



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-87918

21. EXPEDIENTE N°

4. TÍTULO

"COMBINACIONES ANTINEOPLASICAS TALES COMO RAPAMICINA JUNTO CON
GEMCITABINA O FLUOROURACIL"

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 45/06

1. SOLICITANTE

WYETH

DOMICILIO

MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

REPRESENTANTE LEGAL

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P.10.784
Código 231

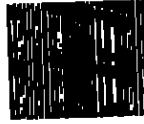
BOGOTÁ,D.C.

02 OCT. 2003

SS. ar

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 087918 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03087918 00000000

Folios: 94

Fecha (AMD): 2003-10-02 16:36:36

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
NJ 07940-0874 Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Madison,
Estado de New Jersey, Estados Unidos
De América.Lugar de Constitución: Estado de
Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre GIBBONS, James, Joseph, Jr.; DUKART, Gary y FRISCH, Jurgen, Hermann, Ernst

Dirección: 33 Terrace Drive, Westwood, NJ 07875; 1714 Benjamin Drive, Ambler, PA 19002
y Johannes-Acker-Strasse 15, 35041 Marburg.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA y ALEMANIA.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/10912

Fecha: 05-04-02

Publicación Internacional No. WO 02/080875 A1

Fecha: 17-10-02

⑥

Título (54) "COMBINACIONES ANTINEOPLASICAS TALES COMO RAPAMICINA JUNTO CON
GEMCITABINA O FLUOROURACIL"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 45/06

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

6-04-01

60/282,385

US

6-04-01

60/282,388

⑨

Comprobante de Pago No. 03-70.196

Fecha: Septiembre 25, 2003

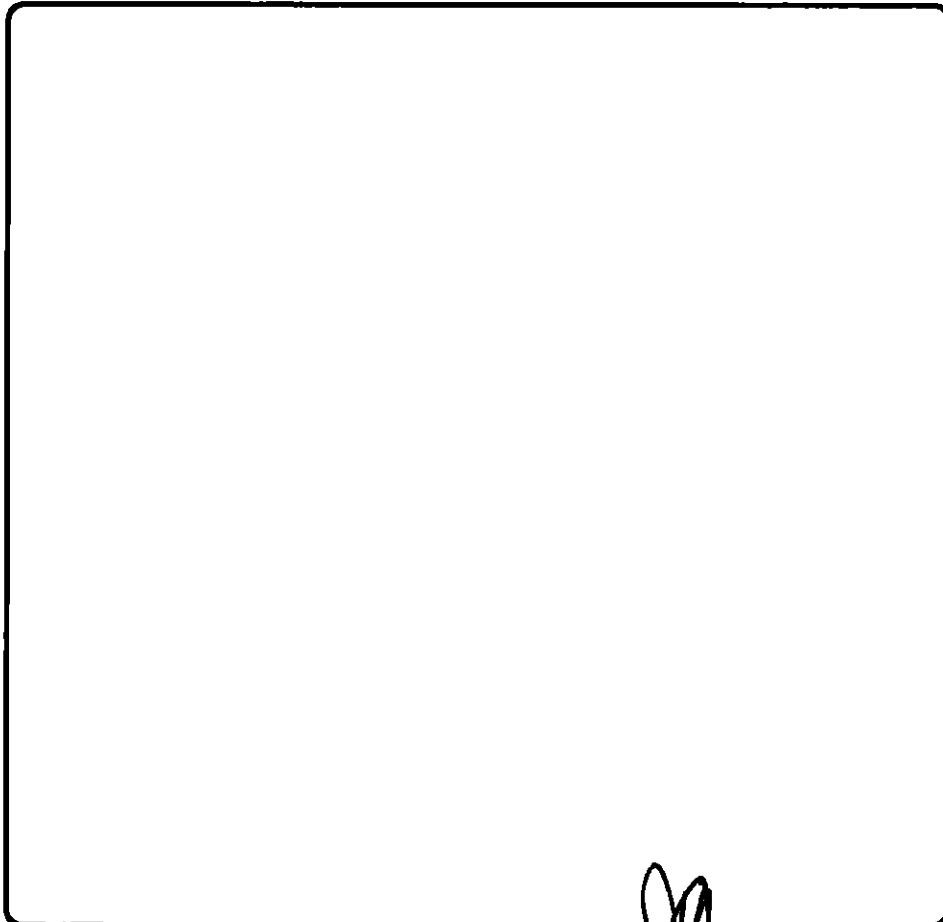
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03087918 00000000 Folios: 94

Fecha (AMD): 2003-10-02 16:36:36

Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 70,196
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7030467	25/09/2003	10,516,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

16-11 4

TRADUCCION OFICIAL No. 2002-07-03-411
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, por WYETH.

Documento escrito simultáneamente en inglés y en español, dado y firmado este día 7 de junio de 2002.

(firma: ilegible)

William H. Calnan; Subsecretario

Certificado Notarial (corporación), documento también escrito en inglés y en español, firma ilegible por Michelle L. Kalbfell.

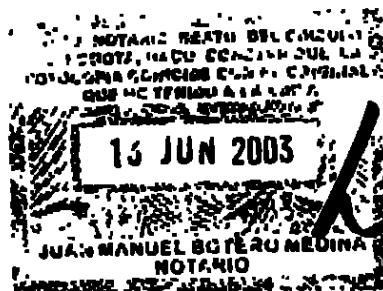
Hay un sello Notarial que dice:

MICHELLE L. KALBFELL

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

La Comisión Expira el 25 de octubre de 2005



APOSTILLA

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

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. Este documento público ha sido firmado por:

MICHELLE L. KALBFELL

3. actuando como:

NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY

4. lleva el sello/estampilla de

MICHELLE L. KALBFELL, NOTARIO

CERTIFICADO

5. en TRENTON, NEW JERSEY
6. el día 10 de junio de 2002
7. por. John E McCormac, CPA; TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A152470
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)

Hay un sello dorado.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 3 de julio de 2002, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial.

Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
7117 4 18917
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 JUL -4 P 12
JEF DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTAR: 3 SEPTO DEL EJECUTIVO
B-107A, 430 CONSIDERAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HA TENIDO A LA VISTA
13 JUN 2003
JUAN MANUEL ROYERO
SECRETARÍA DE JUSTICIA

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

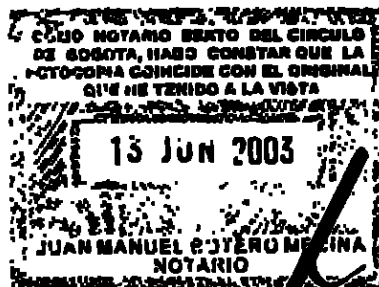
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF JUNE 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A152470
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

Hoy 7 de Junio de 2002, compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Secretario Asistente

de Wyeth
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce
legalmente su objeto conforme a las leyes del Estado
de Delaware, Estados Unidos de América; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder, que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella;
y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Madison

Estado de New Jersey, con fecha April 25, 2002
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

On this 7th day of June , 2002 ,
personally came William H. Calnan

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

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

The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at

Madison, State of New Jersey, under date of
April 25, 2002, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Michelle L. Kalfell
MICHELLE L. KALFELL
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2108803
Qualified in Morris County

Los abajo firmados,

Wyeth

Organizada y Existente de Conformidad
con las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

con domicilio en

Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

William H. Calnan; Secretario Asistente

The undersigned,

Wyeth

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

of

Organized and existing under
the laws of Delaware, United
States of America.

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

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

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 7th day of June 2002



William H. Calnan; Assistant Secretary
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US 02/10912

Castilla III TEXTO DEL RESUMEN (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

COMBINACIONES ANTINEOPLASICAS

La invención provee el uso de una combinación de un inhibidor mTOR tal como una rapamicina y un agente antineoplásico antimetabolito tales como gemcitabina o fluorouracil en el tratamiento de neoplasmas.

13
6

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/10912

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K 45/06 A61K31/436 A61K31/7068 A61K31/513 A61K31/519
A61P35/00 //(A61K31/7068,31:436), (A61K31/7068,31:519,31:436),
(A61K31/513,31:436), (A61K31/519,31:513,31:436)

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 A61K A61P

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

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI, Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X Y	WO 99 52514 A (ELI LILLY GES MBH ;KONWALINKA GUENTHER (AT); MARGREITER RAIMUND (A) Octubre 21, 1999 (1999-10-21) reivindicaciones 6-15 ---	1-9,14 18-21, 24-28,31 1-31
X Y	US 5 066 493 A (SEHGAL SURENDRA N ET AL) Noviembre 19, 1991 (1991-11-19) reivindicaciones --- -/-	1-6, 10-15, 18-21, 24-28,31 1-31

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Agosto 8, 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

26/08/2002

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Herrera, S

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1992)

74
11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/10912

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	ENG C P ET AL: "Actividad de la rapamicina (AY-22,989) contra tumores transplantados" THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS. JAPAN OCT 1984, vol. 37, no. 10, Octubre 1984 (1984-10), páginas 1231-1237, XP001098253 ISSN: 0021-8820	1-6, 10-15, 18-21, 24-28,31
Y	resumen	1-31
Y	--- ALEXANDRE J ET AL: "LA RAPAMICINE ET LE CCI-779//LA RAPAMICINA Y CCI-779" CANCER BULLETIN, MEDICAL ARTS PUB, HOUSTON, US, vol. 10, no. 86, Octubre 1999 (1999-10), páginas 808-811, XP001078856 ISSN: 0008-5448 resumen	1-31
Y	--- ALEXANDERE J ET AL: "FASE I DEL ESTUDIO DE CCI-779, UN NUEVO ANALOGO DE RAPAMICINA: RESULTADOS PRELIMINARES" PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 41, no. 41, Marzo 2000 (2000-03), página 613 XP001071217 ISSN: 0197-016X resumen	1-31
P,X	--- PUNT C J A ET AL: "Un estudio de la fase I de dosis escalonadas de CCI-779 en combinación con 5-fluorouracil y leucovorina en pacientes con tumores sólidos avanzados." EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 37, no. Suplemento 6, Octubre 2001 (2001-10), página S17 XP001093978 11 Conferencia Europea del Cancer; Lisboa, Portugal; Octubre 21-25, 2001 Octubre, 2001 ISSN: 0959-8049 resumen	1-7, 10-31
	----- -/-	

25
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/10912

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	BONI J ET AL: "Farmacocinética de dosis escalonadas de CCI-779 en combinación con 5-fluorouracil y leucovorina en pacientes con tumores sólidos avanzados" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 37, no. suplemento 6, Octubre 2001 (2001-10), página S68 XP001093977 11 Conferencia Europea del Cáncer; Lisboa, Portugal; Octubre 21-25, 2001, Octubre, 2001 ISSN: 0959-8049 resumen -----	1-7, 10-31

13
A6

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUADA DE PCT/ISA/210

Continuación de la casilla I.1

Aunque las reivindicaciones 1 a 17 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los afectos alegados del compuesto/composición.

