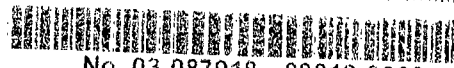


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-087918- -00012-0000

Fecha 2008-10-17 16:15:11 De: 2020 NUEVAS CREACIONES
TITULO 11 PATENTE DE INVENCION EN FASE NACIONAL II
ACT 444 RESPUESTA A LOS FOLIOS 18

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

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

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 25 de Julio de 2008.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1967** bajo el acápite de Nivel Inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos, mediante los cuales no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS**

Inicialmente me permito manifestar que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión el cual está compuesto por cinco (5) reivindicaciones:

- En las reivindicaciones 1 y 3 se ha reemplazado la expresión: "que comprende" por la nueva expresión: "que consiste de", con el único propósito de presentar un capítulo reivindicatorio que esté redactado con un lenguaje más claro y conciso.

Asimismo, en la parte final de dichas reivindicaciones 1 y 3 se ha adicionado la frase "y opcionalmente un compuesto seleccionado de leucovorina y levofolinato". Dicha modificación está debidamente sustentada, -por ejemplo-, en la página 18 de la descripción, y ha sido realizada con el propósito de especificar dentro de las reivindicaciones

2013

independientes 1 y 3 que las combinaciones/productos reivindicados también pueden incluir opcionalmente un agente bioquímico modificante seleccionado entre leucovorina y levofolinato.

Con base en lo anterior, las nuevas reivindicaciones 1 y 3 se leen como sigue:

1. Una combinación antineoplásica que consiste de una cantidad efectiva de rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico, un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina, y opcionalmente un compuesto seleccionado entre leucovorina y levofolinato.
3. Un producto que consiste de rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico, un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina, y opcionalmente un compuesto seleccionado entre leucovorina y levofolinato, como una preparación combinada.
- De otro lado, en la reivindicación 2 se ha reemplazado la expresión "*que comprende además*" por la nueva expresión "*que incluye*", con el único propósito de presentar un capítulo reivindicatorio que esté redactado con un lenguaje más claro y conciso.

Vale rescatar que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio no amplían de manera alguna el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. **EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO**

El señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de la presente invención basándose en las enseñanzas de los siguientes documentos:

- WO 9952514 (D1)
- US 5066493 (D2)
- WO 9959628 (D3)

En este sentido, el señor Examinador argumenta inicialmente que: 1) el documento D1 enseña que el clorhidrato de gemcitabina se utiliza para el tratamiento del cáncer y que se puede utilizar en composiciones farmacéuticas con rapamicina; 2) el documento D2 enseña combinaciones para el tratamiento de tumores que comprende rapamicina y fluorouracilo; y 3) el documento D3 enseña que las combinaciones de 5-fluorouracilo y levocorin mejoran la eficacia del 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorectal avanzado.

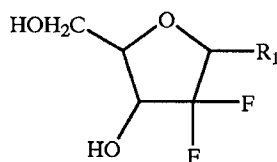
De esta forma, el señor Examinador afirma que el objeto técnico de la reivindicación 1 es una derivación evidente del estado de la técnica ya que una persona versada en la materia tomaría cualquiera de las composiciones reveladas en D1 ó en D2 y procedería a cambiar el tipo de rapamicina utilizada, para llegar a las composiciones que se reivindican con la expectativa de que dichas combinaciones también fueran efectivas para el tratamiento del cáncer.

Asimismo, el señor Examinador objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 2 a 4 aduciendo que el documento D3 ya enseñaba que el levocorin aumenta la eficacia del fluorouracilo y por lo tanto, una persona versada en la materia se vería motivada de manera obvia a usar el fluorouracilo en las composiciones propuestas en dichas reivindicaciones.

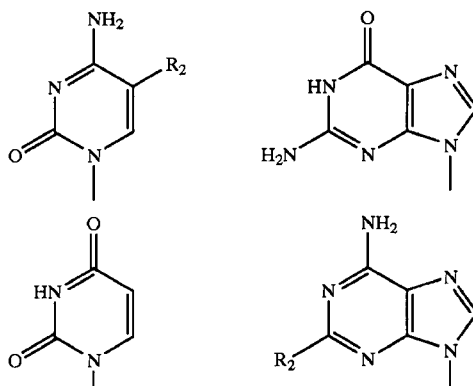
En vista de lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo que presenta la información técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, a continuación me permito realizar un resumen de las principales enseñanzas de dichas anterioridades, así como un análisis comparativo detallado entre dichas enseñanzas y la materia revelada en la presente solicitud.

4.1) Consideraciones respecto al documento WO 9952514 (D1)

En términos generales, el documento D1 enseña el uso de compuestos que presentan la siguiente fórmula general:



donde R_1 es una base escogida entre:



R_2 es H, alquilo C_1 - C_4 , bromo, fluor, cloro ó yodo;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para terapia inmunosupresiva de humanos y animales.

