 DE JUNIO DE 2005, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 27 DE SEPTIEMBRE DE 2005.

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI **_____**

NO **_____** **X** **_____**

164
137

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

**Doctora
Alicia Lloreda
Apoderada**

Oficio N° 5805

REFERENCIA	Radicación	03 87918
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	012

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 03 87918, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 64-78
- . Ejemplos: folios 79-91
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 92-94
- . Se reivindica prioridad, presentada en Estados Unidos el 06.04.01, bajo los números 60/282385 y 60/282388

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 17 de la presente solicitud, se refiere a una combinación antineoplásica que comprende una cantidad efectiva de un inhibidor mTOR y un agente antineoplásico antimetabolito.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 45/06

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior, los términos "inhibidor mTOR", "agente antineoplásico antimetabolito" y "modificante bioquímico" son muy amplios y pueden comprender compuestos que no se encuentran revelados en la descripción"

761
158

De la descripción y los ejemplos se desprende el hecho de que los compuestos se administran de manera secuencial y separada, es decir, un método de tratamiento. Es más, en ninguna parte de la descripción o los ejemplos se encuentran composiciones específicas que contengan la combinación que se reivindica, junto con auxiliares farmacéuticos.

La reivindicación 11 caracteriza un producto por el tipo de enfermedad al cual va destinado, lo cual no identifica de ninguna manera la materia técnica que se desea proteger.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 06.04.01-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9952514	"Composición farmacéutica"	21.10.99
2	US 5066493	"Rapamicina en el tratamiento de tumores"	19.11.91
3	WO 9959628	"Terapia de combinación para el tratamiento de tumores"	25.11.99

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 establece que *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*

La publicación WO 9952514 revelan la combinación de compuestos de compuestos antineoplásicos antimetabolitos, junto con rapamicina

La patente US 5066493 se relaciona con combinaciones de rapamicina y antimetabolitos como fluorouracilo

Las reivindicaciones 1 y 8 presente solicitud reivindican una combinación de un inhibidor mTOR y una agente antineoplásico antimetabolito

Comparando elemento por elemento, las anterioridades citadas ya enseñan la combinación que se pretende proteger en dichas reivindicaciones y pueden afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

159

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El art. 18 de la Decisión 486 contempla "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"

La publicación WO 9952514 revelan la combinación de compuestos de compuestos antineoplásicos antimetabolitos, junto con rapamicina

La patente US 5066493 se relaciona con combinaciones de rapamicina y antimetabolitos como fluorouracilo

La solicitud WO 9959628 enseña que las combinaciones de 5-fluorouracilo y lecovorin mejoran la eficacia del 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorectal avanzado.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar combinaciones de un inhibidor mTOR, un agente neoplásico y un modificador bioquímico, es una derivación evidente del estado de la técnica ya que una persona versada en la materia tomaría cualquiera de las composiciones reveladas en WO 9952514 o US 5066493 y la combinaría con las enseñanzas de WO 9959628 para llegar a las composiciones que se reivindican

Finalmente, no se demuestran propiedades o efectos inesperados de las composiciones de la presente solicitud en comparación con los encontrados en los documentos citados

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9952514	1, 8	Novedad
		1-17	Nivel inventivo
2	US 5066493	1,8	Novedad
		1-17	Nivel Inventivo
3	WO 9959628	1-17	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

11 MAYO 2007

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TÉCNICO Número 0688	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------

157
(60)

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: A61K 31/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/52514 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. Oktober 1999 (21.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT99/00093 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. April 1999 (14.04.99) (30) Prioritätsdaten: A 636/98 14. April 1998 (14.04.98) AT (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten außer US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US). ELI LILLY GES.MBH [AT/AT]; Barichgasse 40-42, A-1031 Wien (AT). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/A anmelder (nur für US): MARGREITER, Raimund [AT/AT]; Dorfplatz 27, A-6103 Reith b. Seefeld (AT). KONWALINKA, Günther [AT/AT]; Lala-Znegg-Strasse 2, A-6020 Innsbruck (AT). (74) Anwältin: SCHWARZ, Albin usw.; Wipplingerstrasse 32/22, A-1010 Wien (AT).	(52) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, TR, UA, US, VN, YU, ZA, europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	

