

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-124080

54. TITULO

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN EPOTILONAS Y SUS USOS FARMACEUTICOS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 45/06, A61K31/426
A61P35/00.

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG.

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

10 DE DICIEMBRE DE 2004

45

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

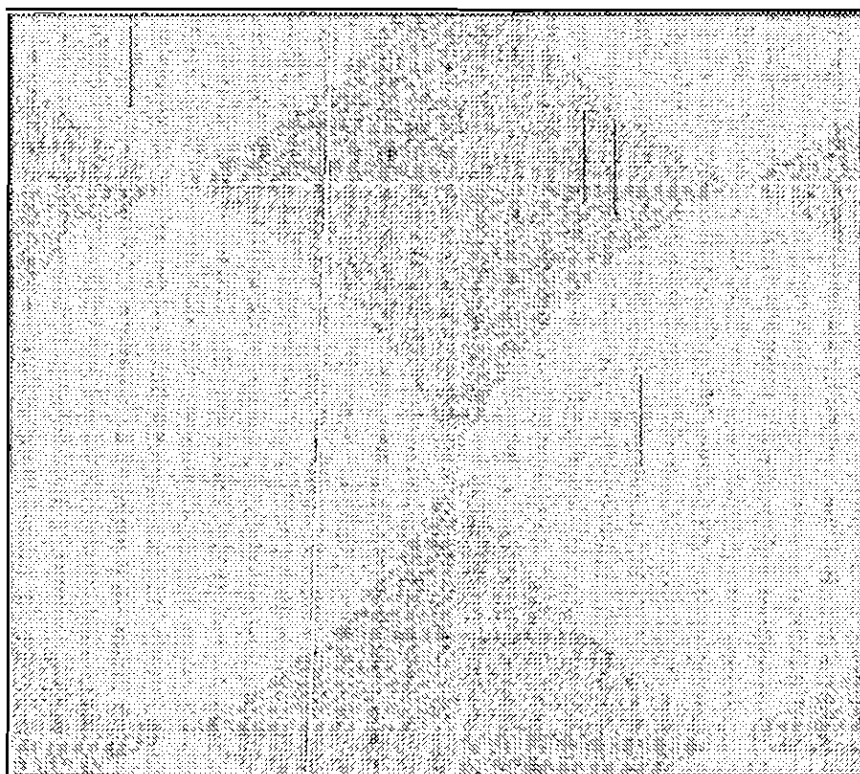
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 04124880 00000000 Folios 93
Fecha (ARD) 2004 12 10 16 28 04
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**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	Nombre: NOVARTIS AG		IDENTIFICACIÓN	
SOLICITANTE (71)	Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056 Basilea, Suiza		C.C. ☐ NIT ☐	
	Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza		C.E. ☐ Otro ☐	
	Lugar de Constitución: Suiza		Número	
	Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532			
	E-mail			
3	Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE		IDENTIFICACIÓN	
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Dirección Cra 11A No 94 76 (Of 305)		C C ☒ NIT ☐	
	Telefono 6 162051/61 Fax 6 161889		C E ☐ Otro ☐	
	E-mail tm patent@escobaruribe.com			
			Numero 39 779 452T P 68228	
4	Nombre VER ANEXO			
INVENTOR (ES) (72)	Dirección:			
	Nacionalidad o domicilio:			
5	PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/EP03/05988	Fecha 6 de junio de 2003	
Publicación Internacional No.		WO 03/103712 A1	Fecha 18 de diciembre de 2003	
6	TÍTULO (54) COMBINACIONES QUE COMPRENDEN EPOTILONAS Y SUS USOS FARMACEUTICOS.			
7	Clasificación Internacional (51) A61K 45/06 A61K31/426 A61P35/00			
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Estados Unidos de América	Estados Unidos de América	10 de junio de 2002	60/387 025
	Estados Unidos de América	Estados Unidos de América	27 de agosto de 2002	60/406 238
	Estados Unidos de América	Estados Unidos de América	27 de agosto de 2002	60/406 239
	Estados Unidos de América	Estados Unidos de América	8 de enero de 2003	60/438 677
	Estados Unidos de América	Estados Unidos de América	8 de enero de 2003	60/438 676
9	Comprobante de pago No. 04 - 89.387		Fecha 17 de noviembre de 2004	