Específicamente, dicha anterioridad enseña el uso de gemcitabina como agente farmacéutico inmunosupresivo, útil además en el tratamiento de una variedad de desórdenes que incluyen linfomas y leucemias de células T y B. Este documento también describe el uso de gemcitabina en combinación con uno o más componentes activos escogidos entre ciclosporin A, tacrolimus, mofetil micofenolato, daclizumab, rapamicina y uno o más corticosteroides.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior, me permito presentar ante ese Despacho una serie de consideraciones técnicas que demuestran el nivel inventivo que presenta la materia revelada en la presente solicitud frente a las enseñanzas del documento D1:

- En primer lugar, resulta de gran importancia resaltar que en la solicitud de patente en cuestión se revelan una combinación antineoplásica y un producto que consisten de una cantidad efectiva de rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico (CCI-779), un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina, y opcionalmente un compuesto seleccionado entre leucovorina y levofolinato.

En este sentido y de acuerdo con lo planteado en la descripción, el solicitante determinó mediante procedimientos estándar de prueba farmacológica que las combinaciones CCI-779 mas gemcitabina y CCI-779 mas 5-fluorouracil presentan actividad antineoplásica IN VITRO e IN

VIVO. Específicamente, los resultados IN VITRO obtenidos mostraron que en ningún caso las combinaciones generaron menos de un 50% de inhibición del crecimiento tumoral, indicando que dichas combinaciones no evidencian antagonismo y que presentan una actividad que es al menos aditiva.

Asimismo, debido a que las combinaciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención contienen al menos dos agentes antineoplásicos, pueden considerarse posibles combinaciones en las que uno o ambos agentes antineoplásicos se encuentran presentes en dosificaciones subterapéuticamente efectivas, disminuyendo así la toxicidad asociada con la administración de cada agente quimioterapéutico de manera individual.

- Contrario a lo anterior y tal como se planteó previamente en el presente memorial, el documento D1 únicamente describe el uso de gemcitabina (opcionalmente en combinación con otros componentes activos seleccionados entre ciclosporin A, tacrolimus, mofetil micofenolato, daclizumab, rapamicina y uno o más corticosteroides) como un agente farmacéutico inmunosupresivo.

Por lo tanto, de la atenta lectura del documento D1 es absolutamente claro que una persona medianamente versada en la materia no encuentra en dicha anterioridad ningún tipo de indicación técnica que le sugiera la combinación específica de gemcitabina y rapamicina, es decir, no existe ninguna sugerencia para seleccionar la rapamicina entre la lista de compuestos sugerida en tal anterioridad y mencionada previamente.

- En conexión con el punto anterior, cabe rescatar que en D1 tampoco se enseña ó se sugiere que la rapamicina que puede combinarse opcionalmente con gemcitabina sea rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico (CCI-779).
- Asimismo, es claro que en el documento D1 nunca se sugiere que las cantidades de gemcitabina, del compuesto activo adicional (que puede ser rapamicina) o de ambos, estén presentes dentro de una combinación ó un producto en cantidades subterapéuticamente efectivas.

- Finalmente, me permito señalar que en el documento D1 no se enseña y tampoco se sugiere la combinación de 5-fluorouracil y rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico (CCI-779), así como tampoco se sugiere la inclusión opcional de luocovorina ó levofolinato dentro de tal combinación.

De otra parte, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la presente solicitud presenta un inequívoco carácter inventivo con respecto a las enseñanzas brindadas por el documento D1, toda vez que una persona medianamente versada en la materia no encuentra en dicha anterioridad ninguna indicación técnica que le sugiera que la combinación de cantidades subterapéuticamente efectivas de: 1) rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico (CCI-779) y, 2) un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina, permite inhibir en al menos un 50% el crecimiento tumoral sin que se perciba la existencia de algún tipo de antagonismo entre dichos componentes, resultados que claramente son una consecuencia de la actividad inventiva del solicitante.

4.2) Consideraciones respecto al documento US 5066493 (D2)

Por su parte, el documento D2 describe básicamente el uso de rapamicina en el tratamiento de tumores y enseña que este compuesto puede ser combinado opcionalmente con otros agentes antineoplásicos escogidos entre agentes alquilantes (como por ejemplo busulfan, clorambucil, ciclofosfamida, clorhidrato de mecloretamina, melfalán, pipobroman, tiotepa y uramustina), antimetabolitos (como por ejemplo citarabina, fluorouracilo, floxuridina, mercaptopurina, metotrexato y tioguanina), agentes anti-cáncer variados (como por ejemplo dacarbazina, hidroxíurea, mitotano, clorhidrato de procarbazina, clorhidrato de quinhacrina, sulfato de vinblastina y sulfato de vincristina), estrógenos (como por ejemplo clorotrianiseno y dietilestilbestrol), andrógenos (como por ejemplo metiltestosterona y testosterona), isótopos radiactivos, antibióticos, entre otros (columna 4 - documento D2).