(54) Title: **PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

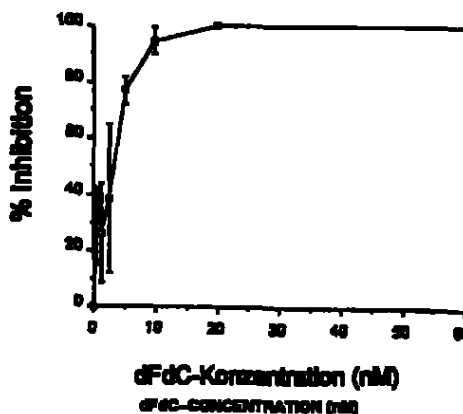
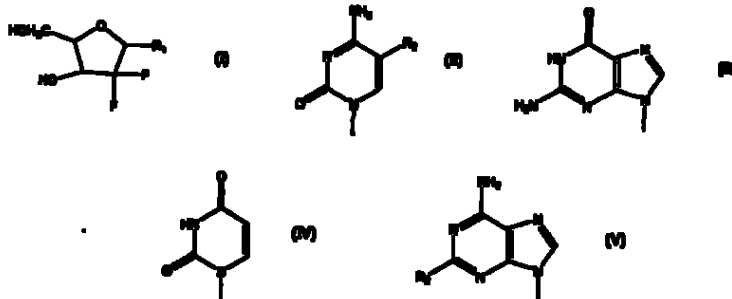
(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG**

(57) Abstract

The invention relates to the use of a compound of formula (I), wherein R₁ is a base defined by one of the formulas (II), (III), (IV), (V), and R₂ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, bromine, fluorine, chlorine or iodine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof to produce a medicament for immunosuppressive therapy of the human or animal body.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), worin R₁ eine durch eine der Formeln (II), (III), (IV), (V), definierte Base ist und R₂ Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, Brom, Fluor, Chlor oder Iod ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur immunsuppressiven Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers zur Verfügung.

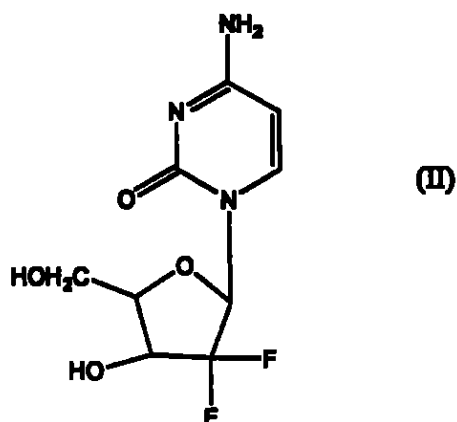


168
161

continua, Aktinisches Retikuloid, AIDS, Alopezie, Alport-Syndrom, amyotrophische Lateralsklerose, Stomatitis aphthosa, Pure red cell aplasia, aplastische Anämie, Asthma, atopische Dermatitis, Autoimmun-Enteropathie, Behcet-Krankheit, bullöses Erythema exsudativum multiforme, bullöses Pemphigoid, Biliäre Zirrhose, Cornea-Schmelzsyndrom (engl.: corneal melting syndrome), Crohn-Krankheit, Dermatitis herpetiformis, Dermatomyositis, Diabetes mellitus, Duchenne-Form der Muskelatrophie, Ekzem, Epidermolysis bullosa, Erythema nodosum leprosum, familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose, Felty-Syndrom, Granuloma anulare, Grave-Ophthalmopathie, hämolytische Anämie, Hämphilie, Hepatitis, Ichthyosis, entzündliche Erkrankung des Darms (engl.: inflammatory bowel disease), interstitielle Cystitis, interstitielle Lungenkrankheit, Keratokonjunktivitis, Histiozytose der Langerhans-Zellen, T-Zell-Leukämien, B-Zell-Leukämien, Lymphome, Lichen planus, Makrophagenaktivierungssyndrom, Mooren-Ulcus, Morphaea, multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Nephropathie, nephrotisches Syndrom, Pustulosis palmaris et plantaris, Pemphigus, persistierende Photosensibilität, Pityriasis rubra pilaris, Polymyositis, Psoriasis, Arthritis psoriatica, Lungenfibrose, Pyoderma gangraenosum, retikuläre erythematöse Mucinosia, Rheumatoide Arthritis, Sarkoidose, Skleritis, Sklerodermie, serpiginöse Choroiditis, Sjogren-Syndrom, Sprue, Sweet-Syndrom, Systemischer Lupus erythematodes, systemische Sklerose, Thrombozytopenie, Epidermolysis acuta toxica, Colitis ulcerosa, Uveitis, Weber-Christian-Krankheit, arzneimittelinduzierte Weber-Christian-Pannikulitis, Wegener-Klinger-Granulomatose.