Continuación de la casilla I.1

Regla 39.1(iv) del PCT – Método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia

Continuación de la casilla I.2

La materia objeto de las presentes reivindicaciones es definida por medio de las características funcionales: "inhibidor mTOR" y "agente antineoplásico antimetabolito"

La atención del solicitante es dirigida al hecho de que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones, en lo que concierne a la invención con respecto a la cual no ha sido establecido un reporte de búsqueda internacional no necesita ser el objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1 (e) del PCT). El solicitante es avisado que la política de la EPO cuando actúa como Autoridad de Examen Preliminar Internacional es normalmente no llevar a cabo un examen preliminar de la materia la cual no ha sido buscada. Este es el caso Independiente de sí o no las reivindicaciones son modificadas después de recibido el reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del capítulo II.

27
14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US02/10912

Castilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
2. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA /210
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Castilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/10912

28
15

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9952514 A	21-10-1999	WO 9952514 A2	21-10-1999
		AU 3126799 A	01-11-1999
		BR 9909617 A	12-12-2000
		CA 2327431 A1	21-10-1999
		CN 1312719 T	12-09-2001
		EP 1071433 A2	31-01-2001
		HU 0102671 A2	28-12-2001
		JP 2002511405 T	16-04-2002
		NO 20005179 A	13-10-2000
		PL 343769 A1	10-09-2001
		TR 200002969 T2	22-01-2001
		TR 200101633 T2	21-06-2002
		TW 466112 B	01-12-2001
US 5066493 A	19-11-1991	US 5206018 A	27-04-1993
		US 4885171 A	05-12-1989
		BE 877700 A1	14-01-1980
		JP 55073616 A	03-06-1980
		ZA 7905449 A	25-11-1980

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
WYETH
Patent Law Department
Attn. Milowsky, Arnold S.
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940-0874
UNITED STATES OF AMERICA

Date of mailing
(day/month/year) 26/08/2002

Applicant's or agent's file reference
AM100630/63

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US 02/10912

International filing date
(day/month/year) 05/04/2002

Applicant
WYETH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

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

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

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 30 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

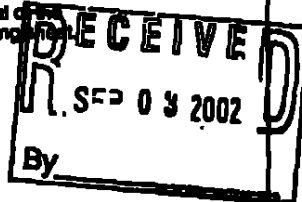
Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Nicolas Michaleczek



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 02/10912

17

20

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

ANTINEOPLASTIC COMBINATIONS

This invention provides the use of an combination of an mTOR inhibitor such as a rapamycin and an antimetabolite antineoplastic agent such as gemcitabine or fluoro uracil in the treatment of neoplasms.

Int. Patent Application No.
PCT/US 02/10912

PCT/US 02/10912

18

IPC 7 A61K45/06 A61K31/436 A61K31/7068 A61K31/513 A61K31/519
A61P35/00 //(A61K31/7068,31:436),(A61K31/7068,31:519,31:436),
(A61K31/513,31:436),(A61K31/519,31:513,31:436)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EMBASE

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 52514 A (ELI LILLY GES MBH ;KONWALINKA GUENTHER (AT); MARGREITER RAIMUND (A) 21 October 1999 (1999-10-21)	1-9, 14, 18-21, 24-28, 31
Y	claims 6-15	1-31
X	US 5 066 493 A (SEHGAL SURENDRA N ET AL) 19 November 1991 (1991-11-19)	1-6, 10-15, 18-21, 24-28, 31
Y	claims	1-31

 Further documents are listed in the continuation of box C.

X Patient family members are listed in annex.

- "A"** document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E"** earlier document but published on or after the international filing date
- "I"** document which may throw doubts on priority claims) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- "O"** document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P"** document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

[†] Inter document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention.

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'2' document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 August 2002

Date of mailing of the international search report

26/08/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. 5518 Patentkan 2
M. - 3280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 upo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.

PCT/US 02/10912

19

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ENG C P ET AL: "Activity of rapamycin (AY-22,989) against transplanted tumors." (A) THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS. JAPAN OCT 1984, vol. 37, no. 10, October 1984 (1984-10), pages 1231-1237, XP001098253 ISSN: 0021-8820	1-6, 10-15, 18-21, 24-28,31
Y	abstract	1-31
Y	ALEXANDRE J ET AL: "LA RAPAMYCINE ET LE CCI-779//RAPAMYCIN AND CCI-779" (B) CANCER BULLETIN, MEDICAL ARTS PUB, HOUSTON, US, vol. 10, no. 86, October 1999 (1999-10), pages 808-811, XP001078856 ISSN: 0008-5448	1-31
Y	ALEXANDRE J ET AL: "PHASE I STUDY OF CCI-779, A NOVEL RAPAMYCIN ANALOG: PRELIMINARY RESULTS" (C) PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 41, no. 41, March 2000 (2000-03), page 613 XP001071217 ISSN: 0197-016X	1-31
P,X	PUNT C J ET AL: "A phase I study of escalating doses of CCI-779 in combination with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced solid tumors." (D) EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 37, no. Supplement 6, October 2001 (2001-10), page 517 XP001093978 11th European Cancer Conference;Lisbon, Portugal; October 21-25, 2001, October, 2001 ISSN: 0959-8049	1-7, 10-31
	abstract	

-/--

Form PCT/ISA/210 (Continuation of record sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ints International Application No
PCT/US 02/10912

20

23

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	BONI J ET AL: "Pharmacokinetics of escalating doses of CCI-779 in combination with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced solid tumors." (E) EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 37, no. Supplement 6, October 2001 (2001-10), page S68 XP001093977 11th European Cancer Conference;Lisbon, Portugal; October 21-25, 2001, October, 2001 ISSN: 0959-8049 abstract	1-7, 10-31

Form PCTAB/1910 (continuation of second sheet) (July 1992)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 1-17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

The subject-matter of present claims is defined by means of the functional features: "mTOR inhibitor" and "antimetabolite antineoplastic agent"

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/10912

22

25

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Serial Application No

PCT/US 02/10912

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9952514 A	21-10-1999	WO 9952514 A2	21-10-1999
		AU 3126799 A	01-11-1999
		BR 9909617 A	12-12-2000
		CA 2327431 A1	21-10-1999
		CN 1312719 T	12-09-2001
		EP 1071433 A2	31-01-2001
		HU 0102671 A2	28-12-2001
		JP 2002511405 T	16-04-2002
		NO 20005179 A	13-10-2000
		PL 343769 A1	10-09-2001
		TR 200002969 T2	22-01-2001
		TR 200101633 T2	21-06-2002
		TW 466112 B	01-12-2001
US 5066493 A	19-11-1991	US 5206018 A	27-04-1993
		US 4885171 A	05-12-1989
		BE 877700 A1	14-01-1980
		JP 55073616 A	03-06-1980
		ZA 7905449 A	26-11-1980

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Octubre 17 de 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/080975 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 45/06,
31/436, 31/7068, 31/513, 31/519, A61P 35/00// (A61K 31/7068,
31:436) (A61K 31/7068, 31:519, 31:436) (A61K 31/513, 31:436)
(A61K 31/519, 31:513, 31:436)

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/10912

(22) Fecha de Registro Internacional: Abril 5 de 2002 (05.04.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/282,385	Abril 6 de 2001 (06.04.2001)	US
60/282,388	Abril 6 de 2001 (06.04.2001)	US

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GI, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursiática (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY,
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

(71) Solicitante: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ
07940-0874 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores: GIBBONS, James, Joseph, Jr.; 33 Terrace Drive,
Westwood, NJ 07675 (US). DUKART, Gary; 1714 Benjamin Drive,
Ambler, PA 19002 (US). FRISCH, Jürgen, Hermann, Ernst
Johannes-Acker-Strasse 15, 35041 Marburg (DE).

(74) Agentes: MILOWSKY, Arnold, S. et al.; Wyeth, Patent Law
Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(54) Título: "COMBINACIONES ANTINEOPLASICAS TALES COMO RAPAMICINA JUNTO CON
GEMCITABINA O FLUOROURACIL"

(57) Resumen: La invención provee el uso de una combinación de un inhibidor mTOR tal como una
rapamicina y un agente antineoplásico antimetabolito tales como gemcitabina o fluorouracil en el
tratamiento de neoplasmas.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 October 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/080975 A1

(51) International Patent Classification: A61K 45/06,
31/436, 31/7068, 31/513, 31/519, A61P 35/00 // (A61K
31/7068, 31:436) (A61K 31/7068, 31:519, 31:436) (A61K
31/513, 31:436) (A61K 31/519, 31:513, 31:436)

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/US02/10912

(22) International Filing Date: 5 April 2002 (05.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/282,385 5 April 2001 (06.04.2001) US
60/282,388 6 April 2001 (06.04.2001) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, 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, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NI, SN, TD, TG).

Published:
— with International search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(71) Applicant: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Medi-
son, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventors: GIBBONS, James, Joseph, Jr.; 33 Terrace
Drive, Westwood, NJ 07675 (US). DUKART, Gary; 1714
Benjamin Drive, Amherst, PA 19002 (US). FRISCH, Jer-
gen, Hermann, Ernst; Johannes-Acker-Strasse 15, 35041
Marburg (DE).

(74) Agents: MILOWSKY, Arnold, S. et al.; Wyeth, Patent
Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-
0874 (US).

WO 02/080975 A1

(54) Title: ANTINEOPLASTIC COMBINATIONS SUCH AS RAPAMYCIN TOXETINER WITH GEMCITABINE OR FLUO-
ROURACIL

(57) Abstract: The invention provides the use of a combination of an mTOR inhibitor such as a rapamycin and an antineoplastic
antineoplastic agent such as gemcitabine or fluorouracil in the treatment of neoplasms.

28
95

21

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento de un neoplasma en un mamífero en necesidad del mismo, el cual consiste en suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de una combinación que contiene un inhibidor mTOR y un agente antineoplásico antimetabolito.
2. Un método de tratamiento de un neoplasma de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el inhibidor mTOR, el antimetabolito o ambos son suministrados en cantidades subterapéuticamente efectivas.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el inhibidor mTOR es suministrado en una cantidad subterapéuticamente efectiva.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3 en donde el antimetabolito es suministrado en una cantidad subterapéuticamente efectiva.
5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el neoplasma es uno de los siguientes:
cáncer renal, cáncer de tejidos blandos; cáncer de seno; tumor neuroendocrino del pulmón; cáncer cervical; cáncer uterino; cáncer de cara y cuello; glioma; cáncer de células pulmonares no pequeñas; cáncer de próstata; cáncer

pancreático; linfoma; melanoma; cáncer de células pulmonares pequeñas; cáncer de ovario; cáncer de colon; cáncer de esófago; cáncer gástrico; leucemia; cáncer colorectal; o cáncer primario no conocido.

6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la combinación comprende además un agente modificante bioquímico.
7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente modificante bioquímico es leucovorin o levofilinato.
8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el antimetabolito es gemcitabina.
9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el neoplasma es cáncer pancreático.
10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el antimetabolito es 5-fluorouracil.
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la combinación comprende además un agente modificante bioquímico.
12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende suministrar a dicho

32
29

32

mamífero una cantidad efectiva de una combinación de un inhibidor mTOR, 5-fluorouracil, y leucovorin.

13. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde el neoplasma es cáncer colorectal.
14. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el inhibidor mTOR es una rapamicina.
15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la rapamicina es rapamicina.
16. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la rapamicina es 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina.
17. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la rapamicina es rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.
18. Una combinación antineoplásica que comprende una cantidad efectiva de un inhibidor mTOR y un agente antineoplásico antimetabolito.
19. La combinación de la reivindicación 18, que comprende además un agente modificante bioquímico.
20. La combinación de la reivindicación 19, en donde el inhibidor mTOR es una rapamicina.

21. La combinación de la reivindicación 19, en donde la rapamicina es rapamicina.
22. La combinación de la reivindicación 19, en donde la rapamicina es 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina.
23. La combinación de la reivindicación 19, en donde la rapamicina es rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.
24. Un producto que comprende un inhibidor mTOR y un agente antineoplásico antimetabolito como una preparación combinada para uso secuencial, simultáneo o separado en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero.
25. Un producto como el que se reivindica en la reivindicación 24 que comprende además un agente modificador bioquímico.
26. Un producto de acuerdo con la reivindicación 24 o la reivindicación 25 en donde el neoplasma es uno de los siguientes:
cáncer renal; cáncer de tejidos blandos; cáncer de seno; tumor neuroendocrino del pulmón; cáncer cervical; cáncer uterino; cáncer de cara y cuello; glioma; cáncer de células pulmonares no pequeñas; cáncer de próstata; cáncer pancreático; linfoma; melanoma; cáncer de células pulmonares pequeñas; cáncer de ovario; cáncer de colon;

cáncer de esófago; cáncer gástrico; leucemia; cáncer colorectal; o cáncer primario no conocido.

27. Un producto como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en donde el inhibidor mTOR es una rapamicina.
28. Un producto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la rapamicina es rapamicina.
29. Un producto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la rapamicina es 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina.
30. Un producto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la rapamicina es rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.
31. Un producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30 en donde el antimetabolito es gemcitabina o 5-fluorouracil.

32

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method of treating a neoplasm in a mammal in need thereof, which
5 comprises providing to said mammal an effective amount of a combination comprising
an mTOR inhibitor and an antimetabolite antineoplastic agent.
2. A method of treating a neoplasm according to claim 1 wherein either the
mTOR inhibitor, the antimetabolite, or both are provided in subtherapeutically effective
10 amounts.
3. A method according to claim 2 in which the mTOR inhibitor is provided
in a subtherapeutically effective amount.
- 15 4. A method according to claim 2 or claim 3 in which the antimetabolite is
provided in a subtherapeutically effective amount.
5. A method according to any one of claims 1 to 4, wherein the neoplasm
is one of the following:
20 renal cancer; soft tissue sarcoma; breast cancer; a neuroendocrine tumor of the lung;
cervical cancer; uterine cancer; a head and neck cancer; glioma; non-small cell lung
cancer; prostate cancer; pancreatic cancer; lymphoma; melanoma; small cell lung
cancer; ovarian cancer; colon cancer; esophageal cancer; gastric cancer; leukemia;
colorectal cancer; or unknown primary cancer.
25
6. A method according to any one of claims 1 to 5, wherein the
combination further comprises a biochemical modifying agent.
7. A method according to claim 6, wherein the biochemical modifying
30 agent is leucovorin or levofolinate.
8. A method according to any one of claims 1 to 5 in which the
antimetabolite is gemcitabine.

9. A method according to claim 8, wherein the neoplasm is pancreatic cancer.

10. A method according to any one of claims 1 to 5 in which the antimetabolite is 5-fluorouracil.

11. A method according to claim 10, in which the combination further comprises a biochemical modifying agent.

12. A method according to any one of claims 1 to 5 which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of an mTOR inhibitor, 5-fluorouracil, and leucovorin.

13. A method according to any one of claims 10 to 12, wherein the neoplasm is colorectal cancer.

14. A method according to any one of claims 1 to 13, wherein the mTOR inhibitor is a rapamycin.

15. A method according to claim 14, wherein the rapamycin is rapamycin.

16. A method according to claim 14, wherein the rapamycin is 42-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin.

17. A method according to claim 14, wherein the rapamycin is rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylproplonic acid.

18. An antineoplastic combination which comprises an effective amount of an mTOR inhibitor and an antimetabolite antineoplastic agent.

19. The combination of claim 18, which further comprises a biochemical modifying agent.

39 85

20. The combination according to claim 19, wherein the mTOR inhibitor is a rapamycin.
21. The combination according to claim 19, wherein the rapamycin is rapamycin.
22. The combination according to claim 19, wherein the rapamycin is 42-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin.
23. The combination according to claim 19, wherein the rapamycin is rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid.
24. A product comprising an mTOR inhibitor and an antimetabolite antineoplastic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of a neoplasm in a mammal.
25. A product as claimed in claim 24 further comprising a biochemical modifying agent.
26. A product as claimed in claim 24 or claim 25 wherein the neoplasm is one of the following:
renal cancer; soft tissue sarcoma; breast cancer; a neuroendocrine tumor of the lung; cervical cancer; uterine cancer; a head and neck cancer; glioma; non-small cell lung cancer; prostate cancer; pancreatic cancer; lymphoma; melanoma; small cell lung cancer; ovarian cancer; colon cancer; esophageal cancer; gastric cancer; leukemia; colorectal cancer; or unknown primary cancer.
27. A product as claimed in any one of claims 24 to 26, wherein the mTOR inhibitor is a rapamycin.
28. A product according to claim 27, wherein the rapamycin is rapamycin.
29. A product according to claim 27, wherein the rapamycin is 42-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin.

28

35

30. A product according to claim 27, wherein the rapamycin is rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid.

5 31. A product according to any one of claims 24 to 30 in which the antimetabolite is gemcitabine or 5-fluorouracil.

E

36

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AM100630/631	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEPA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US02/10912	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05.04.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06.04.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 A61K45/06		
Solicitante WYETH.		

1. Este reporte de **examen preliminar internacional** ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 5 páginas, incluyendo la carátula.
 - ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).
Estos anexos constan de un total de páginas.

- 3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:**

- | | | |
|------|-------------------------------------|---|
| I | ☒ | Bases del Reporte |
| II | ☐ | Prioridad |
| III | ☒ | No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. |
| IV | ☐ | Falta de unidad de invención |
| V | ☒ | Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. |
| VI | ☐ | Ciertos documentos citados |
| VII | ☐ | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| VIII | ☐ | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional |

Fecha de presentación de la demanda 25.10.2002	Fecha de terminación de este reporte 07.07.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Herrera, S Teléfono No. +49 89 2399-8464

Forma PCT/IPEA/409 (cartula) (Enero 1994)

37 40

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US02/10912

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-17 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-31 como se presentaron originalmente

2. Respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al **nucleótido y/o secuencia amino ácida** revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US02/10912

III. No-establishment of opinion respect to the novelty, inventive level and industrial applicability

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicación No. 1-17

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones No. 17 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

Ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	16,17,22,23,29,30
	No:	Reivindicaciones	1-15,18-21,24-28,31
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-31
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	18-31
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

Sección III

Las reivindicaciones 1 a 17 se relacionan con la materia objeto considerada por esta Autoridad estar cubierta por lo dispuesto en la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no será formulada una opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Sección V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 99 52514 A (ELI LILLY GES MHB; KONWALINKA GUENTHER (AT); MARGREITER RAIMUND (A) 21 de Octubre de 1999 (1999-10-21)

D2: US-A-5 066 493 (SEHGAL SURENDRA N ET AL) 19 de Noviembre de 1991 (1991-11-19)

D3: ENG C P ET AL: 'Actividad de la rapamicina (AY-22,989) contra tumores transplantados.' THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS. JAPAN OCT 1984, vol. 37, no. 10, Octubre de 1984 (1984-10), PAGINAS 1231-1237, XP001098253 ISSN: 0021-8820

D4: ALEXANDRE J ET AL: 'LA RAPAMICINE ET LE CCI-779//LA RAPAMICINA Y CCI-779' CANCER BULLETIN, MEDICAL ARTS PUB, HOUSTON, US, vol. 10, no. 86, Octubre de 1999 (1999-10), paginas 808-811, XP001078856 ISSN: 0008-5448

D5: ALEXANDE J ET AL: 'FASE I DEL ESTUDIO DE CCI-779, UN NUEVO ANALOGO DE RAPAMICINA: RESULTADOS PRELIMINARES' PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 41, Marzo de 2000 (2000-03), pagina 613 XP001071217 ISSN: 0197-016X

2. La materia objeto de las reivindicaciones 1-15, 18-21, 24-28 y 31 no puede ser considerada como novedosa porque todos los documentos D1 a D3 revelan combinaciones que caen dentro del alcance de las presentes reivindicaciones, (cf. las partes indicadas en el reporte de búsqueda). Por lo tanto, los requerimientos del Artículo 33 (2) del PCT no se han llenado.

3. Es bien conocido el uso de la rapamicina y sus derivados junto con agentes antineoplásicos antimetabolito y de tal modo obtener resultados favorables. Para la persona versada es por lo tanto obvio utilizar los derivados de rapamicina definidos en las reivindicaciones 16, 17, 22, 23, 29 y 30 también en combinación con agentes antineoplásicos antimetabolito tales como fluorouracil o gemcitabina. La materia objeto de dichas reivindicaciones por lo tanto carece del nivel inventivo

40 43

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL- HOJA SEPARADA**

Solicitud internacional No.PCT/US02/10912

necesario y los requerimientos del Artículo 33 (3) del PCT no se han llenado.