De lo anterior es absolutamente claro que en el documento D2 nunca se sugiere la combinación específica de rapamicina con 5-fluorouracil, así como tampoco se sugiere que la combinación de cantidades subterapéuticamente efectivas de ambos compuestos permita inhibir en al

228

menos un 50% el crecimiento tumoral sin que se perciba la existencia de algún tipo de antagonismo entre dichos componentes.

Asimismo, de la atenta lectura del documento D2 es claro que en tal anterioridad no se enseña y tampoco se sugiere que:

- La rapamicina sea rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico (CCI-779);
- La combinación de CCI-779 y 5-fluorouracil pueda comprender opcionalmente un agente bioquímico modificante escogido entre leucovorina y levofolinato; y,
- La rapamicina CCI-779 pueda combinarse con gemcitabina en cantidades subterapéuticamente efectivas, permitiendo sin embargo inhibir en al menos un 50% el crecimiento tumoral sin que se perciba la existencia de algún tipo de antagonismo entre dichos componentes.

Adicionalmente, resulta de gran importancia resaltar que en la reivindicación 1 de la anterioridad en mención (documento D2) se reivindica:

"Un método de tratar tumores de colon en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad antitumoral efectiva de rapamicina en combinación con una cantidad antitumoral efectiva de los agentes antineoplásicos 5-fluorouracil y ciclofosfamida."

Resulta claro entonces que **en el documento D2 únicamente se reivindica la combinación específica de rapamicina, 5-fluorouracil y ciclofosfamida, y por tanto, la enseñanza brindada en tal anterioridad es que cada uno de estos tres componentes es esencial para obtener una combinación antineoplásica efectiva, de manera que una persona medianamente versada en la materia NO esperaría que la combinación de rapamicina (o específicamente CCI-779) y 5-fluorouracil fuera efectiva en el tratamiento de tumores.**

En conexión con el punto anterior, esto es, con el ánimo de demostrar que una persona medianamente versada en la materia no puede predecir la efectividad de una determinada combinación de agentes antineoplásicos, me permito resaltar las enseñanzas del documento **Johnson K. R., et al.; Clin. Canc. Res. 1997 (10) 1739-1745** (anexo iii), toda vez que allí se revela que el compuesto paclitaxel (el

cual es un agente antimitótico) **interfiere** con la actividad del compuesto 5-fluorouracil durante el tratamiento de tumores cancerígenos.

Por lo tanto, es claro que la actividad antineoplásica efectiva mostrada por la combinación de CCI-779 con 5-fluorouracil (tal como lo demuestran los datos experimentales enseñados en las páginas 19 a 21 de la descripción de la presente invención) no pudo haber sido predecida a partir de las enseñanzas del documento D2, hecho que indica una vez más que la obtención de tales efectos ventajosos son el resultado de la actividad inventiva del solicitante.

4.3) Consideraciones respecto al documento WO 9959628 (D3)

De otro lado, el documento D3 básicamente describe terapias de combinación que utilizan un inmunógeno neutralizador del factor de crecimiento de tumores, particularmente un inmunógeno dirigido a tumores dependientes de gastrina.

En este sentido, el documento D3 se refiere a terapias de combinación con 5-fluorouracil y leucovorina, y revela la inmunización con anti G17 (anti-heptadecagastrina) como un procedimiento complementario a la terapia de combinación con los agentes quimioterapéuticos previamente mencionados.

Sin embargo, en el documento D3 se indica claramente que dicha terapia de combinación ocasiona "un evidente estado de enfermedad" y "efectos laterales nocivos", conduciendo a un deterioro en la calidad de vida del paciente (página 4 de D3).

Adicionalmente, de la atenta lectura del documento D3 es claro que en dicha anterioridad no se enseñan y tampoco se sugieren las combinaciones antineoplásicas reivindicadas en la presente solicitud, esto es, no se sugieren las combinaciones y productos que consisten de rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico (CCI-779), un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina, y opcionalmente un compuesto seleccionado entre leucovorina y levofolinato. En consecuencia, es claro que en dicho documento D3 mucho menos se sugiere que tales combinaciones permiten inhibir en al menos un 50% el crecimiento tumoral sin que se perciba la existencia de algún tipo de antagonismo ó interferencia entre sus componentes.