5. Verwendung gemäß Anspruch 3 zur Unterdrückung der Abstoßung von Knochenmarktransplantaten, Herztransplantaten, Hornhauttransplantaten, Dünndarmtransplantaten, Lebertransplantaten, Lungentransplantaten, Pankreastransplantaten, Nierentransplantaten und Hauttransplantaten.

6. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Verbindung der Formel I 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der Formel II



16.2

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz das Hydrochlorid ist.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei das Gemcitabinhydrochlorid mit einem oder mehreren von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) kombiniert ist.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung in Dosiseinheitsform, welche von 1 bis 10 mg Gemcitabinhydrochlorid und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein Streckmittel oder ein Vehikel dafür umfaßt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche umfaßt:

- eine Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,
- eines oder mehrere von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) und
- einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein Streckmittel oder ein Vehikel dafür.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, worin die Verbindung der Formel I 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der in Anspruch 6 genannten Formel II oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, worin das pharmazeutisch annehmbare Salz das Hydrochlorid ist.

13. Pharmazeutisches Produkt, welches eine Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und eines oder mehrere von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) in Kombination zur gleichzeitigen, getrennten oder aufeinanderfolgenden Verwendung bei der Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers enthält.

17D
163

14. Pharmazeutisches Produkt gemäß Anspruch 13, worin die Verbindung der Formel I 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der in Anspruch 6 genannten Formel II oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

15. Pharmazeutisches Produkt gemäß Anspruch 14, worin das pharmazeutisch annehmbare Salz das Hydrochlorid ist.

United States Patent [19]
Schgal et al.

[11] **Patent Number:** 5,066,493
[45] **Date of Patent:** Nov. 19, 1991

127
109

[54] **RAPAMYCIN IN TREATMENT OF TUMORS**

[75] **Inventors:** Sarendra N. Schgal, Princeton, N.J.;
Claude Vezina, Oka, Canada

[73] **Assignee:** American Home Products
Corporation, New York, N.Y.

[21] **Appl. No.:** 682,813

[22] **Filed:** Apr. 9, 1991

Related U.S. Application Data

[60] **Continuation-in-part of Ser. No. 391,334, Aug. 9, 1989,**
abandoned, which is a division of Ser. No. 592,193,
Mar. 22, 1984, Pat. No. 4,883,171, which is a continu-
ation of Ser. No. 126,276, Mar. 3, 1980, abandoned,
which is a continuation of Ser. No. 937,626, Nov. 3,
1978, abandoned.

[51] **Int. Cl.** H61K 31/66; H61K 31/505;
H61K 31/415; H61K 35/74

[52] **U.S. Cl.** 424/122; 514/110;
514/274; 514/291

[58] **Field of Search** 514/291, 110, 274;
424/122

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,939,992 12/1975 Schgal et al. 424/122

OTHER PUBLICATIONS

C. P. Eng et al., *J. Antibiotics*, 37, No. 10, 1231-1237
(1984).

C. Vezina et al., *J. Antibiotics*, 28, 721 (1975).

S. N. Schgal et al., *J. Antibiotics*, 28, 727 (1975).

Primary Examiner—Jerome D. Goldberg

Attorney, Agent, or Firm—Walter Patton

[57] **ABSTRACT**

Methods of using rapamycin in the treatment of cancers
or tumors are disclosed.

6 Claims, No Drawings

stering rapamycin; Table 5 shows the prolongation of survival time of female BDF₁ mice implanted with B16 melanocarcinoma by administering rapamycin; and Table 6 shows the prolongation of survival time of male Swiss mice implanted with ependymoblastoma by administering rapamycin.

TABLE 1

Effect of Rapamycin on Survival Time of CDF ₁ Mice Implanted with Lymphatic Leukemia P-338 (septic)						
Dose/Inj. mg/kg	Ave. Wt. Difference of Animals (T - C, g)	Survivors on Day 5	MST days		T/C %	
			T	C	MST	
400	-1.9	6/6	14.1	10.2	138	
200	-2.4	6/6	13.1	10.2	128	
100	-1.6	6/6	13.7	10.2	134	
50	-1.9	6/6	14.3	10.2	140	
25	-1.6	6/6	13.9	10.2	136	
12.5	-0.6	6/6	13.9	10.2	136	

Treatment: Nine intraperitoneal injections starting on day one in a vehicle of saline with Tween-80 (Tide Mark for a derivative of Z-carboxy mono-8-oxadecanoic poly(2-vinyl-L-phenylthio)G). Evaluation: T/C % = Median Survival Time (MST) in days of treated animals (T)/control animals (C) x 100. A T/C % of 125 or greater is considered as a significant prolongation of host survival. Evaluation done on day 32.