4261
Docketed
09 JUL 2003

PATENT COOPERATION TREATY

Wyeth
EDSO: AM 100630

AUG - 4 2003

41

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: WILEMAN, David Francis WYETH PHARMACEUTICALS Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL8 OPH GRANDE BRETAGNE		RECEIVED 09 JUL 2003 NTS WJv	PCT
		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)	
		DATE 09 JUL 2003	
		Patents DEPT.	
		Date of mailing (day/month/year)	07.07.2003
Applicant's or agent's file reference AM100630631		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US02/10912	International filing date (day/month/year) 05.04.2002	Priority date (day/month/year) 06.04.2001	
Applicant WYETH			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

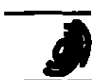
The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

 **European Patent Office**
D-80289 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Ruiz Fernandez, J
Tel. +49 89 2369-7960



45
42

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference AM100630/831	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/US02/0812	International filing date (day/month/year) 05.04.2002	Priority date (day/month/year) 06.04.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K4508		
Applicant WYETH		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 25.10.2002	Date of completion of this report 07.07.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Herrera, S Telephone No. +49 89 2399-8484	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/10912**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*):

Description, Pages

1-17 as originally filed

Claims, Numbers

1-31 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:
- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.
4. The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:
5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US02/10912

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-17

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-17 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

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

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	16,17,22,23,29,30
	No: Claims	1-15,18-21,24-28,31
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-31
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	18-31
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

45/48

Section III

Claims 1-17 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Section V

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 99 52514 A (ELI LILLY GES MBH ;KONWALINKA GUENTHER (AT); MARGREITER RAIMUND (A) 21 October 1999 (1999-10-21)

D2: US-A-5 066 493 (SEHGAL SURENDRA N ET AL) 19 November 1991 (1991-11-19)

D3: ENG C P ET AL: 'Activity of rapamycin (AY-22,989) against transplanted tumors.' THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS. JAPAN OCT 1984, vol. 37, no. 10, October 1984 (1984-10), pages 1231-1237, XP001098253 ISSN: 0021- 8820

D4: ALEXANDRE J ET AL: 'LA RAPAMYCINE ET LE CCI-779//RAPAMYCIN AND CCI-779' CANCER BULLETIN, MEDICAL ARTS PUB, HOUSTON, US, vol. 10, no. 86, October 1999 (1999-10), pages 808-811, XP001078856 ISSN: 0008-5448

D5: ALEXANDRE J ET AL: 'PHASE I STUDY OF CCI-779,A NOVEL RAPAMYCIN ANALOG: PRELIMINARY RESULTS' PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 41, no. 41, March 2000 (2000-03), page 613 XP001071217 ISSN: 0197-016X

2. The subject-matter of claims 1-15,18-21,24-28 and 31 cannot be considered as novel in that documents D1 to D3 all disclose combinations falling under the scope of the present claims, (cf. parts indicated in the search report). The requirements of Article 33 (2) PCT have therefore not been fulfilled.
3. It is already well known to use rapamycin and its derivatives together with antimetabolite antineoplastic agents and thereby obtain favorable results. For the skilled person it is therefore obvious to use the rapamycin derivatives defined in claims 16,17,22,23,29 and 30 also in combination with antimetabolite antineoplastic agents such as fluorouracil or gemcitabine. The subject-matter of said claims therefore lacks the necessary inventive step and the requirements of

Article 33 (3) PCT have not been fulfilled.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: WILEMAN, David Francis WYETH PHARMACEUTICALS Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH GRAN BRETAÑA		OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
		Fecha de envío (día/mes/año) 21.01.2003	
Registro de referencia del solicitante o agente AM100630/631		RESPUESTA VENCE Dentro de 3 mes(es) desde la fecha anterior de envío	
Solicitud Internacional No. PCT/US02/10912	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05/04/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06/04/2001	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 A61K45/06			
Solicitante WYETH			

1. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional. 2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases de opinión II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión. ¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d). ¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3. Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9 También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4. Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis. Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6. Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión. 4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 06/08/2003	
--	--

Nombre y dirección de correo de IPEA/ Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d Fax: +49- 89 2399- 4465	Funcionario autorizado/Examinador Herrera, S Funcionario para Formalidades (Incl. Extensión de límites de tiempo) Senkel, H Tel +49-89 2399 8071
---	---

87
48**I. Bases de la Opinión**

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, Páginas:

1-17 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-31 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

82
49

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ reivindicaciones Nos. 1-17,

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos. 1-17 se relaciona con el siguiente asunto/ materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
Ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un opinión escrita no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-15,18-21,24-28,31
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-31
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	

\$3
\$n

FINION ESCRITA

Solicitud internacional No. PCT/US02/10912

- 2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

54
51**Sección III**

Las reivindicaciones 1 a 17 se relacionan con la materia objeto considerada por esta Autoridad estar cubierta por lo dispuesto en la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no será formulada una opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Sección V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 99 52514 A (ELI LILLY GES MHB; KONWALINKA GUENTHER (AT); MARGREITER RAIMUND (A) 21 de Octubre de 1999 (1999-10-21)

D2: US-A-5 066 493 (SEHGAL SURENDRA N ET AL) 19 de Noviembre de 1991 (1991-11-19)

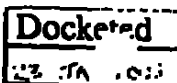
D3: ENG C P ET AL: 'Actividad de la rapamicina (AY-22,989) contra tumores transplantados.' THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS. JAPAN OCT 1984, vol. 37, no. 10, Octubre de 1984 (1984-10), PAGINAS 1231-1237, XP001098253 ISSN: 0021-8820

D4: ALEXANDRE J ET AL: 'LA RAPAMICINE ET LE CCI-779//LA RAPAMICINA Y CCI-779' CANCER BULLETIN, MEDICAL ARTS PUB, HOUSTON, US, vol. 10, no. 86, Octubre de 1999 (1999-10), paginas 808-811, XP001078856 ISSN: 0008-5448

D5: ALEXANDE J ET AL: 'FASE I DEL ESTUDIO DE CCI-779, UN NUEVO ANALOGO DE RAPAMICINA: RESULTADOS PRELIMINARES' PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 41, Marzo de 2000 (2000-03), pagina 613 XP001071217 ISSN: 0197-016X

2. La materia objeto de las reivindicaciones 1-15, 18-21, 24-28 y 31 no puede ser considerada como novedosa porque todos los documentos D1 a D3 revelan combinaciones que caen dentro del alcance de las presentes reivindicaciones, (cf. las partes indicadas en el reporte de búsqueda). Por lo tanto, los requerimientos del Artículo 33 (2) del PCT no se han llenado.
3. Es bien conocido el uso de la rapamicina y sus derivados junto con agentes

antineoplásicos antimetabolito y de tal modo obtener resultados favorables. Para la persona versada es por lo tanto obvio utilizar los derivados de rapamicina definidos en las reivindicaciones 16, 17, 22, 23, 29 y 30 también en combinación con agentes antineoplásicos antimetabolito tales como fluorouracil o gemcitabina. La materia objeto de dichas reivindicaciones por lo tanto carece del nivel inventivo necesario y los requerimientos del Artículo 33 (3) del PCT no se han llenado.



PATENT COOPERATION TREATY

CC: RADNOR *56*From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

WILEMAN, David Francis
WYETH PHARMACEUTICALS
Huntercombe Lane South
Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH
GRANDE BRETAGNE

RECEIVED

23 JAN 2003

PATENTS DEPT.

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

21.01.2003

Applicant's or agent's file reference

AM100830/831

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.

PCT/US02/10912

International filing date (day/month/year)

05/04/2002

Priority date (day/month/year)

06/04/2001

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A61K45/08

Applicant

WYETH

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- E* JAN 27 2003
- I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain document cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(c).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.4 and 66.5.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is: 08/08/2003.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 623655 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized officer / Examiner

Herrera, S

Formalities officer (incl. extension of time limits)

Senkel, H

Telephone No. +49 89 2369 8071



1. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"):

Description, pages:

1-17 as originally filed

Claims, No.:

1-31 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

58
55

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/US02/10912

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-17,

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-17 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

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

☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Rule 68.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability. citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims 1-15, 18-21, 24-28, 31
Inventive step (IS)	Claims 1-31
Industrial applicability (IA)	Claims

56 56

WRITTEN PINION

International application No. PCT/US02/10912

2. Citations and explanations
see separate sheet

7

Section III

Claims 1-17 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Section V

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 99 52514 A (ELI LILLY GES MBH ;KONWALINKA GUENTHER (AT); MARGREITER RAIMUND (A) 21 October 1999 (1999-10-21)
- D2: US-A-5 066 493 (SEHGAL SURENDRA N ET AL) 19 November 1991 (1991-11-19)
- D3: ENG C P ET AL: 'Activity of rapamycin (AY-22,989) against transplanted tumors.' THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS. JAPAN OCT 1984, vol. 37, no. 10, October 1984 (1984-10), pages 1231-1237, XP001098253 ISSN: 0021-8820
- D4: ALEXANDRE J ET AL: 'LA RAPAMYCINE ET LE CCI-779//RAPAMYCIN AND CCI-779' CANCER BULLETIN, MEDICAL ARTS PUB, HOUSTON, US, vol. 10, no. 86, October 1999 (1999-10), pages 808-811, XP001078856 ISSN: 0008-5448
- D5: ALEXANDRE J ET AL: 'PHASE I STUDY OF CCI-779, A NOVEL RAPAMYCIN ANALOG: PRELIMINARY RESULTS' PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 41, no. 41, March 2000 (2000-03), page 613 XP001071217 ISSN: 0197-016X

2. The subject-matter of claims 1-15, 18-21, 24-28 and 31 cannot be considered as novel in that documents D1 to D3 all disclose combinations falling under the scope of the present claims, (cf. parts indicated in the search report). The requirements of Article 33 (2) PCT have therefore not been fulfilled.
3. It is already well known to use rapamycin and its derivatives together with antimetabolite antineoplastic agents and thereby obtain favorable results. For the

38 ~~41~~

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/10912

skilled person it is therefore obvious to use the rapamycin derivatives defined in claims 16,17,22,23,29 and 30 also in combination with antimetabolite antineoplastic agents such as fluorouracil or gemcitabine. The subject-matter of said claims therefore lacks the necessary inventive step and the requirements of Article 33 (3) PCT have not been fulfilled.

59 62

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

63
60
A

COMBINACIONES ANTINEOPLASICAS TALES COMO RAPAMICINA JUNTO CON GEMCITABINA O FLUOROURACIL

Resumen: Objeto y finalidad de la invención

Esta invención se refiere a combinaciones antineoplásicas, más particularmente al uso de combinaciones de un inhibidor mTOR (por ejemplo, rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779)) y un agente antineoplásico antimetabolito en el tratamiento de neoplasmas.

84
61
2

COMBINACIONES ANTINEOPLASICAS TALES COMO RAPAMICINA JUNTO CON GEMCITABINA O FLUOROURACIL

Esta invención se refiere a combinaciones antineoplásicas, más particularmente al uso de combinaciones de un inhibidor mTOR (por ejemplo, rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779)) y un agente antineoplásico antimetabolito en el tratamiento de neoplasmas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La rapamicina es un antibiótico trieno macrocíclico producido por Streptomyces higroscopicus, el cual se ha encontrado que tiene actividad antifúngica, particularmente contra Candida albicans, tanto in vitro como in vivo [C. Vezina et al., J. Antibiot. 28, 721 (1975); S.N. Sehgal et al., J. Antibiot. 28, 727 (1975); H.A. Baker et al., J. Antibiot. 31, 539 (1978); Patente U.S. 3,929,992; y Patente U.S. 3,993,749]. Adicionalmente, la rapamicina sola (Patente U.S. 4,885,171) o en combinación con picibanil (Patente U.S. 4,401,653) ha demostrado tener actividad antitumoral.

Los efectos inmunosupresivos de la rapamicina han sido revelados en FASEB 3, 3411 (1989). La ciclosporina A y el FK-506, otras moléculas macrocíclicas, también han mostrado ser efectivos como agentes inmunosupresivos, y por tanto útiles para prevenir el rechazo de trasplantes [FASEB 3, 3411 (1989); FASEB 3, 5256 (1989);

R.Y. Calne et al., Lancet 1183 (1978); y Patente U.S. 5,100,899]. R Martel et al., [Can. J. Physiol. Pharmacol. 5,48 (1977)] reveló que la rapamicina es efectiva en el modelo experimental de encefalomiелitis alérgica, en un modelo para esclerosis múltiple; en el modelo de artritis adyuvante, en un modelo para artritis reumatoidea; e inhibió efectivamente la formación de anticuerpos del tipo IgE.