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 17.398**
- ☐ 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, dibujos)
- ☒ 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 de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas: parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros " Opinión escrita".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As 2757/PCT

2757

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 84124888 88888888 Folios: 93
Fecha (AMD): 2004-12-18 16:28:04
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 89,387
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29814663	16/11/2004	6,871,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

ESPONSABLE :  _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **HOHNEKER, John, Arthur**
(21 Hilltop Circle, Morristown, New Jersey 07960, Estados Unidos de América);
- 2.) **MILLER, Julie, Ann**
(28 Hamilton Court, Whippany, New Jersey 07981, Estados Unidos de América);
- 3.) **ROTHERMEL, John, David**
(46 School House Road, Randolph, New Jersey 07869, Estados Unidos de América);
- 4.) **WARTMANN, Markus**
(Kornfeldstrasse 14, CH-4125 Riehen, Suiza).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "**COMBINACIONES QUE COMPRENDEN EPOTILONAS Y SUS USOS FARMACÉUTICOS**".

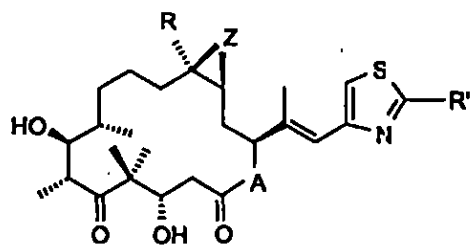
Clase: A61K 45/06


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Folio 5 extracta

RESUMEN

La invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende (a) un anticuerpo de HER-1 o HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosil-metionina-descarboxilasa, y (c) un derivado de epotilona de la fórmula (I), y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso simultáneo, separado o secuencial, en particular, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad de tumor sólido; una composición farmacéutica que comprende dicha combinación; el uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa; un paquete o producto comercial que comprende dicha combinación como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial; y a un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano.



(I)

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN EPOTILONAS Y SUS USOS
FARMACEUTICOS

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5

La invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende (a) un HER-1 o un anticuerpo HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de
10 topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosil-metionina-descarboxilasa; y (c) un derivado de epotilona y
15 opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso simultáneo, separado o secuencial, en particular, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad de tumor sólido; una composición farmacéutica que comprende dicha combinación; el uso de dicha combinación para la
20 preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa; un paquete comercial o producto que comprende dicha combinación como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial; y a un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente, especialmente un ser
25 humano.

A pesar del amplio uso de Taxol® y Taxotere® en el tratamiento de muchos tipos de diferentes tumores, el impacto de taxanos sobre la supervivencia de los pacientes ha sido modesto, y la agobiante mayoría de tumores sólidos metastáticos permanece incurable. El
5 tratamiento con taxano está asociado con un número de efectos laterales importantes, y la efectividad de los taxanos puede ser severamente limitada por el desarrollo rápido de mecanismos resistentes al fármaco. En vista de estas limitaciones, así como los efectos laterales comúnmente observados con terapias de
10 combinación estándares, existe la clara necesidad de la identificación de agentes contra cáncer citotóxicos novedosos, que exhiben un perfil total mejorado incluyendo un espectro de actividad anti-tumoral, eficacia contra tumores resistentes a fármacos múltiples, seguridad y tolerabilidad.

15 El efecto de estabilización de microtúbulo de las epotilonas primero fue descrito por Bollag y otros, Cancer Research 55, 1995, 2325-33. Un programa de tratamiento adecuado para el tratamiento de diferentes tipos de tumores, especialmente tumores que son refractarios para el tratamiento a través de otros quimioterapéuticos,
20 en particular TAXOL™, que utilizan una epotilona, en particular epotilona A o B, se describe en WO 99/43320.