TABLE 2

Effect of Rapamycin on Colon 38 Tumor Weight in Mice						
Dose/Inj. mg/kg	Ave. Wt. Difference of Animals (T - C, g)	Survivors on Day 5	MTW mg		T/C %	
			T	C	MTW	
400	-3.4	10/10	188	810	23	
200	-2.0	10/10	209	810	25	
100	-0.8	10/10	272	810	33	
50	-0.8	9/10	320	810	39	
25	-0.4	10/10	368	810	45	
12.5	0.4	10/10	368	810	45	

Treatment: Single intraperitoneal injection on days 2, 9 and 16 in a vehicle of saline with Tween-80. Evaluation: T/C % = Median tumor weight (MTW) estimated from tumor diameter of treated animals (T)/control animals (C) x 100. A T/C % of 42 or less is considered as a significant inhibitor of tumor growth. Evaluation done on day 20.

TABLE 3

Effect of Rapamycin on Survival Time of CDF ₁ Mice Implanted with Colon 26 Tumor						
Dose/Inj. mg/kg	Ave. Wt. Difference of Animals (T - C, g)	Survivors on Day 5	MST days		T/C %	
			T	C	MST	
400	-2.4	10/10	24.3	19.1	137	
200	-1.8	10/10	25.8	19.1	135	
100	-1.4	10/10	29.0	19.1	151	
50	-0.8	10/10	30.6	19.1	160	
25	-0.3	10/10	30.3	19.1	158	
12.5	0.3	10/10	30.4	19.1	159	

Treatment: Single intraperitoneal injection on days 1, 5 and 9 in a vehicle of saline with Tween-80. Evaluation: T/C % = Median survival time (MST) in days of treated animals (T)/control animals (C) x 100. A T/C % of 125 or greater is considered as a significant prolongation of host survival. Evaluation done on day 62.

TABLE 4

Effect of Rapamycin on CDF ₁ Mammary Tumors in CDF ₁ Rat						
Dose/Inj. mg/kg	Ave. Wt. Difference of Animals (T - C, g)	Survivors on Day 5	MTW mg		T/C %	
			T	C	MTW	
400	-4.6	4/10	0	3200	—	
200	-4.5	10/10	323	3200	10	
100	-4.8	10/10	448	3200	14	
50	-4.1	10/10	733	3200	23	
25	-2.4	10/10	823	3200	25	

TABLE 4-continued

Effect of Rapamycin on CDF ₁ Mammary Tumors in CDF ₁ Rat						
Dose/Inj. mg/kg	Ave. Wt. Difference of Animals (T - C, g)	Survivors on Day 5	MTW mg		T/C %	
			T	C	MTW	
12.5	-0.8	10/10	928	3200	29	

Treatment: Single intraperitoneal injection on days 1, 8, 15, 22 and 29 in a vehicle of saline with Tween-80. Evaluation: T/C % = Median tumor weight (MTW) estimated from tumor diameter of treated animals (T)/control animals (C) x 100. A T/C % of 42 or less is considered as a significant inhibitor of tumor growth. Evaluation done on day 32.

TABLE 5

Effect of Rapamycin on B16 Melanocarcinoma in BDF ₁ Mice						
Dose/Inj. mg/kg	Ave. Wt. Difference of Animals (T - C, g)	Survivors on Day 5	MST days		T/C %	
			T	C	MST	
400	-3.5	10/10	22.0	20.1	109	
200	-1.5	10/10	22.3	20.1	110	
100	-1.2	10/10	28.0	20.1	139	
50	-0.7	10/10	25.3	20.1	125	
25	0.1	10/10	28.0	20.1	139	
12.5	0.1	10/10	29.0	20.1	144	

Treatment: Single intraperitoneal injection on each of days 1 through 9 in a vehicle of saline with Tween-80. Evaluation: T/C % = Median Survival Time (MST) in days of treated animals (T)/control animals (C) x 100. A T/C % of 125 or greater is considered as a significant prolongation of host survival. Evaluation done on day 62.