La rapamicina es también útil en la prevención o tratamiento del lupus eritematoso sistémico [Patente U.S. 5,078,999], la inflamación pulmonar [Patente U.S. 5,080,899], la diabetes mellitus insulino dependiente [Patente U.S. 5,321,009], desórdenes de la piel, tales como psoriasis [Patente U.S. 5,286,730], desórdenes intestinales [Patente U.S. 5,286,731], proliferación celular en músculos lisos y el engrosamiento íntimo siguiente a lesiones vasculares [Patentes U.S. 5,288,711 y 5,516,781], leucemia/linfoma de células T adultas [Solicitud de Patente Europea 525,960 A1], inflamación ocular [Patente U.S. 5,387,589], carcinomas malignos [Patente U.S. 5,206,018], enfermedad cardíaca inflamatoria [Patente U.S. 5,496,832], y anemia [Patente U.S. 5,561,138].

La rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) es un éster de rapamicina que ha demostrado efectos inhibidores significativos en el crecimiento tumoral tanto en modelos in vitro como in vivo. La preparación y uso de hidroxiésteres de rapamicina, incluyendo CCI-779, se revelan en la Patente U.S. 5,362,718.

El CCI-779 exhibe propiedades citostáticas, como oposición a propiedades citotóxicas, y puede retrasar el tiempo en la progresión de tumores o el tiempo en la recurrencia de tumores. Se considera que el

CCI-779 tiene un mecanismo de acción que es similar al del sirolimus. El CCI-779 reúne y forma un complejo con la proteína citoplásmica FKBP, que inhibe una enzima, mTOR (objetivo mamífero de la rapamicina, también conocido como proteína asociada a la FKBP12-rapamicina [FRAP]). La inhibición de la actividad de la quinasa del mTOR inhibe una variedad de trayectorias en la transducción de señales, incluyendo la proliferación celular estimulada por citoquina, la traducción de mRNAs en varias proteínas clave que regulan la fase G1 del ciclo celular, y la transcripción inducida IL-2, lo que conduce a la inhibición de la progresión del ciclo celular desde G1 a S. El mecanismo de acción del CCI-779 que resulta en el bloqueo de la fase G1 a S es novedoso en un medicamento anticanceroso.

In vitro, el CCI-779 ha mostrado que inhibe el crecimiento de un número de células tumorales histológicamente diversas. Líneas de cáncer del sistema nervioso central (SNC), leucemia (células T), cáncer de seno, cáncer de próstata, y melanoma estuvieron entre los más sensibles al CCI-779. El compuesto detuvo células en la fase G1 del ciclo celular.

Estudios in vivo en ratones pelados han demostrado que el CCI-779 tiene actividad contra xenografos tumorales humanos de distintos tipos histológicos. Los gliomas fueron particularmente sensibles al CCI-779 y el compuesto resultó activo en un modelo de glioma ortóptico en un ratón pelado. La estimulación inducida (derivada de plaquetas) del factor de crecimiento de una línea celular de glioblastoma humano in vitro fue marcadamente suprimido por el CCI-779. El crecimiento de varios tumores pancreáticos humanos en ratones pelados así como también una de dos líneas de cáncer de seno estudiadas in vivo también fue inhibido por el CCI-779.

67
64

5

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención proporciona el uso de combinaciones de un inhibidor mTOR y un agente neoplásico antimetabolito como quimioterapia de combinación antineoplásica. En particular, estas combinaciones son útiles en el tratamiento del cáncer renal, cáncer de tejidos blandos, cáncer de seno, tumor neuroendocrino del pulmón, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer de cara y cuello, glioma, cáncer de células pulmonares no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer pancreático, linfoma, melanoma, cáncer de células pulmonares pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, leucemia, cáncer colorectal, y cáncer primario no conocido. Esta invención también suministra combinaciones de un inhibidor mTOR y de un agente antineoplásico antimetabolito para usarlo como quimioterapia de combinación antineoplásica, en la que se usa dosificación del inhibidor mTOR o del agente antineoplásico antimetabolito o de ambos en dosificaciones subterapéuticamente efectivas.

De acuerdo a como se usa en esta invención, el término "tratamiento" significa tratar un mamífero que tenga una enfermedad neoplásica proporcionando a dicho mamífero una cantidad efectiva de una combinación de un inhibidor mTOR y un agente antineoplásico antimetabolito con el propósito de inhibir el crecimiento del neoplasma en dicho mamífero, la erradicación del neoplasma, o paliación del mamífero.

De acuerdo a como se usa en esta invención, el término "suministrar", con respecto a suministrar la combinación, significa administrar directamente la combinación, o administrar un profármaco,

derivado de, o análogo de uno o ambos componentes de la combinación que formarán una cantidad efectiva de la combinación dentro del cuerpo.

El mTOR es un objetivo mamífero de la rapamicina, también conocido como la proteína asociada de la FKBP12-rapamicina [FRAP]. La inhibición de la actividad de la quinasa del mTOR inhibe una variedad de rutas en la transducción de señales, incluyendo la proliferación celular estimulada por citoquina, la traducción de mRNAs en varias proteínas clave que regulan la fase G1 del ciclo celular, y la transcripción inducida IL-2, lo que conduce a la inhibición de la progresión del ciclo celular desde G1 a S.

El mTOR regula la actividad de por lo menos dos de las proteínas involucradas en la traducción de las proteínas reguladoras del ciclo celular específico (Burnett, P.E., PNAS 95: 1432 (1998) y Isotani, S., J. Biol. Chem. 274: 33493 (1999)). Una de estas proteínas p70s6 quinasa es fosforilada por mTOR en serina 389 así como también en treonina 412. Esta fosforilación puede ser observada en el factor de crecimiento de células tratadas mediante Manchado de Occidente de extractos celulares completos de estas células con anticuerpos específicos para el residuo fosfoserina 389.

De acuerdo a como se usa en esta invención, un "inhibidor mTOR" significa un compuesto o ligando que inhibe la replicación celular al bloquear la progresión del ciclo celular de G1 a S inhibiendo la fosforilación de la serina 389 de la p70s6 quinasa mediante el mTOR.

El siguiente procedimiento de prueba farmacológica estándar puede usarse para determinar si el compuesto es un inhibidor mTOR,

69
66

tal y como se define aquí. El tratamiento del factor de crecimiento de células estimuladas con un inhibidor mTOR tal como rapamicina bloquea completamente la fosforilación de la serina 389 como se evidenció mediante manchado Occidental y como tal constituye un buen ensayo para la inhibición mTOR. De esta manera, lisados celulares completos de células estimuladas por un factor de crecimiento (por ejemplo, IGF1) en cultivo en presencia de un inhibidor mTOR debería fallar en mostrar una banda en un gel acrilamida con capacidad de ser marcado con un anticuerpo específico para serina 389 de p70s6K.

Materiales:

Amortiguador de muestra LDS NuPAGE	(NOVEX Cat #NP0007)
Agente reductor de muestra NuPAGE	(NOVEX Cat #NP0004)
Gel Bis-Tris 4-12% NuPAGE	(NOVEX Cat #NP0321)
Amort. de corrido SDS MOPS NuPAGE	(NOVEX Cat #NP0001)
Nitrocelulosa	(NOVEX Cat #LC2001)
Amortiguador de transferencia NuPAGE	(NOVEX Cat #NP0006)
Hiperpelícula ECL	(Amersham Cat #RPN3114H)
Reactivo detección ELC Manchado de Occidente	(Amersham Cat #RPN2134)

Anticuerpo primario: Fosfo-p70 S6 quinasa (Thr389) (Cell Signaling Cat # 9205)

Anticuerpo secundario: Conjugado cabra anti-conejo IgG-HRP (Santa Cruz Cat # sc-2004)

Métodos:

A. Preparación de los lisados celulares

Se hicieron crecer líneas celulares en un medio basal óptimo suplementado con suero bovino fetal al 10% y penicilina/treptomicina. Para los estudios de fosforilación, se cultivaron células en placas de 6 pozos. Después de que las células pegaron completamente, se sometieron a suspensión del suero. El tratamiento con los inhibidores mTOR varió entre 2 y 16 horas. Después del tratamiento con el fármaco, las células se lavaron una vez con PBS (sol. Salina amortiguada con fosfato sin Mg^{++} ni Ca^{++}) y luego lisadas en 150-200 μ l de amortiguador de muestra LDS NuPAGE por pozo. Los lisados fueron brevemente sonicados y luego centrifugados durante 15 minutos a 14000 rpm. Los lisados se almacenaron a menos $-80^{\circ}C$ hasta ser usados.

El procedimiento de prueba puede también realizarse incubando las células en el medio de crecimiento durante la noche, después de que hayan pegado completamente. Los resultados bajo los dos grupos de condiciones deberían ser los mismos para un inhibidor mTOR.

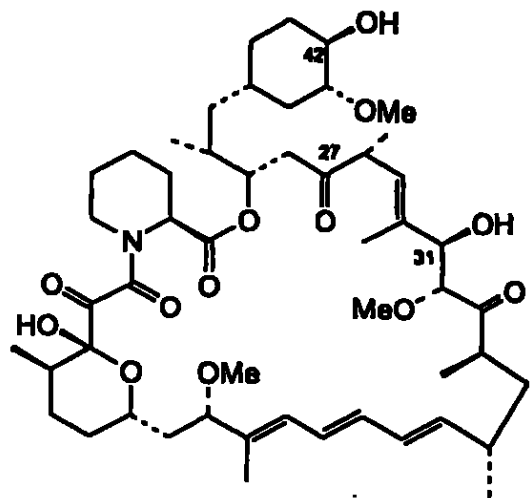
B. Análisis de Mancha de Occidente

- 1) Preparar las muestras totales de proteínas colocando 22.5 μ l de lisado por tubo y luego agregar 2.5 μ l de agente reductor de muestra NuPAGE. Calentar las muestras a $70^{\circ}C$ durante 10 minutos. Realizar electroforesis empleando geles NuPAGE y amortiguadores SDS NuPAGE.

- 31
68
9
- 2) Transferir el gel a una membrana de nitrocelulosa con amortiguador de transferencia NuPAGE. Se bloquean las membranas durante 1 hora con amortiguador de bloqueo (sol. Salina Tris amortiguada con Tween al 0.1% y con leche libre de grasa al 5%). Las membranas se lavan 2 veces con amortiguador de lavado (sol. Salina Tris amortiguada con Tween al 0.1%).
 - 3) Las manchas/membranas son incubadas con el anticuerpo primario P-p70 S6K (T389) (1:1000) en amortiguador de bloqueo durante la noche a 4°C en una plataforma de rotación.
 - 4) Las manchas se lavan 3 veces durante 10 minutos cada una con amortiguador de lavado, y se incuban con el anticuerpo secundario (1:2000) en el amortiguador de bloqueo durante 1 hora a temperatura ambiente.
 - 5) Después de aglutinar con el anticuerpo secundario, las manchas se lavan 3 veces durante 10 minutos cada una con amortiguador de lavado, y 2 veces durante 1 minuto cada una con sol. salina amortiguada con Tris, seguido por detección quimioluminiscente (ELC) y luego se exponen a películas de quimioluminiscencia.