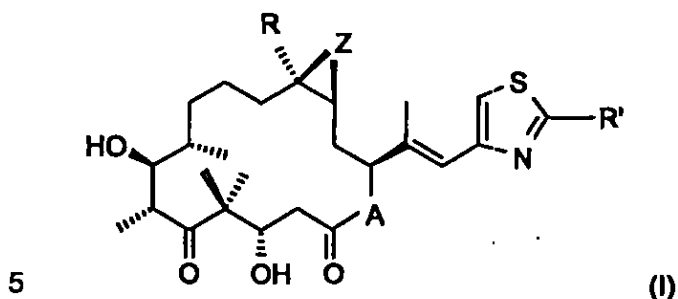
Sorprendentemente, se ha encontrado que el efecto anti-proliferativo de una combinación según definida aquí es mayor que el efecto que puede ser logrado con cualquier tipo de patrón de
25 combinación solo, es decir, mayor que el efecto de una monoterapia

8

utilizando solamente uno de los patrones de combinación (a) y (c) como se define aquí.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el efecto antineoplástico, en particular en el tratamiento de un enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad de tumor sólido, que es refractario a otros quimioterapéuticos conocidos como agentes antineoplásticos, de una combinación según definida aquí, es mayor que los efectos que pueden ser logrados con cualquier tipo de patrón de combinación solo, es decir, mayor que el efecto de una monoterapia utilizando solamente uno de los patrones de combinación (b) y (c) como se define aquí.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada de una composición farmacéutica, que comprende (a) un HER-1 o un anticuerpo de HER-2, ó (b) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa, y (c) derivados de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metilito, y Z es O, o un enlace, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

15 Además, la presente invención se refiere a un método para tratar a un animal de sangre caliente, que tiene una enfermedad proliferativa, que comprende administrar al animal una combinación que comprende (a) un HER-1 o un anticuerpo de HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que

20 consiste de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa, y

25 (c) derivados de epotilona de la fórmula I en donde A representa O o

NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, o un enlace, en una cantidad que es conjunta y terapéuticamente efectiva contra una enfermedad proliferativa y en donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

A menos que se indique otra cosa, en la presente descripción los radicales orgánicos y los compuestos designados como inferiores" contienen no más de 7, preferiblemente no más de 4 átomos de carbono.

Un compuesto de la fórmula I en donde A representa O, R es hidrógeno y Z es O, es conocido como epotilona A; un compuesto de la fórmula I en donde A representa O, R es metilo y Z es O es conocido como epotilona B; un compuesto de la fórmula I, en donde A representa O, R es hidrógeno y Z es un enlace es conocido como epotilona C; un compuesto de la fórmula I, en donde A representa O, R es metilo y Z es un enlace es conocido como epotilona D.

Los compuestos utilizados como patrones de combinación (a), (b) y (c) descritas aquí pueden ser preparados y administrados como se describe en los documentos citados, respectivamente, sino se menciona de otra manera.

Los derivados de epotilona de la fórmula I, en donde A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior y Z es O, o un enlace, y métodos para

12
17

la preparación de tales derivados de epotilona son, en particular genérica y específicamente descritos en las patentes y solicitudes de patente WO 93/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247, en cada caso en particular en las reivindicaciones de compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo, la materia objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan aquí en la presente solicitud por referencia a estas publicaciones. Asimismo, están comprendidos los estereoisómeros correspondientes así como las modificaciones cristal correspondientes, por ejemplo, solvatos y polimorfos, los cuales se describen ahí.

La transformación de epotilona B a la lactama correspondiente se describe en el Esquema 21 (págs. 31, 32) del Ejemplo 3 de WO 99/02514 (págs. 48-50). La transformación de un compuesto de la fórmula I, que es diferente de epotilona B a la lactama correspondiente puede lograrse análogamente. Los derivados de epotilona correspondientes de la fórmula I en donde R_N es alquilo inferior puede ser preparados a través de métodos conocidos en la técnica tales como una reacción de alquilación reductiva empezando del derivado de epotilona en donde R_N es hidrógeno.