TABLE 6

Effect of Rapamycin on Ependymoblastoma in Swiss Mice						
Dose/Inj. mg/kg	Ave. Wt. Difference of Animals (T - C, g)	Survivors on Day 5	MST days		T/C %	
			T	C	MST	
200	-1.3	10/10	44.0	18.1	243	
100	-2.2	10/10	36.0	18.1	143	
50	-1.3	9/10	34.0	18.1	187	
25	-2.0	10/10	34.0	18.1	187	
12.5	-1.0	10/10	32.3	18.1	178	

Treatment: Single intraperitoneal injection on each of days 1 through 9 in a vehicle of saline with Tween-80. Evaluation: T/C % = Median Survival Time (MST) in days of treated animals (T)/control animals (C) x 100. A T/C % of 125 or greater is considered as a significant prolongation of host survival. Evaluation done on day 62.

Rapamycin also can be used to produce beneficial effects in the treatment of malignant tumors when combined with a therapeutically effective amount of an antineoplastic agent commonly used in cancer therapy. Such antineoplastic agents include the alkylating agents, for example, busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide, mechlorethamine hydrochloride, melphalan, piprobroman, thiotepe and uracil mustard; antimetabolites, for example, cytarabine, fluorouracil, flouxuridine, mercaptopurine, methotrexate and thioguanine; miscellaneous anticancer agents, for example, dacarbazine, hydroxyurea, mitotane, procarbazine hydrochloride, quinacrine hydrochloride, vinblastine sulfate and vincristine sulfate; estrogens, for example, chlorotrianisene, conjugate estrogens (e.g. PREMARIN®), diethylstilbestrol and the like; androgens, for example, methyltestosterone, testosterone and the like; adrenal corticosteroids, for example, prednisone and the like; progestagens, for example, megestrol, hydroxyprogesterone caproate and the like; radioactive isotopes; and antibiotics, for example, bleomycin sulfate, doxorubicin hydrochloride and the like. Suitable methods of administration, compositions and dosages of the antineoplastic

127
165

agents are described in medical textbooks; for instance, "PHYSICIANS' DESK REFERENCE", 32nd ed., Medical Economics Co., Oradell, N.J., U.S.A., 1978 and "AMA DRUG EVALUATIONS", 3rd ed. PSG Publishing Company, Inc., Littleton, Mass., U.S.A. pp 1106-1151, 1977. When used in combination, rapamycin is administered as described previously; however, a lower dose can be used for efficacious results.

We claim:

1. A method of treating colon tumors in a mammal, which comprises administering to said mammal an antitumor effective amount of rapamycin in combination with an antitumor effective amount of the antineoplastic agents 5-fluorouracil and cyclophosphamide.

2. The method of claim 1 wherein rapamycin and said antineoplastic agents are administered sequentially.

3. The method of reducing tumor size in a colon tumor bearing mammal, comprising administering to

said mammal an anti-colon tumor effective amount of rapamycin in combination with an antitumor effective amount of the antineoplastic agents 5-fluorouracil and cyclophosphamide.

4. The method of prolonging the survival time of a colon tumor bearing mammal, which comprises administering to said mammal an anti-colon tumor effective amount of rapamycin in combination with an antitumor effective amount of the antineoplastic agents 5-fluorouracil and cyclophosphamide.

5. The method of claim 1 wherein rapamycin is administered at a dose of 0.5 to 500 mg per kg of body weight.

6. The method of claim 1 wherein rapamycin is administered at a dose of 10 to 250 mg per kg of body weight.

• • • • •

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

173
166

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : A61K 39/00		A2	(11) International Publication Number: WO 99/59628 (43) International Publication Date: 25 November 1999 (25.11.99)
(21) International Application Number: PCT/US99/10750 (22) International Filing Date: 14 May 1999 (14.05.99) (30) Priority Date: 60/085,687 15 May 1998 (15.05.98) US (71) Applicant (for all designated States except US): APHTON CORPORATION [US/US]; Suite 14, 26 Harter Avenue, P.O. Box 1049, Woodland, CA 95776-1049 (US). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): GEVAS, Philip, C. [-/US]; 881 Ocean Drive #23D, Key Biscayne, FL 33149 (US). GRIMES, Stephen [-/US]; 551 Rutgers Drive, Davis, CA 95616 (US). KARR, Stephen, L. [-/US]; 2265 Halsey Circle, Davis, CA 95616 (US). WATSON, Susan, A. [-/GB]; #5 Seaton Close, Edwalton, Nottingham NG2 6RB (GB). MICHAELI, Dov [-/US]; 21 Marina Vista Avenue, Larkspur, CA 94939 (US). (74) Agents: DRIVAS, Dimitrios, T. et al.; White & Case LLP, Patent Dept., 1155 Avenue of the Americas, New York, NY 10036 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HK, HU, IL, IN, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	
(54) Title: COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF TUMORS			
(57) Abstract			
The present invention relates to a combination therapy method for treating gastrin-dependent tumors. The method comprises the immunization of a patient with an anti-gastrin (17) immunogenic composition in combination with the administration of chemotherapeutic agents such as 5-fluorouracil and leucovorin.			