De las anteriores aclaraciones resulta evidente que, -contrario a la posición del Señor Examinador-, **la presente solicitud de patente no es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que una persona medianamente versada en la materia que se base en las enseñanzas de los tres documentos que en opinión del señor Examinador afectan el nivel inventivo de la presente solicitud (o que incluso se base en la combinación de las enseñanzas de dichos documentos), no podría llegar a sugerir con certeza la efectiva actividad antineoplásica de un producto que consiste de cantidades subterapéuticamente de rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina, y opcionalmente un compuesto seleccionado entre leucovorina y levofolinato.**

Finalmente y con base en los argumentos expuestos en el Concepto Técnico N° 1967 para demostrar la supuesta falta de altura inventiva de la materia revelada en la presente solicitud frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, considero necesario señalar ante ese Despacho que el análisis técnico realizado por el señor Examinador no se ha enfocado de ninguna manera en el momento en que el solicitante de la invención en cuestión planteó el objetivo de obtener nuevas combinaciones y productos con actividad antineoplásica efectiva, es decir, **el señor Examinador realmente no está teniendo en cuenta la imperiosa e ineludible necesidad que existe de que el examen de patentabilidad que lleve a cabo lo realice haciendo el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación afrontada por el técnico con conocimientos medios en la materia antes de que el solicitante de la presente invención diera a conocer sus sorprendentes y ventajosos hallazgos técnicos.**

5. CONCESIÓN DE PATENTE EUROPEA

Para concluir, me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión ha sido aceptada por la Oficina Europea de Patentes (EPO), y como consecuencia de ello, la patente correspondiente ha sido concedida bajo el código EP 1 385 551 B1 (anexo iv).

Este hecho ilustra claramente que la materia revelada en la presente invención fue catalogada por los Examinadores técnicos de la EPO como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable.

Ante todo, con el anterior comentario de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial. Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar que si bien es cierto que existen claras diferencias en la normatividad vigente en materia de propiedad intelectual entre la Unión Europea y la Comunidad Andina de Naciones, tales diferencias no incluyen de ninguna manera los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial, cuyo cumplimiento es *conditio sine qua non* a nivel mundial.

6. **CONCLUSIÓN**

De conformidad con los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter inventivo que presenta la invención en cuestión frente a las enseñanzas de los documentos D1 a D3 señalados en el Concepto Técnico N° 1967, resulta completamente claro que se han superado satisfactoriamente todas las objeciones expuestas por el señor Examinador frente a la presente solicitud de patente.

En consecuencia, me permito manifestar que la invención en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad estipulados en la Decisión 486 de 2000, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Recibo número 08-80,908, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (ii) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio compuesto por 5 reivindicaciones, el cual reemplaza al capítulo actualmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones previamente mencionadas; y,
- (iii) Copia del resumen del artículo: *Johnson K. R., et al.; Clin. Canc. Res. 1997 (10) 1739-1745.*
- (iv) Copia de la carátula y del capítulo reivindicatorio del documento EP 1 385 551 B1.

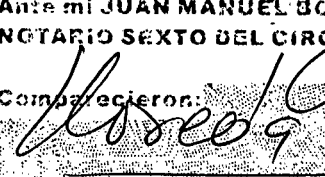
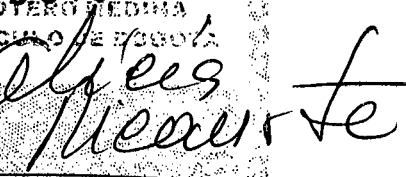
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

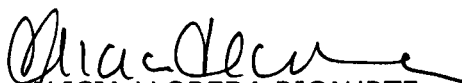
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 14 OCT 2008
Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
Comparecieron:  
quien (es) exhibió (ron) ante mí: C.C. No. 39.690.713
y declaró (aron) que (a)s) firmat (a)s) que aparec (e)n)
en el presente documento es (son) la (s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 80,908
FECHA : OCTUBRE 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 03-087918-00012-0000
FOLIO 10-17 DE 15 11
FOLIO 11 PATENTE IYII
FOLIO 12 RESPUESTA REQUE
FOLIO 13

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4891972	10/10/2008	8,444,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Una combinación antineoplásica que consiste de una cantidad efectiva de rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico, un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina, y opcionalmente un compuesto seleccionado entre leucovorina y levofolinato.
2. La combinación de la reivindicación 1, que incluye un compuesto seleccionado entre leucovorina y levofolinato.
3. Un producto que consiste de rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico, un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina, y opcionalmente un compuesto seleccionado entre leucovorina y levofolinato, como una preparación combinada.
4. El producto de la reivindicación 3, que incluye un compuesto seleccionado entre leucovorina y levofolinato.
5. El producto de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde la rapamicina 42-éster con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico, el compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina, o ambos, son proporcionados en cantidades subterapéuticamente efectivas.