Los derivados de epotilona de la fórmula I en donde A representa A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o

13
12

metiltio, y Z es O, o un enlace, y métodos para la preparación en administración de tales derivados de epotilona son en particular genérica y específicamente descritos en la solicitud de patente WO 99/67252, la cual se incorpora aquí por referencia. Asimismo se
5 encuentran comprendidos los estereoisómeros correspondientes así como las modificaciones de cristal correspondientes, por ejemplo, solvatos y polimorfos, los cuales se describen ahí.

Un compuesto de la fórmula I, en donde A representa O, R es metilo, R' es aminometilo y Z es O puede ser preparado como se
10 describe en los Ejemplos 13 a 16 de WO 01/72721, empezando con un compuesto de la fórmula I, en donde A representa O, R y R' ambos son metilo y Z es O.

El término "una preparación combinada", como se utiliza aquí, define especialmente un "equipo de partes" en el sentido de que los
15 patrones de combinación (a), (b) y (c) como se definieron anteriormente pueden ser dosificados independientemente a través del uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los patrones de combinación (a), (b) y (c), es decir, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del
20 equipo después pueden ser, por ejemplo, administras simultánea o cronológicamente escalonadas, que es decir en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del equipo de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se seleccionan de manera que el efecto sobre la enfermedad
25 tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto

que podrías ser obtenido a través del uso solamente de cualquiera de los patrones de combinación (a), (b) y (c) o de manera que el efecto de un patrón de combinación (c) es potenciado debido a la presencia de un patrón de combinación (a). La relación de las
5 cantidades totales del patrón de combinación (a) o (b) al patrón de combinación (c) que será administrado en la preparación combinada puede ser variada, por ejemplo, con el fin de estar de acuerdo con las necesidades de una sub-población de pacientes que serán tratados o las necesidades de un paciente individual cuyas diferentes
10 necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso del cuerpo, etc., de los pacientes. De preferencia, existe por lo menos un efecto benéfico, por ejemplo, una mejora mutua del efecto de los patrones de combinación (a) y (b) en particular un sinergismo, por ejemplo, más que un efecto aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos
15 efectos laterales, potenciación, es decir, un efecto terapéutico combinado en una dosis no efectiva, de uno o ambos de los patrones de combinación (a), (b) y (c) y muy preferiblemente un sinergismo fuerte de los patrones de combinación (a), (b) y (c).

El término "enfermedad de tumor sólido" como se utiliza aquí,
20 comprende, pero no se limita a, glioma, cáncer de tiroides, cáncer de mama, especialmente tumores de mama positivos para la sobre expresión de HER2/neu, cáncer de ovario, cáncer del colon y generalmente del tracto gastrointestinal, cáncer de cerviz, cáncer de pulmón, en particular cáncer de pulmón de célula pequeña, y cáncer
25 de pulmón de célula no pequeña, cáncer de cabeza y cuello, cáncer

de vejiga, cáncer de próstata, hepatoma o sarcoma de Kaposi. Dependiendo del tipo de tumor y la combinación particular usada, se puede obtener una reducción del volumen del tumor. Las combinaciones aquí descritas también son adecuadas para prevenir la expansión metastática de los tumores y el crecimiento o desarrollo de micrometástasis.

El término "enfermedad proliferativa" comprende una enfermedad de tumor sólido, un tumor líquido, por ejemplo, leucemia y psoriasis.

El término "enfermedad de tumor sólido" especialmente significa cáncer de mama, cáncer de colon y generalmente del tracto gastrointestinal incluyendo cáncer gástrico, hepatoma; cáncer de pulmón, en particular cáncer de pulmón de célula pequeña y cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer renal, mesotelioma, glioma, carcinoma de célula escamosa de la piel, cáncer de cuello y cabeza, cáncer genitourinario, por ejemplo, cáncer cervical, uterino, ovárico, de testículos, de próstata y de vejiga; enfermedad de Hodgkin, síndrome carcinoide o sarcoma de Kaposi. En una modalidad preferida de la invención, la enfermedad de tumor sólido que será tratada se selecciona de cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de pulmón, especialmente cáncer de pulmón de célula no pequeña y glioma. Dependiendo del tipo de tumor y la combinación particular usada, se puede obtener una reducción del volumen del tumor. Las combinaciones aquí descritas también son adecuadas para prevenir la expansión metastática de

tumores y el crecimiento o desarrollo de micrometástasis.