124
167

775
168

pathway, as gastrin amidation only occurs in secretory granules (Varro et al., 1994).

Endogenously produced gastrin also acts as an autocrine growth factor, since the basal growth of a colorectal cell line was shown to be inhibited by an anti-gastrin antibody (Hoosein et al., 1988). This was confirmed in a second study in which Northern blot analysis revealed gastrin mRNA in the same cell lines and radioimmunoassay revealed gastrin-like immunoreactivity in cell culture supernatant (Hoosein et al., 1990). Gastrin peptides also possess paracrine roles (Watson et al., 1991b) which was confirmed (Finley et al., 1993) in experiments showing gastrin immunoreactivity more predominant in subpopulations of malignant colorectal mucosal cells.

When G17 binds to its receptor a G17/receptor complex is formed which stimulates cell growth by way of secondary messengers for regulating cell function (Ullrich et al. 1990). The binding of G17 to the CCK- B/gastrin receptor leads to activation of phosphatidylinositol breakdown, the protein kinase C activation with a resultant increase in intracellular calcium ion concentration, and the induction of *c-fos* and *c-jun* protooncogenes via the mitogen-activated protein kinase, which has been implicated in the regulation of cell proliferation (Tadisco et al. 1995). Additionally, gastrin binding to the CCK-B/gastrin receptor has been associated with the subsequent increase in phosphorylation by a tyrosine kinase, the pp125FADK(focal adhesion kinase), which may also have a role in the transmission of mitogenic signals (Tanaguchi et al. 1994).

Colorectal cancer remains a formidable disease to treat, as only minor improvements in survival have been obtained in recent years. Surgery is an effective treatment of the primary disease, but it is ineffectual against residual occult disease, which is frequently present. Radiation therapy post-surgery is generally recommended for patients with rectal cancers to reduce the risks of recurrence of the disease. Chemotherapy with 5-fluorouracil(5-FU) has been the most traditional effective therapy following surgery in patients with more advanced colorectal cancers. However, 5-FU therapy has been shown to be only of marginal benefit to the patient, since 5-FU is highly toxic and the therapy is costly and does not appear, alone or in combination with other cytotoxic drugs, to significantly prolong survival. In most instances, occult or inoperable colorectal tumors do not respond well to chemotherapy or radiation, and new treatments are needed to supplement present procedures.

Recently, several studies have shown that adjuvant combination chemotherapy with 5-FU and Leucovorin improves the efficacy of 5-FU in patients with advanced colorectal cancer. Leucovorin is a folic acid derivative, also known as folinic acid, Citrovorum factor, or 5-formyl-5,6,7,8,-tetrahydrofolic acid. The studies show that in Dukes' stage C patients, 5-

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 03- 87918

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

- PCT, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 553,

DE FECHA 30 DE JUNIO DE 2005, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 27 DE SEPTIEMBRE DE 2005.

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

Si ☐ ☐

NO ☒ ☐

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	03-87918	Fecha de radicación	02.10.05
Nº Prioridad	0560/792385	Fecha de prioridad	06.04.01
Palabras clave			
Admancia			
Mishurau			
Loudoung - Loudoung			

170

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE BUCIOS			
A61K 45/04			

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES			
WO 02/08097			
Patente Original			

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
CHPD			
SPR 2004			
QAD 100			

INFORMES DE EXAMEN EN OTROS PAÍSES			
Oficina			

ANTERORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Resumen	Referencia
WO 9952514	Nov	1-17
US 5066493	Nov	
WO 9959578	Nov	

LITERATURA NO PATENTE		
Documento	Resumen	Referencia

Observaciones	Falta claridad

Fecha del examen	02.05.05
------------------	----------