ZTT

HOME	HELP	FEEDBACK	SUBSCRIPTIONS	ARCHIVE	SEARCH	TABLE OF CONTENTS
Cancer Research			Clinical Cancer Research			
Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention			Molecular Cancer Therapeutics			
Molecular Cancer Research			Cancer Prevention Research			
Cancer Prevention Journals Portal			Cancer Reviews Online			
Annual Meeting Education Book			Meeting Abstracts Online			

Clinical Cancer Research, Vol 3, Issue 10 1739-1745,
Copyright © 1997 by American Association for Cancer
Research

ARTICLES

5-Fluorouracil interferes with paclitaxel cytotoxicity against human solid tumor cells

KR Johnson, L Wang, MC Miller 3rd, MC
Willingham and W Fan

Department of Pathology, Experimental Oncology,
Medical University of South Carolina, Charleston, South
Carolina 29425, USA.

Paclitaxel, a naturally occurring antimetabolic agent, has shown efficacy in the treatment of certain solid tumors, particularly metastatic breast carcinoma and drug-refractory ovarian cancers. Recent studies have demonstrated that paclitaxel, in addition to its effects on microtubules and cell cycle arrest, possesses significant cell-killing activity in solid tumor cells by the induction of apoptosis. However, the mechanism by which paclitaxel leads to cell death and its relationship with paclitaxel-induced mitotic arrest is presently unclear. In this study, we attempted to determine whether pre-arresting tumor cells at other phases of the cell cycle could affect paclitaxel-induced apoptosis. We found that 5-fluorouracil (5-FU), another antineoplastic agent that usually arrests tumor cells at the G1-S phase of the cell cycle, could significantly repress the cell-killing activity of paclitaxel in solid tumor cells, even when it was added simultaneously with paclitaxel. Further studies indicated that 5-FU actually inhibits the cytotoxic effects of paclitaxel on both mitotic arrest and apoptotic cell death, suggesting that 5-FU might interfere with paclitaxel cytotoxicity at an early stage, probably by preventing tumor cells from entering G2-M phase. Because recent clinical trials have used a combination of paclitaxel and 5-FU in the treatment of metastatic breast cancers, our results also suggest that the combination of these two drugs might not be as valuable in clinical chemotherapy.

This Article

[Full Text \(PDF\)](#)

[Alert me when this article is cited](#)

[Alert me if a correction is posted](#)

Services

[Similar articles in this journal](#)

[Similar articles in PubMed](#)

[Alert me to new issues of the journal](#)

[Download to citation manager](#)

Citing Articles

[Citing Articles via HighWire](#)

[Citing Articles via Google Scholar](#)

Google Scholar

[Articles by Johnson, K. R.](#)

[Articles by Fan, W.](#)

[Search for Related Content](#)

PubMed

[PubMed Citation](#)

[Articles by Johnson, K. R.](#)

[Articles by Fan, W.](#)

756



(11) . EP 1 385 551 B1.

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
03.09.2008 Bulletin 2008/36

(51) Int Cl:
A61K 31/436^(2006.01) A61K 31/7068^(2006.01)
A61K 31/505^(2006.01) A61K 31/513^(2006.01)
A61K 31/519^(2006.01) A61P 35/00^(2006.01)

(21) Application number: 02726710.3

(86) International application number:
PCT/US2002/010912

(22) Date of filing: 05.04.2002

(87) International publication number:
WO 2002/080975 (17.10.2002 Gazette 2002/42)

(54) **ANTINEOPLASTIC COMBINATIONS COMPRISING CCI-779 (RAPAMYCIN DERIVATIVE),
TOGETHER WITH GEMCITABINE OR FLUOROURACIL.**

ANTINEOPLASTISCHE KOMBINATIONSPRÄPARATE ENTHALTEND CCI-779 (RAPAMYCIN
DERIVAT) ZUSAMMEN MIT GEMCITABIN ODER FLUORO-URACIL

COMBINAISONS ANTINEOPLASIQUES CONTENANTS DU CCI-779 (DERIVÉE DE RAPAMYCINE)
ASSOCIE A LA GEMCITABINE OU AU FLUOROURACILE

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priority: 06.04.2001 US 282385 P
06.04.2001 US 282388 P

(43) Date of publication of application:
04.02.2004 Bulletin 2004/06

(73) Proprietor: Wyeth
Madison, NJ 07940-0874 (US)

(72) Inventors:
• GIBBONS, James, Joseph, Jr.
Westwood, NJ 07675 (US)
• DUKART, Gary
Ambler, PA 19002 (US)
• FRISCH, Jurgen, Hermann, Ernst
35041 Marburg (DE)

(74) Representative: Wileman, David Francis
Wyeth Pharmaceuticals,
Patent Department,
Huntercombe Lane South,
Taplow, Maidenhead,
Berkshire SL6 0PH (GB)

(56) References cited:
WO-A-99/52514 US-A- 5 066 493

- 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
- 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
- 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
- PUNT C J A 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." EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 37, no. Supplement 6, October 2001 (2001-10), page S17 XP001093978 11th European Cancer Conference; Lisbon, Portugal; October 21-25, 2001, October, 2001 ISSN: 0959-8049

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

EP 1 385 551 B1

upwards or downwards depending on the results obtained and the side effects observed.