El término "agentes activos de microtúbulo" se refiere a agentes de estabilización de microtúbulo y desestabilización de microtúbulo seleccionados del grupo que consiste de vinca alcaloide, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina y discodermolida. El sulfato de vinblastina puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de VINBLASTINA R.P.TM. El sulfato de vincristina puede ser administrado por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de FARMISTINTM. La discodermolida puede ser obtenida, por ejemplo, como se describe en las patentes de E. U. A. Nos. 4,939,168 y 5,618,487 de Harbor Branch Oceanographic Institute, o a través de síntesis química como se describe en, por ejemplo, GB 2280677, WO 98/24429 y patentes de E. U. A. Nos. 5,789,605 y 6,031,133, las cuales se incorporan aquí por referencia.

El término "inhibidores de cinasa C de proteína" se refiere en particular a derivados de estauroeospolina, y preferiblemente a aquellos escritos en la patente de E. U. A. 5,093,330. Tales compuestos pueden ser administrados, por ejemplo, en la forma como se describe en WO 99/48896.

El término "compuestos anti-angiogénicos" como se utiliza aquí, se refiere a talidomida (THALOMIDTM) y SU5416.

El término "antiestrógenos" como se utiliza aquí, se refiere a

compuestos que antagonizan el efecto de los estrógenos al nivel de receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifen, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifen pueden ser administrado por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de NOLVADEX™. El clorhidrato de raloxifeno puede ser administrado por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo, bajo el nombre comercial de EVISTA™. El fulvestrant puede ser formulado como se describe en la patente de E. U. A. 4,659,516 o puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende bajo el nombre comercial de FASLODEX™.

El término "HER-1 o un anticuerpo de HER-2" como se utiliza aquí significa anticuerpos monoclonales que se unen al receptor de HER-1 y HER-2, en particular el receptor HER-2. Los preferidos son los anticuerpos que genérica y específicamente se describen la patente de E. U. A. 5,677,171, en particular, en los ejemplos de trabajo incorporados aquí en la presente solicitud de referencia a esta publicación. Asimismo, están comprendidos los estereoisómeros correspondientes así como a las modificaciones de cristal correspondientes, por ejemplo, solvatos y polimorfos, los cuales se describen ahí. Muy preferido es trastuzumab. El último compuestos también se vende bajo el nombre comercial de Herceptin™.

El término "inhibidores de topoisomerasa I" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a topotecan, irinotecan, 9-nitrocamptotecina y el conjugado de camptotesina macromolecular

18
17

PNU-166148 (compuesto A1 en WO 99/17804). El irinotecan puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de CAMPTOSAR™. El topotecan puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende,
5 bajo el nombre comercial de HYCAMTIN™.

El término "inhibidores de topoisomerasa II" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a las antraciclinas, doxorubicina (incluyendo la formulación liposómica, por ejemplo, CALYX™), epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas,
10 mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas, etoposida y tenoposida. La etoposida puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de ETOPOPHOS™. La tenoposida puede ser administrada por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de
15 VW 26-BRISTOL™. La doxorubicina puede ser administrada por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de ADRIBLASTIN™. La epirubicina puede ser administrada por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de FARMORUBICIN™. La idarubicina puede ser
20 administrada por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de ZAVEDOS™. La mitoxantrona puede ser administrada por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de NOVANTRON™.

El término "inhibidores de aromatasa" como se utiliza aquí se
25 refiere a compuestos que inhiben la producción de estrógeno, es

decir, la conversión de los sustratos androestenodiona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, especialmente exemestano y formestano y, en particular, no esteroides en especial aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol y en especial letrozol. El exemestano puede ser administrado por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de AROMASIN™. El formestano puede ser administrado por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de LENTARON™. El fadrozol puede ser administrado por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de AFEMA™. El anastrozol puede ser administrado por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de ARIMIDEX™. El letrozol puede ser administrado por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de FENARA™ O FEMAR™. La aminoglutetimida puede ser administrada por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de ORIMETEN™.