De acuerdo a como se usa en esta invención, el término "una rapamicina" define una clase de compuestos inmunosupresivos que contienen el núcleo básico de rapamicina (mostrado abajo). Las rapamicinas de esta invención incluyen los compuestos que puedan ser química o biológicamente modificados como derivados del núcleo de la rapamicina, mientras mantengan las propiedades inmunosupresivas. En concordancia, el término "una rapamicina" incluye ésteres, éteres, oximas, hidrazonas, y hidroxilaminas de rapamicina, así como también en los que los grupos funcionales en el núcleo de rapamicina haya sido modificado, por ejemplo a través de reducción u oxidación. El término

"una rapamicina" también incluye las sales farmacéuticamente aceptables de rapamicinas, que tengan capacidad de formar sales tales que contengan bien una mitad básica o una mitad ácida.



RAPAMICINA

Se prefiere que los ésteres y éteres de la rapamicina sean de los grupos hidroxilo en las posiciones 42- y/o 31- del núcleo de rapamicina, que los ésteres y éteres de la rapamicina sean de un grupo hidroxilo en la posición 27- (seguido de reducción química de la cetona -27), y que las oximas, hidrazonas, y hidroxilaminas sean de una cetona en la posición -42 (seguido de oxidación del grupo 42-hidroxilo) y de la cetona-27 del núcleo de rapamicina.

Los ésteres y éteres 42- y/o 31- preferidos de rapamicina se revelan en las siguientes patentes, las cuales son incorporadas aquí como referencia: ésteres alquilo (Patente U.S. 4,316,885); ésteres

aminoalquilo (Patente U.S. 4,650,803); ésteres fluorados (Patente U.S. 5,100,883); ésteres amida (Patente U.S. 5,118,677); ésteres carbamato (Patente U.S. 5,118,678); éteres sililo (Patente U.S. 5,120,842); aminoésteres (Patente U.S. 5,130,307); acetales (Patente U.S. 5,51,413); aminodiésteres (Patente U.S. 5,162,333); ésteres sulfonato y sulfato (Patente U.S. 5,177,203); ésteres (Patente U.S. 5,221,670); alcoxiésteres (Patente U.S. 5,233,036); éteres O-arilo, -alquilo, -alquenilo, y -alquinilo (Patente U.S. 5,258,389); ésteres carbonato (Patente U.S. 5,260,300); carbamatos de arilcarbonilo y alcoxycarbonilo (Patente U.S. 5,262,423); carbamatos (Patente U.S. 5,302,584); hidroxíésteres (Patente U.S. 5,362,718); ésteres protegidos (Patente U.S. 5,385,908); ésteres heterocíclicos (Patente U.S. 5,385,909); ésteres gem-disustituidos (Patente U.S. 5,385,910); ésteres amino alcanóicos (Patente U.S. 5,389,639); ésteres fosforilcarbamato (Patente U.S. 5,391,730); ésteres carbamato (Patente U.S. 5,411,967); ésteres carbamato (Patente U.S. 5,434,260); ésteres amidino carbamato (Patente U.S. 5,463,048); ésteres carbamato (Patente U.S. 5,480,988); ésteres carbamato (Patente U.S. 5,480,989); ésteres carbamato (Patente U.S. 5,489,680); N-óxido ésteres protegidos (Patente U.S. 5,491,231); ésteres biotin (Patente U.S. 5,504,091); éteres O-alquilo (Patente U.S. 5,665,772); y ésteres PEG de rapamicina (Patente U.S. 5,780,462). La preparación de estos ésteres y éteres se revela en las patentes arriba citadas.

Los ésteres y éteres -27 preferidos de rapamicina se revelan en la Patente U.S. 5,256,790, la cual se incluye aquí como referencia. La preparación de estos ésteres y éteres se revela en las patentes arriba citadas.

Las oximas, hidrazonas e hidroxilaminas de rapamicina preferidas son las reveladas en las Patentes de U.S. 5,373,014, 5,378,836, 5,023,264, y 5,563,145, las cuales son incorporadas aquí como referencia. La preparación de estas oximas, hidrazonas e hidroxilaminas se revela en las patentes arriba citadas. La preparación de 42-oxorapamicina se revela en la 5,023,263, la cual es incorporada aquí como referencia.

Las rapamicinas particularmente preferidas incluyen rapamicina [Patente U.S. 3,929,992], CCI-779 [rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico]; Patente U.S. 5,362,718], y 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina [Patente U.S. 5,665,772].

Cuando sea aplicable, las sales farmacéuticamente aceptables de la rapamicina pueden formarse a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, ácido acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malónico, mandélico, málico, ptálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, toluensulfónico, alcanforsulfónico, y otros ácidos similarmente aceptables ayudan cuando la rapamicina contiene una mitad básica adecuada. Las sales también pueden formarse a partir de bases orgánicas o inorgánicas, tales como sales metálicas alcalinas (por ejemplo, sodio, litio o potasio) sales de metal alcalino térreas, sales de amonio, sales alquilamonio que contengan de 1-6 átomos de carbono en cada grupo alquilo, y sales trialquilamonio que contengan de 1-6 átomos de carbono en cada grupo alquilo, cuando la rapamicina contiene una mitad ácida adecuada.

Se prefiere que el inhibidor mTOR usado en las combinaciones antineoplásicas de esta invención sea una rapamicina, y más

28
72
13

preferiblemente que el inhibidor mTOR sea una rapamicina, CCI-779, o una 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina.

Según se describe aquí, la CCI-779 fue evaluada como un representante del inhibidor mTOR en el inhibidor mTOR más las combinaciones antimetabolitas de esta invención.

La preparación de CCI-779 se describe en la Patente U.S. 5,362,718, la cual es incorporada aquí como referencia. Cuando se usó CCI-779 como agente antineoplásico, se proyectó que la dosificación inicial por infusión intravenosa estuviera entre 0.1 y 100 mg/m² cuando se administró en un régimen de dosificación diaria (diario durante 5 días, cada 2-3 semanas), y entre aproximadamente 0.1 y 1000 mg/m² cuando se administró en un régimen de dosificación de una vez semanal. Las infusiones orales o intravenosas se prefieren como vías de administración, siendo más preferida la intravenosa.

De acuerdo a como se usa en esta invención, el término "antimetabolito" significa una sustancia que es estructuralmente similar a un intermediario natural crítico (metabolito) en un patrón bioquímico que conduce a la síntesis de DNA o RNA el cual es usado por el huésped en ese patrón, pero que actúa para inhibir la terminación de ese patrón (esto es, síntesis de DNA o RNA). Más específicamente, los antimetabolitos funcionan típicamente (1) compitiendo con los metabolitos por el punto regulatorio o catalítico de una enzima clave en la síntesis de DNA o RNA, o (2) substituyendo por un metabolito que sea normalmente incorporado en el DNA o RNA, y por tanto produciendo un DNA o RNA que no pueda resistir replicación. Las principales categorías de antimetabolitos incluyen (1) análogos de ácido fólico, que son inhibidores de la dihidrofolato reductasa (DHFR); (2)

26
73
14

análogos de purina, que imitan las purinas naturales (adenina o guanina) pero estructuralmente diferentes de modo que inhiben competitivamente o irreversiblemente el procesamiento nuclear del DNA o RNA; y (3) análogos de pirimidina, que imitan las pirimidinas naturales (citosina, timidina, y uracil) pero que son estructuralmente diferentes de modo que inhiben competitivamente o irreversiblemente el procesamiento nuclear del DNA o RNA.

Los siguientes son ejemplos representativos de los antimetabolitos de esta invención.

5-Fluorouracil (5-FU; 5-fluoro-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona que está comercialmente disponible en una crema tópica (FLUOROPLEX o EFUDEX), una solución tópica (FLUOROPLEX o EFUDEX), y como un inyectable que contiene 50 mg/mL de 5-fluorouracil (ADRUCIL o flurouracil).

Floxuradina (2'-deoxi-5-fluorouridina) que está comercialmente disponible como un inyectable que contiene 00 mg/vial de fluxuradina (FUDR o floxuradina).

Tioguanina (2-amino-1,7-dihidro-6-*H*-purina-6-tiona) que está comercialmente disponible en tabletas orales de 40 mg (tioguanina).

Citarabina (4-amino-1-(beta)-D-arabinofuranosil-2(1*H*)-pirimidinona) que está comercialmente disponible como inyectable liposómico que contiene 10 mg/mL de citarabina (DEPOCYT) o como líquido inyectable que contiene entre 1 mg – 1g/vial o 20 mg/mL (citarabina o CYTOSAR-U).

27

79

15

Fludarabina (9-H-Purin-6-amina,2-fluoro-9-(5-O-fosfono-(beta)-D-arabino-furanosil) que está comercialmente disponible como líquido inyectable que contiene 50 mg/vial (FLUDARA).

6-Mercaptopurina (1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona) que está comercialmente disponible en tabletas orales de 50 mg (PURINETHOL).

Metotrexato (MTX; ácido N-[4-[(2,4-diamino-6-pteridinil) metil]metilamino]-benzoil]-L-glutámico) que está comercialmente disponible como líquido inyectable que contiene entre 2.5 – 25 mg/mL y 20 mg-1 g/vial (metotrexato sódico o FOLEX) y en tabletas orales de 2.5 mg (metotrexato sódico).

Gemcitabina (2'-deoxi-2',2'-difluorocitidina monoclóhidrato ((beta)-isómero), que está comercialmente disponible como líquido inyectable que contiene entre 200 mg – 1g/vial (GEMZAR).

Capecitabina (5'-deoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina que está comercialmente disponible como tableta ora de 150 o 500 mg (XELODA).

Pentostatin ((R)-3-(2-deoxi-(beta)-D-eritro-pentofuranosil)-3,6,7,8-tetra-hidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol) que está comercialmente disponible como líquido inyectable que contiene 10 mg/vial (NIPENT).

Trimetrexato (2,4-diamino-5-metil-6-[(3,4,5-trimetoxianilino)metil]-quinazolina mono-D-glucoronato) que está

78

75

16

comercialmente disponible como un líquido inyectable que contiene entre 25 -200 mg/vial (NEUTREXIN).

Cladribina (2-cloro-6-amino-9-(2-deoxi-(beta)-D-
artritropento-furosanil)-purina) que está comercialmente disponible como un líquido inyectable que contiene 1 mg/mL (LEUSTATIN).

La siguiente tabla resume brevemente algunas de las dosificaciones recomendadas de los antimetabolitos listados arriba.