[0045] For commercially available antimetabolites, the existing dosage form can be used, with the dosages divided as need be. Alternatively, such agents or antimetabolites that are not commercially available can be formulated according to standard pharmaceutical practice. Oral formulations containing the active compounds of this invention may comprise any conventionally used oral forms, including tablets, capsules, buccal forms, troches, lozenges and oral liquids, suspensions or solutions. Capsules may contain mixtures of the active compound(s) with inert fillers and/or diluents such as the pharmaceutically acceptable starches (e.g. corn, potato or tapioca starch), sugars, artificial sweetening agents, powdered celluloses, such as crystalline and microcrystalline celluloses, flours, gelatins, gums, etc. Useful tablet formulations may be made by conventional compression, wet granulation or dry granulation methods and utilize pharmaceutically acceptable diluents, binding agents, lubricants, disintegrants, surface modifying agents (including surfactants), suspending or stabilizing agents, including, but not limited to, magnesium stearate, stearic acid, talc, sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose calcium, polyvinylpyrrolidone, gelatin, alginic acid, acacia gum, xanthan gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, dextrin, sucrose, sorbitol, dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, talc, dry starches and powdered sugar. Preferred surface modifying agents include nonionic and anionic surface modifying agents. Representative examples of surface modifying agents include, but are not limited to, poloxamer 188, benzalkonium chloride, calcium stearate, cetostearyl alcohol, cetomacrogol emulsifying wax, sorbitan esters, colloidal silicon dioxide, phosphates, sodium dodecylsulfate, magnesium aluminum silicate, and triethanolamine. Oral formulations herein may utilize standard delay or time release formulations to alter the absorption of the active compound(s). The oral formulation may also consist of administering the active ingredient in water or a fruit juice, containing appropriate solubilizers or emulsifiers as needed.

[0046] In some cases it may be desirable to administer the compounds directly to the airways in the form of an aerosol.

[0047] The compounds may also be administered parenterally or intraperitoneally. Solutions or suspensions of these active compounds as a free base or pharmacologically acceptable salt can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxy-propylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

[0048] The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils.

[0049] For the purposes of this disclosure, transdermal administrations are understood to include all administrations across the surface of the body and the inner linings of bodily passages including epithelial and mucosal tissues. Such administrations may be carried out using the present compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in lotions, creams, foams, patches, suspensions, solutions, and suppositories (rectal and vaginal).

[0050] Transdermal administration may be accomplished through the use of a transdermal patch containing the active compound and a carrier that is inert to the active compound, is non toxic to the skin, and allows delivery of the agent for systemic absorption into the blood stream via the skin. The carrier may take any number of forms such as creams and ointments, pastes, gels, and occlusive devices. The creams and ointments may be viscous liquid or semisolid emulsions of either the oil-in-water or water-in-oil type. Pastes comprised of absorptive powders dispersed in petroleum or hydrophilic petroleum containing the active ingredient may also be suitable. A variety of occlusive devices may be used to release the active ingredient into the blood stream such as a semi-permeable membrane covering a reservoir containing the active ingredient with or without a carrier, or a matrix containing the active ingredient. Other occlusive devices are known in the literature.

[0051] Suppository formulations may be made from traditional materials, including cocoa butter, with or without the addition of waxes to alter the suppository's melting point, and glycerin. Water soluble suppository bases, such as polyethylene glycols of various molecular weights, may also be used.

Claims

1. Use of a combination consisting of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid [CCI-779]; a compound selected from 5-fluorouracil and gemcitabine; and optionally a biochemical modifying agent selected from leucovorin and levofolinate in the preparation of a medicament for treating a neoplasm in a mammal.
2. Use according to claim 1 wherein the neoplasm is treated with subtherapeutically effective dosages of either CCI-779, the compound selected from 5-fluorouracil and gemcitabine, or both.