El término "agonista de gonadorelina" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se describen en la patente de E. U. A. 4,100,274 y puede ser administrado por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de ZOLADEX™. El abarelix puede ser formulado, por ejemplo como se describe en la patente de E. U. A. 5,843,901.

30
79

El término "anti-andrógeno" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a bicalutamida (CASODEX™), la cual puede ser formulada, por ejemplo, como se describe en la patente de E. U. A. 4,636,505.

5 El término "inhibidores de histona-desacetilasa" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a MS-275, SAHA, FK228 (antiguamente FR901228), Tricostatin A y los compuestos descritos en WO 02/22577, en particular NVP-LAQ824 o su sal de lactato.

El término "inhibidores de S-adenosilmetionina-dexcarboxilasa"
10 como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a los compuestos descritos en la patente de E. U. A. 5,461,076. .

La estructura de los ingredientes activos identificada por número de código, nombres genéricos o nombres comerciales puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar "The Merck
15 Index" o de bases de datos, por ejemplo Patentes Internacionales (por ejemplo IMS World Publications). Su contenido correspondiente se incorpora aquí por referencia. Cualquier experto en la técnica está totalmente habilitado para identificar los ingredientes activos y, basándose en estas referencias, asimismo habilitados para fabricar y
20 probar las indicaciones farmacéuticas y propiedades en los modelos de prueba estándares, tanto in vitro como in vivo.

Se entenderá que las referencias a los patrones de combinación (a), (b) y (c) también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos patrones de combinación (a)
25 y (b) tienen, por ejemplo, por lo menos un centro básico, pueden

formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido correspondientes también pueden ser formadas teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los patrones de combinación (a) y (b) que tienen un grupo ácido (por ejemplo, COOH) también pueden formar sales con bases. El patrón de combinación (a) o (b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede ser utilizado en forma de un hidrato o incluir otros solventes usados para cristalización.

Los compuestos usados como patrones de combinación (a) y (b) descritos aquí pueden ser preparados y administrados como se describe en los documentos citados, respectivamente. Los derivados de epotilona de la fórmula I, en especial epotilona B, pueden ser administrados como parte de composiciones farmacéuticas que describen en WO 99/39694.

Una combinación de la invención que comprende un agente antineoplástico que es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores de mama positivos de receptor de hormona.

Las combinaciones preferidas, en particular, son aquellas que comprenden un HER-1 o un anticuerpo de HER-2 y un derivado de epotilona.

Otras combinaciones preferidas, en particular, son aquellas en donde el agente antineoplástico es un inhibidor de aromatasa o un antiestrógenos.

Otras combinaciones preferidas, en particular, son aquellas en

donde el agente antineoplástico es un inhibidor de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-
5 desacetilasa e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa.

Las combinaciones preferidas, en particular, son aquellas en donde el agente antineoplástico es un inhibidor de topoisomerasa I, por ejemplo, irinotecan, un inhibidor de topoisomerasa II, por ejemplo, un etoposida, o un agente activo de microtúbulo, por
10 ejemplo, discodermolida, inhibidor de aromatasa, por ejemplo, letrozol.

Las combinaciones aún muy preferidas son las combinaciones en donde el HER-1 o el anticuerpo de HER-2 es trastuzumab.

Otras combinaciones muy preferidas son combinaciones en
15 donde el agente antineoplástico es un inhibidor de topoisomerasa I.

Una combinación aún más preferida es la combinación en donde el agente antineoplástico es un inhibidor de topoisomerasa II.