79
 76
 17

FARMACO	DOSIFICACION	REGIMEN
5-Fluorouracil	12 mg/kg oral 6 mg/kg oral 370-600 mg/m ² i.v.	Diario por 4 días Días 6, 8, 10, 12 No fármaco en los días 5, 7, 9 y 11 Dosis por mitad si se observa toxicidad Diario por 5 días, cada 3-4 semanas
Floxuradina (FUDR)	0.1-0.6 mg/kg	Diario por Infusión arterial
Citarabina (DEPOCYT)	50 mg	Cada 14 días por 5 dosis durante período de inducción; seguido cada 28 días para mantenimiento
Citarabina (inyectable)	100 mg/m ² 2-3 g/m ²	Diario por 7 días Dos veces diarias por 2-6 días
Fludarabina (FLUDARA)	25 mg/m ²	30 min infusión por 5 días consecutivos; cada 28 días
6-Mercaptopurina (PURINETHOL)	2.5-5 mg/kg 1.5-2.5 mg/kg	Diario para inducción Diario para mantenimiento
Metotrexato	15-30 mg oral	Diario por 5 días seguidos; repetir 3-5 veces
Gemcitabina (GEMZAR)	1000 mg/m ² /30 min 1000-1250 mg/m ² /30 min	Agente único: una vez semanal por 7 semanas, seguido por 1 semana descanso, luego una vez semanal durante 3 de cada 4 semanas Terapia en combinación: días 1, 8, 15, para ciclos de 28 días, o día 1 y 8 de cada ciclo de 21 días
Capecitabina (XELODA)	2500 mg/m ²	Diario por 2 semanas seguido por un período de descanso de 1 semana
Pentostatin (NIPENT)	4 mg/m ²	Como bolo en inyección o diluido como Infusión Intravenosa (i.v.); cada 2 semanas
Trimetrexato (NEUTREXIN)	45 mg/m ²	Infusión i.v. una vez diariamente por 21 días
Ciadribina (LEUSTATIN)	0.09 mg/kg/día	Infusión continua por 7 días consecutivos

Esta invención también cubre el uso de un inhibidor mTOR más un antimetabolito en donde un agente bioquímico modificador es parte del régimen quimioterapéutico. El término "agente bioquímico modificador" es bien conocido y entendido por aquellos expertos en el arte, como un agente que se da como adjunto a la terapia antimetabolita, el cual sirve para potenciar su actividad antineoplásica, así como también contrarrestar los efectos colaterales del antimetabolito. El leucovorin y el levofolinato son típicamente utilizados como agentes bioquímicos modificantes en la terapia del metotrexato y de 5-FU.

El Leucovorin (ácido 5-formil-5,6,7,8- tetrahidrofólico) está comercialmente disponible como líquido inyectable que contiene entre 5 – 10 mg/mL o 50 – 300 mg/vial leucovorin cálcico o WELLCOVORIN) y como tabletas orales de 5 – 25 mg (leucovorin cálcico).

El Levofolinato (isómero activo farmacológicamente de ácido 5-formil tetrahidrofólico está comercialmente disponible como líquido inyectable que contiene 25 – 75 mg de levofolinato (ISOVORIN) o como tabletas orales de 2.5 – 7.5 mg (ISOVORIN).

Las combinaciones preferidas del inhibidor mTOR más el antimetabolito de esta invención incluyen CCI-779 más gemcitabina; CCI-779 más 5-fluorouracil; y CCI-779 más 5-fluorouracil más leucovorin. Se prefiere que la combinación del CCI-779 más gemcitabina se use en el tratamiento de cáncer pancreático y que la combinación CCI-779 más 5-fluorouracil (con o sin leucovorin) se use en el tratamiento de cáncer colorectal.

La actividad antineoplásica de la combinación del CCI-779 más antimetabolito se confirmó *in vitro* y *in vivo* por procedimientos de prueba farmacológicos estándar utilizando combinaciones de CCI-779 más gemcitabina; y CCI-779 más 5-fluorouracil se confirmó entre las combinaciones más representativas de esta invención. Lo siguiente describe brevemente los procedimientos usados y los resultados obtenidos.

Se emplearon líneas de rhabdomyosarcoma humano Rh30 y Rh1 y la línea de glioblastoma humano SJ-GBM2 para estudios de combinación *in vitro* con CCI-779 y agentes antimetabolitos. Para los estudios *in vivo* se empleó un neuroblastoma humano (NB1643) y una línea de colon humano GC3.

Se determinaron las curvas de respuesta a la dosificación para cada uno de los fármacos de interés. Las líneas celulares Rh30, Rh1 y SJ-G2 se colocaron en placas grupales de 6 pozos a razón de 6×10^3 , 5×10^3 y 2.5×10^4 células/pozo respectivamente. Después de un período de incubación de 24 horas, se agregaron los fármacos así 10%FBS+RPMI 1640 para Rh30 y Rh1 o 15%FBS+DME para SJ-G2. Después de siete días de exposición al medio que contenía el fármaco, se liberaron los núcleos mediante tratamiento de las células con una solución hipotónica seguida de un detergente. Luego se contaron los núcleos en un Contador Coulter. Los resultados de los experimentos fueron graficados y se determinaron por extrapolación los valores IC_{50} (concentración de fármaco que produce 50% de inhibición del crecimiento) para cada fármaco. Debido a que los valores IC_{50} variaron ligeramente de experimento a experimento, se emplearon dos valores que agrupan los IC_{50} para cada fármaco en los estudios de interacción. El punto de máxima interacción entre dos fármacos ocurre cuando estos

están presentes en una proporción 1:1 si el isobolo es de forma estándar. Por lo tanto, cada una de las tres concentraciones IC_{50} aproximadas de CCI-779 se mezclaron en una proporción 1:1 con cada una de las tres IC_{50} s aproximadas de gemcitabina o 5-FU. Esto produjo nueve combinaciones 1:1 de fármacos en cada experimento más tres concentraciones IC_{50} para CCI-779 y el otro fármaco. Este protocolo usualmente resultó en por lo menos una combinación de cada fármaco que contenía un valor IC_{50} . La combinación 1:1 de concentraciones IC_{50} para CCI-779 en cada fármaco de quimioterapia se usó luego para calcular aditividad, sinergismo, o antagonismo utilizando la fórmula de Berenbaum: $x/X_{50} + y/Y_{50} = 1, <1, >1$. Si las tres concentraciones de CCI-779 probadas solas no produjeron un IC que igualara cualquiera de los tres ICs del otro compuesto probado solo, todas las combinaciones 1:1 se revisaron para ver si sus ICs estaban dentro de los ICs adecuados para los fármacos probados solos. De ser así, el efecto era considerado aditivo.

Los resultados obtenidos en el procedimiento de prueba farmacológica estándar *in vitro* mostraron que en ningún caso las combinaciones presentaron menos de un 50% de inhibición del crecimiento lo que indica que las combinaciones eran por lo menos aditivas y no producían evidencia de antagonismo.

Ratones CBA/Cal hembras (Laboratorios Jackson, Bar Harbor, ME), de 4 semanas de edad, fueron inmuno-suprimidos mediante timectomía, 3 semanas más tarde fueron sometidos a radiación de todo el cuerpo (1200 cGy) empleando una fuente ^{137}Cs . Los ratones recibieron 3×10^6 células de médula ósea nucleadas después de 6-8 horas de la irradiación. Se implantaron piezas tumorales de aproximadamente 3 mm^3 en el espacio de los flancos dorsales de los

ratones para iniciar el crecimiento del tumor. Los ratones que tenían tumores fueron agrupados aleatoriamente en grupos de siete antes de iniciar la terapia. Los ratones que presentaban tumores recibieron cada uno el fármaco cuando los tumores estaban de un diámetro aproximado de 0.20 – 1 cm. El tamaño del tumor se determinó en intervalos de 7 días empleando calipers digitales Vernier en interfase con un computador. Los volúmenes de los tumores se calcularon suponiendo que los tumores eran esféricos empleando la fórmula $[(\pi/6) \times d^3]$, en donde d es el diámetro promedio. Se administró CCI-779 en un programa de 5 días consecutivos por 2 semanas con repetición de este ciclo cada 21 días por 3 ciclos. Esto resultó en administración del CCI-779 en los días 1-5, 8-12 (ciclo 1); 21-25, 28-32 (ciclo 2); y 42-46, 49-53 (ciclo 3). La programación del otro fármaco de quimioterapia para cada estudio fue de la siguiente manera:

Gemcitabina en los días 1, 4, 8 en el ciclo 1 solamente.

La combinación de CCI-779 y gemcitabina se evaluó en procedimiento de prueba xenográfico en ratón (GC3) – colon humano. En este procedimiento de prueba, el CCI-779 se administró diariamente x 5 durante 2 semanas consecutivas cada 21 días durante 3 ciclos y la gemcitabina se administró en los días 1, 4, y 8 del primer ciclo solamente. La presencia de CCI-779 no mejoró la regresión del tumor como se vió en el primer ciclo con el tratamiento de gemcitabina. Sin embargo, los grupos tratados con CCI-779 presentaron retraso en el tiempo requerido para alcanzar 2 – 3 veces el volumen de tumor original pretratamiento (versus la gemcitabina sola), lo que indica que existió por lo menos un beneficio aditivo derivado del tratamiento en combinación.

Con base en los resultados de estos procedimientos de prueba farmacológicos, las combinaciones de un inhibidor mTOR más un agente quimioterapéutico antimetabolito son útiles como terapia antineoplásica. Más particularmente, estas combinaciones son útiles en el tratamiento de carcinoma renal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de seno, tumor neuroendocrino del pulmón, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer de cabeza y cuello, glioma, cáncer de células no-pequeñas del pulmón, cáncer de próstata, cáncer pancreático, linfoma, melanoma, cáncer de células pequeñas del pulmón, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer gástrico, leucemia, cáncer colorectal, y otros cáncer primarios desconocidos. Como estas combinaciones contienen por lo menos dos agentes antineoplásicos, el uso de tales combinaciones también considera el uso de combinaciones de cada uno de los agentes en donde uno o ambos agentes se usen en dosificaciones subterapéuticamente efectivas, por tanto disminuyendo así la toxicidad asociada con el agente quimioterapéutico individual.

Al suministrar quimioterapia, agentes múltiples que tengan diferentes modalidades de acción son típicamente empleados como parte de un "coctel" de quimioterapia. Se anticipa que las combinaciones de esta invención serán usadas como parte de cocteles de quimioterapia que puedan contener uno o más agentes antineoplásicos adicionales dependiendo de la naturaleza de la neoplasia a ser tratada. Por ejemplo, esta invención también incluye el uso de la combinación del inhibidor mTOR / antimetabolito junto con otros agentes quimioterapéuticos, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatín, carboplatín, estreptazoin, melfalan, clorambucil, carmustina, metcloretamina, lomustina, bisulfan, tiotepa, ifofamida, o ciclofosfamida); agentes hormonales (por ejemplo, estramustina, tamoxifen, toremifena, anastrozola, o letrozola); antibióticos (por

85
82
23

ejemplo, plicamicina, bleomicina, mitoxantrona, idarubicina, dactinomicina, mitomicina, doxorubicina, o daunorubicina); inmunomoduladores (por ejemplo, interferones, IL-2, o BCG); agentes antimitóticos (por ejemplo, vinblastina, vincristina, teniposida, o vinorelbina); inhibidores topoisomerasa (por ejemplo, topotecan, irinotecan, o etoposida); y otros agentes (por ejemplo, hidroxiurea, trastuzumab, altretamina, retuximab, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginasa, o gemtuzumab ozogamicina).