7/8

3. Use according to claim 2 in which the neoplasm is treated with CCI-779 in subtherapeutically effective dosages.
4. Use according to claim 2 or claim 3 in which the neoplasm is treated with the compound selected from 5-fluorouracil and gemcitabine in subtherapeutically effective dosages.
5. Use according to any one of claims 1 to 4, 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.
6. Use according to any one of claims 1 to 5, wherein the combination includes a biochemical modifying agent selected from leucovorin and levofofinate.
7. Use according to any one of claims 1 to 5 in which the combination includes gemcitabine.
8. Use according to claim 7, wherein the neoplasm is pancreatic cancer.
9. Use according to any one of claims 1 to 5 in which the combination includes 5-fluorouracil.
10. Use according to claim 9, in which the combination includes a biochemical modifying agent selected from leucovorin and levofofinate.
11. Use according to any one of claims 1 to 5 wherein the medicament comprises an effective amount of a combination of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid, 5-fluorouracil, and leucovorin.
12. Use according to any one of claims 9 to 11, wherein the neoplasm is colorectal cancer.
13. An antineoplastic combination which comprises an effective amount of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid; a compound selected from 5-fluorouracil and gemcitabine; and optionally a biochemical modifying agent selected from leucovorin and levofofinate.
14. The combination of claim 13, which includes a biochemical modifying agent selected from leucovorin and levofofinate.
15. A product comprising rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid; a compound selected from 5-fluorouracil and gemcitabine; and optionally a biochemical modifying agent selected from leucovorin and levofofinate as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of a neoplasm in a mammal.
16. A product as claimed in claim 15 which includes a biochemical modifying agent selected from leucovorin and levofofinate.
17. A product as claimed in claim 15 or claim 16 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.
18. Use of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid in the preparation of a medicament for treating a neoplasm in a mammal for simultaneous, separate or sequential use with a compound selected from 5-fluorouracil and gemcitabine; and optionally a biochemical modifying agent selected from leucovorin and levofofinate in the treatment of a neoplasm in a mammal.
19. Use of compound selected from 5-fluorouracil and gemcitabine in the preparation of a medicament for treating a neoplasm in a mammal for simultaneous, separate or sequential use with rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid and optionally a biochemical modifying agent selected from leucovorin

259

and levofolinate in the treatment of a neoplasm in a mammal.

Patentansprüche

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

1. Verwendung einer Kombination, bestehend aus Rapamycin 42-Ester mit 3-Hydroxy-2-(Hydroxymethyl)-2-Methylpropionsäure [CCI-779], einer aus 5-Fluorouracil und Gemcitabin ausgewählten Verbindung, optional einem aus Leukovorin und Levofolinat ausgewählten, biochemischen, modifizierenden Agens, bei der Zubereitung eines Medikaments zur Behandlung eines Neoplasmas bei einem Säugetier.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Neoplasma mit subtherapeutisch wirksamen Dosierungen entweder von CCI-779 oder der aus 5-Fluorouracil und Gemcitabin ausgewählten Verbindung oder von beiden behandelt wird.
3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das Neoplasma mit CCI-779 in subtherapeutisch wirksamen Dosierungen behandelt wird.
4. Verwendung nach Anspruch 2 oder Anspruch 3, wobei das Neoplasma mit der aus 5-Fluorouracil und Gemcitabin ausgewählten Verbindung in subtherapeutisch wirksamen Dosierungen behandelt wird.
5. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Neoplasma eines der Folgenden ist: Nierenkarzinom, Weichteilsarkom, Brustkrebs, ein neuroendokriner Tumor der Lunge, Zervixkarzinom, Uteruskarzinom, Kopf- und Nackenkarzinom, Gliom, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Prostatakarzinom, Pankreaskarzinom, Lymphom, Melanom, kleinzelliges Lungenkarzinom, Ovarialkarzinom, Kolonkarzinom, Ösophaguskarzinom, Magenkarzinom, Leukämie, kolorektales oder unbekanntes Primärkarzinom.
6. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Kombination ein biochemisches modifizierendes Agens umfasst, das aus Leukovorin und Levofolinat ausgewählt ist.
7. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Kombination Gemcitabin einschließt.
8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei das Neoplasma ein Pankreaskarzinom ist.
9. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Kombination 5-Fluorouracil einschließt.
10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Kombination ein biochemisches modifizierendes Agens einschließt, das aus Leukovorin und Levofolinat ausgewählt ist.
11. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Medikament eine wirksame Menge einer Kombination aus Rapamycin 42-Ester mit 3-Hydroxy-2-(Hydroxymethyl)-2-Methylpropionsäure, 5-Fluorouracil und Leukovorin umfasst.
12. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 9 bis 11, wobei das Neoplasma ein kolorektales Karzinom ist.
13. Antineoplastische Kombination, die eine wirksame Menge von Rapamycin 42-Ester mit 3-Hydroxy-2-(Hydroxymethyl)-2-Methylpropionsäure, einer aus 5-Fluorouracil und Gemcitabin ausgewählten Verbindung und optional eines aus Leukovorin und Levofolinat ausgewählten biochemischen modifizierenden Agens umfasst.
14. Die Kombination nach Anspruch 13, die ein aus Leukovorin und Levofolinat ausgewähltes biochemisches modifizierendes Agens umfasst.
15. Ein Produkt, das Rapamycin 42-Ester mit 3-Hydroxy-2-(Hydroxymethyl)-2-Methylpropionsäure, eine aus 5-Fluorouracil und Gemcitabin ausgewählte Verbindung und optional ein aus Leukovorin und Levofolinat ausgewähltes biochemisches modifizierendes Agens umfasst als kombinierte Zubereitung für die gleichzeitige, getrennte oder aufeinander folgende Verwendung zur Behandlung eines Neoplasmas bei einem Säugetier.
16. Produkt nach Anspruch 15, das ein aus Leukovorin und Levofolinat ausgewähltes biochemisches modifizierendes Agens einschließt.