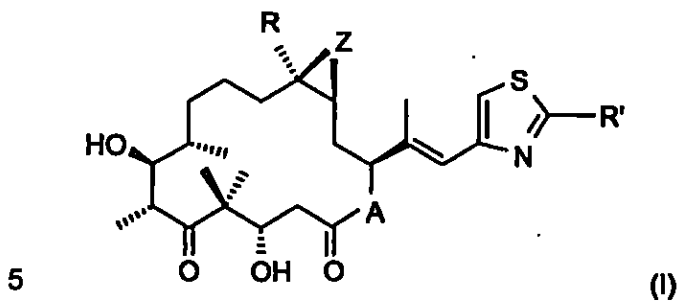
Otras combinaciones aún muy preferidas son combinaciones en donde el agente antineoplástico es un inhibidor de aromatasa.

20 Otras combinaciones aún muy preferidas son combinaciones en donde el agente antineoplástico es un agente activo de microtúbulo.

Una modalidad preferida proporciona una combinación que comprende:

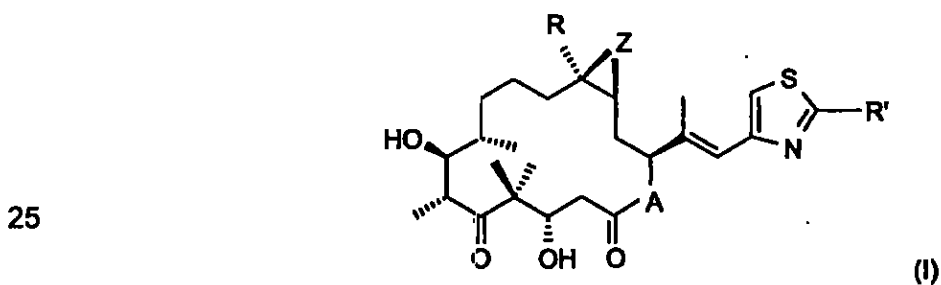
- (a) un HER-1 o un anticuerpo de HER-2, y
- 25 (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:

22



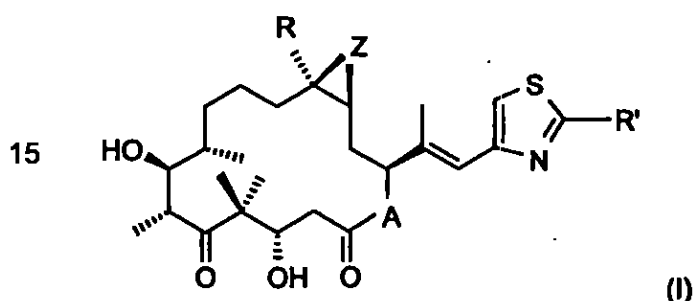
en donde A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo y Z es O, o un enlace, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

Otra modalidad preferida proporciona una combinación que comprende (a) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa, e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, o un enlace, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están
5 presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

Otra modalidad preferida proporciona una combinación que
10 comprende (a) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa y antiestrógenos y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, o un enlace, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están
20 presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.
25

Otra modalidad preferida proporciona una combinación que comprende (a) un HER-1 o un anticuerpo de HER-2, o (b) por lo menos un agente neoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa, y (c) un derivado de epotilona de la fórmula I en donde A representa NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, o, muy preferiblemente O, R es hidrógeno o alquilo inferior, muy preferiblemente metilo, R' es metilo o metiltio, y Z es un enlace, o de preferencia O, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

Una modalidad aún muy preferida proporciona una combinación que comprende (a) un HER-1 o un anticuerpo de HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-

adenosilmetionina-descarboxilasa, y (c) un derivado de epotilona de la fórmula I en donde A representa NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, o, muy preferiblemente O, R es hidrógeno o alquilo inferior, muy preferiblemente metilo, R' es metilo, y Z es un enlace, o de preferencia O, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

10 Otra modalidad muy preferida proporciona una combinación que comprende (a) un HER-1 o un anticuerpo de HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa, y (c) un derivado de epotilona de la fórmula I en donde A representa NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior o, muy preferiblemente O, R es hidrógeno o alquilo inferior, muy preferiblemente metilo, R' es metiltio, y Z es un enlace, o de preferencia O, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo,

15

20

25

separado o secuencial.