De acuerdo a como se usa en esta invención, el régimen de combinación puede ser administrado simultáneamente en un régimen escalonado, dando el inhibidor mTOR en un tiempo diferente al del antimetabolito durante el curso de la quimioterapia. Este tiempo diferencial puede variar entre varios minutos, horas, días, semanas o un tiempo más largo entre la administración de los dos agentes. Por lo tanto, el término combinación no necesariamente significa ser administrado al mismo tiempo o como una dosis unitaria, sino que cada uno de los componentes sea administrado durante un período de tiempo deseado. Los agentes pueden también ser administrados por diferentes vías. Por ejemplo, en la combinación de un inhibidor mTOR más un antimetabolito, se anticipa que el inhibidor mTOR sea administrado oral o parenteralmente, siendo preferida la vía parenteral, mientras que el antimetabolito puede administrarse por vía parenteral, oral o por cualquier otro medio aceptable. Para el caso de la combinación CCI-779 con gemcitabina, se prefiere que la gemcitabina se administre parenteralmente. Para la combinación de CCI-779 con 5-y leucovorin, se prefiere que el 5-FU y el leucovorin se administren parenteralmente. Esta combinación puede ser administrada diaria, semanalmente o inclusive una vez al mes. Como es típico para los regímenes quimioterapéuticos, un programa de quimioterapia puede

86

83

24

repetirse varias semanas más tarde, y puede seguir la misma programación de administración para los dos agentes, o puede ser modificado con base en la respuesta del paciente.

En concordancia, esta invención también proporciona un producto que comprende un inhibidor mTOR y un agente antineoplásico antimetabolito como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero.

Como es típico en la quimioterapia, los regímenes de dosificación se monitorean estrictamente por parte del médico tratante, con base en numerosos factores que incluyen la severidad de la enfermedad, la respuesta a la enfermedad, cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento, edad, salud del paciente, y otros desórdenes o tratamientos concomitantes.

Con base en los resultados obtenidos con las combinaciones del representante CCI-779 más el antimetabolito, se proyecta que la dosificación de infusión intravenosa (i.v.) inicial del inhibidor mTOR estará entre aproximadamente 0.1 y 100 mg/m², siendo preferible entre aproximadamente 2.5 y 70 mg/m². También se prefiere que el inhibidor mTOR sea administrado vía i.v. típicamente durante un período de 30 minutos, y aproximadamente una vez por semana. Las dosificaciones iniciales del componente antimetabolito dependerán del componente utilizado, y se basarán inicialmente en la experiencia del médico tratante con los agentes escogidos.

Con base en los resultados obtenidos con las combinaciones de CCI-779 más el antimetabolito, se proyecta que para la combinación del

inhibidor mTOR más la gemcitabina, la dosificación de infusión intravenosa (i.v.) inicial del inhibidor mTOR estará entre aproximadamente 0.1 y 100 mg/m², siendo preferible entre aproximadamente 2.5 y 70 mg/m², y la dosificación de infusión intravenosa (i.v.) inicial de la gemcitabina estará entre aproximadamente 400 y 1500 mg/m², siendo preferible entre aproximadamente 800 y 1000 mg/m². Se proyecta que inicialmente los pacientes recibirán una infusión i.v. por 30 minutos del inhibidor mTOR, seguido inmediatamente por o precedido por una infusión i.v. por 30 minutos de gemcitabina en los días 1 y 8 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Después de uno o más ciclos de tratamiento, las dosificaciones pueden ajustarse hacia arriba o hacia abajo dependiendo de los resultados obtenidos y de los efectos colaterales observados.

Con base en los resultados obtenidos, cuando CCI-779 se usa en combinación con 5-FU y leucovorin, se proyecta que en un régimen de un inhibidor mTOR más 5-FU más leucovorin, la dosificación de infusión intravenosa (i.v.) inicial del inhibidor mTOR estará entre aproximadamente 0.1 y 100 mg/m², siendo preferible entre aproximadamente 2.5 y 70 mg/m², la dosificación de infusión intravenosa (i.v.) inicial de leucovorin estará entre aproximadamente 50 y 500 mg/m², siendo preferible aproximadamente 200 mg/m², y la dosificación de infusión intravenosa (i.v.) inicial del 5-FU estará entre aproximadamente 500 y 7500 mg/m², siendo preferible entre aproximadamente 1000 y 5000 mg/m². Se proyecta que inicialmente la combinación sea administrada de acuerdo con el siguiente régimen: los pacientes recibirán una infusión i.v. por 1 hora de leucovorin una vez por semana durante cada ciclo de tratamiento de 6 semanas; seguido inmediatamente a cada dosis de leucovorin, se administra el 5-FU como una infusión i.v. continua durante 24 horas. El inhibidor mTOR se

administrará al inicio del día 8, del ciclo 1, y se dará una vez por semana como una infusión i.v. durante 30 minutos. Cada ciclo de tratamiento de 6 semanas es seguido por una semana de descanso antes de comenzar el siguiente ciclo de tratamiento de 6 semanas. Después de uno o más ciclos de tratamiento, las dosificaciones pueden ajustarse hacia arriba o hacia abajo dependiendo de los resultados obtenidos y de los efectos colaterales observados.

Para los antimetabolitos comercialmente disponibles, la forma de dosificación existente puede ser utilizada, con dosificación dividida de ser necesario. Alternativamente, dichos agentes o antimetabolitos que no están comercialmente disponibles pueden ser formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Las formulaciones orales que contienen los componentes activos de esta invención pueden consistir de formas orales convencionalmente utilizadas, incluyendo tabletas, cápsulas, formas bucales, trociscos, pastillas y líquidos, suspensiones o soluciones orales. Las cápsulas pueden contener mezclas de los compuestos activos con rellenos inertes y/o diluyentes tales como almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, papa o tapioca), azúcares, agentes endulzantes artificiales, celulosas en polvo, tales como celulosa cristalina y microcelulosa, harinas, gelatinas, gomas, etc. Las formulaciones en tableta útiles pueden hacerse mediante compresión convencional, métodos de granulación húmeda o seca y utilizar diluyentes farmacéuticos aceptables, agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes modificadores de superficie (incluyendo surfactantes), agentes suspendentes o estabilizantes, incluyendo, pero no limitándose a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sulfato lauril de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma acacia, goma xantan,

citrato de sodio, complejos de silicatos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sucrosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolin, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar en polvo. Los agentes modificantes de superficie preferidos incluyen agentes modificantes de superficie no iónicos y aniónicos. Ejemplos representativos de agentes modificantes de superficie incluyen, pero no se limitan a, poloxamer 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetostearyl, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres sorbitan, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato aluminio de magnesio, y trietanolamina. Las formulaciones orales usadas aquí pueden emplear formulaciones estándares de retraso o liberación para alterar la absorción del compuesto(s) activo. La formulación oral puede también consistir de administración del ingrediente activo en agua o un jugo de fruta, que contenga los solubilizantes o emulsificantes según sea necesario.

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

Los compuestos pueden también ser administrados parenteralmente o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como una base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden también prepararse en glicerol, polietilen glicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones usuales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservativo para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de las soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser lo suficientemente fluida para permitir facilidad de envase en jeringa. Debe ser estable bajo las condiciones de manufactura y almacenamiento y debe ser protegida contra posible acción contaminante por parte de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilen glicol y polietilen glicol líquido), mezclas apropiadas de los mismos, y aceites vegetales.

Para el propósito de esta divulgación, se entiende que las administraciones transdérmicas incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y de las capas internas de los pasajes corporales incluyendo los tejidos mucosos y epiteliales. Tales administraciones pueden realizarse empleando los compuestos actuales, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectal y vaginal).

La administración transdérmica puede lograrse a través del uso de un parche transdérmico que contenga el compuesto activo y un portador que sea inerte al compuesto activo, que sea no tóxico a la piel, y que permita la liberación del agente por absorción sistémica hacia el torrente sanguíneo a través de la piel. El portador puede tomar un número cualquiera de formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles, y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser líquidos viscosos o emulsiones semisólidas del tipo aceite-en-agua o

agua-en-aceite. También son viables las pastas que se componen de polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrofilico que contengan el ingrediente activo. Una variedad de dispositivos oclusivos pueden ser usados para liberar el ingrediente activo hacia el torrente sanguíneo tales como una membrana semi-permeable que cubra un reservorio que contenga el ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contenga el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos se conocen en la literatura.

Las formulaciones supositorias pueden hacerse a partir de materiales tradicionales, incluyendo la manteca de cacao, con o sin adición de ceras para alterar el punto de fusión de supositorio, y glicerina. Las bases supositorias solubles en agua, tales como polietilen glicoles de varios pesos moleculares, pueden también ser usadas.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación antineoplásica que comprende una cantidad efectiva de un inhibidor mTOR y un agente antineoplásico antimetabolito.
2. La combinación de la reivindicación 1, que comprende además un agente modificante bioquímico.
3. La combinación de la reivindicación 2, en donde el agente modificante bioquímico es leucovorin o levofolinato.
4. La combinación de la reivindicación 2, en donde el inhibidor mTOR es una rapamicina.
5. La combinación de la reivindicación 2, en donde la rapamicina es rapamicina.
6. La combinación de la reivindicación 2, en donde la rapamicina es 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina.
7. La combinación de la reivindicación 2, en donde la rapamicina es rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.
8. Un producto que comprende un inhibidor mTOR y un agente antineoplásico antimetabolito como una preparación combinada para uso secuencial, simultáneo o

separado en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero.

9. Un producto como el que se reivindica en la reivindicación 8 que comprende además un agente modificante bioquímico.
10. Un producto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente modificante bioquímico es leucovorin o levofolinato.
11. Un producto de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9 en donde el neoplasma es uno de los siguientes:
cáncer renal; cáncer de tejidos blandos; cáncer de seno; tumor neuroendocrino del pulmón; cáncer cervical; cáncer uterino; cáncer de cara y cuello; glioma; cáncer de células pulmonares no pequeñas; cáncer de próstata; cáncer pancreático; linfoma; melanoma; cáncer de células pulmonares pequeñas; cáncer de ovario; cáncer de colon; cáncer de esófago; cáncer gástrico; leucemia; cáncer colorectal; o cáncer primario no conocido.
12. Un producto como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en donde el inhibidor mTOR es una rapamicina.
13. Un producto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la rapamicina es rapamicina.

14. Un producto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la rapamicina es 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina.
15. Un producto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la rapamicina es rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.
16. Un producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15 en donde el antimetabolito es gemcitabina o 5-fluorouracil.
17. Un producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16 en donde el inhibidor mTOR, el antimetabolito, o ambos son proporcionados en cantidades subterapéuticamente efectivos.

95/92

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03007910 00000000
Fecha (AMB): 2003-10-02 16:36:26
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

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

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

1
1
1
63
2

COMPLETA ☒ **INCOMPLETA** ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐ **INCOMPLETA** ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ **INCOMPLETA** ☐


Firma Responsable

Fecha _____

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



98
93

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSÉ ANTONIO LLOREDA
Apoderado
WYETH.

Oficio N° 10376

ASUNTO:	Radicación N°	03-87918
	Solicitud internacional	PCT/US2002/10912
	Fecha inicio fase nacional	06/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

28 NOV. 2003

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