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

Radicación No. 03 87918

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K 45/06

Concepto Técnico No. 3328

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/US02/10912		
Fecha de Presentación Internal.	05/04/2002		

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios 191 – 215
- 1.2. Reivindicaciones: Folio 254
- 1.3. Rta Solicitante: Folios 242 - 252
- 1.4. Prioridad: Presentada en Estados Unidos el 06.04.01, bajo los números 60/282385 y 60/282388.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Combinaciones antineoplásicas tales como rapamicina junto con gemcitabina o fluorouracil".

Según las reivindicaciones 1-5 se refiere a combinaciones antineoplásicas que comprenden una cantidad efectiva de una rapamicina, un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina, y además un compuesto seleccionado entre leucovorina y levofolinato.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de combinaciones efectivas para el tratamiento del cáncer.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las combinaciones de la presente solicitud que son efectivas como agentes antineoplásicos.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 45/06

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 06.04.01, se realizó la búsqueda documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 9952514	"Composición farmacéutica"	21.10.99
D2	US 5066493	"Rapamicina en el tratamiento de tumores"	19.11.99
D3	WO 9959628	"Terapia de combinación para el tratamiento de tumores"	25.11.99

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- La publicación WO 9952514 enseña que el clorhidrato de gemcitabina se utiliza para el tratamiento del cáncer y que se puede utilizar en composiciones farmacéuticas con rapamicina
- La patente US 5066493 enseña combinaciones para el tratamiento de tumores que comprende rapamicina y fluorouracilo
- La publicación WO 9959628 enseña que las combinaciones de 5-fluorouracilo y levocorin mejoran la eficacia del 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorectal avanzado.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar combinaciones de una rapamicina con fluorouracilo o gemcitabina, y un agente como levocorina o levofolinato, es una derivación evidente del estado de la técnica ya que una persona versada en la materia tomaría cualquiera de las composiciones reveladas en D1 o D2 y las combinaría con las reveladas en D3, usando rapamicina 42-éster de ácido 3-hidroxí-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico, para llegar a las composiciones que se reivindican con la expectativa de que dichas combinaciones también fueran efectivas para el tratamiento del cáncer; debido a que D3 ya enseñaba que el compuesto levocorina aumenta la eficacia anticáncer del fluorouracilo, y si tenemos en cuenta que el fluorouracilo se utiliza en combinación con rapamicina en D2, una persona versada en la materia se vería motivada de manera obvia a usar una rapamicina, fluorouracilo y levocorina en composiciones para el tratamiento del cáncer.

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

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 9952514	1-5	Nivel Inventivo
D2	US 5066493	1-5	Nivel Inventivo
D3	WO 9959628	1-5	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

. El solicitante asegura que la solicitud es inventiva frente al estado de la técnica

Se le aclara al solicitante que, contrario a lo que afirma, los documentos citados sí enseñan de manera clara combinaciones de rapamicina-fluorouracilo (D2, reivindicación 1) o gemcitabina-rapamicina (D1, reivindicación 8) que son efectivas para el tratamiento del cáncer; si a lo anterior le adicionamos las enseñanzas de D3 en donde se revela que la combinación de levocorina y fluorouracilo también es efectiva en el tratamiento de cáncer colorrectal, una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de combinar las enseñanzas de D2 con D3 o D1 con D3 para elaborar composiciones muy similares a las que se reivindican, es decir, rapamicina con fluorouracilo ó gemcitabina, y levocorin; por lo tanto, el técnico medio procedería a cambiar de manera obvia la rapamicina por rapamicina 42-éster de ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico para llegar a las composiciones que se reivindican sin un esfuerzo intelectual adicional. En conclusión, la combinación de los documentos citados afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

Finalmente se le recuerda al solicitante que, a pesar de solicitarlo a lo largo del procedimiento del examen de fondo, nunca se demostraron las ventajas técnicas o efectos sorprendentes de las composiciones de la presente solicitud frente a lo conocido en el estado de la técnica.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 - 5 (folios 254) de la presente solicitud.

CONCEPTO TECNICO No. 3328	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
------------------------------	--