Una modalidad aún muy preferida es una combinación que comprende (a) un HER-1 o un anticuerpo de HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que
5 consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-
10 adenosilmetionina-descarboxilasa, y (c) epotilona B, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

15 La naturaleza de las enfermedades proliferativas como enfermedades de tumor sólido es multifactorial. De acuerdo con ciertas circunstancias, se pueden combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, justo al considerar cualquier combinación de fármacos que tengan un modo diferente de acción no
20 necesariamente conduce a combinaciones con efectos ventajosos.

La materia objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones de la patente citada aquí anteriormente se incorporan aquí por referencia en la presente solicitud. Asimismo, están comprendidos los estereoisómeros
25 correspondientes así como las modificaciones de cristal

28
27

correspondientes, por ejemplo, solvatos y polimorfos, los cuales se describen ahí. Los compuestos usados como ingredientes activos en las combinaciones descritas aquí pueden ser preparados y administrados como se describe en los documentos citados, 5 respectivamente, sino se menciona de otra manera aquí.

Lo más sorprendente es el hallazgo experimental que in vivo, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION da como resultado no solo un efecto benéfico, especialmente un efecto terapéutico sinérgico, por ejemplo, con respecto a la reducción, 10 mitigación o inversión de la formación de neoplasma o una duración más larga de respuesta de tumor, sino que también existen efectos benéficos sorprendentes, por ejemplo, menos efectos laterales, una calidad mejorada de vida y una mortalidad y morbilidad reducidas, según comparado con una monoterapia eficaz que aplica solamente 15 uno de los ingredientes farmacéuticos activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION, en particular en el tratamiento de un tumor que es refractario a otros quimioterapéuticos conocidos como agentes anti-cáncer.

Un beneficio más es que se pueden utilizar dosis más bajas de 20 los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION, por ejemplo, que las dosis de por lo menos un patrón de combinación que necesita solamente más pequeño, pero también se aplica con menos frecuencia, con el fin de disminuir la incidencia de efectos laterales. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de 25 los pacientes que van a ser tratados.

Se puede mostrar a través de modelos de prueba establecidos y en particular aquellos modelos de prueba descritos aquí, que una COMBINACIÓN DE LA INVENCION da como resultado un retraso más efectivo de la progresión o tratamiento de una enfermedad proliferativa, comparado con los efectos observados con los patrones de combinación individuales. Los expertos en la técnica están totalmente capacitados para seleccionar un modelo de prueba relevante para probar las indicaciones terapéuticas mencionadas antes y después y los efectos benéficos. Actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION, por ejemplo, puede ser demostrada en un estudio clínico o en un procedimiento de prueba como esencial se describe más adelante.

Los estudios clínicos adecuados son, en particular, estudios de escala de dosis, no aleatorizados, de etiqueta abierta, o estudios doblemente ciegos, controlados con placebo, en pacientes con tumores sólidos avanzados. Dicho estudios prueban en particular el sinergismo de los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCION. Los efectos benéficos en las enfermedades proliferativas pueden ser determinados directamente a través de los resultados de esos estudios otra vez de cambios en el diseño de estudio los cuales son conocidos como tales para un experto en la técnica. Tales estudios, en particular, son adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCION.

Preferiblemente, el patrón de combinación (a) se administra

con una dosis fija y la dosis del patrón de combinación (b) es escalada hasta que se alcanza la Dosis Máxima Tolerada (MTD). La eficacia del tratamiento puede ser determinada en tales estudios, por ejemplo, después de 18 o 24 semanas a través de evaluación radiológica de los tumores cada 6 semanas.

Alternativamente, se puede utilizar un estudio doblemente ciego, controlado con placebo con el fin de probar los beneficios de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION mencionada aquí.

En un estudio de escala de dosis, preferiblemente el anticuerpo HER-1 o HER-2, por ejemplo, trastuzumab, se administra en una dosis fija, de preferencia, 2 mg/kg de trastuzumab administrados como una infusión de 30 minutos, por ejemplo, en una base de una vez a la semana, y la dosis del derivado de epotilona de la fórmula I, por ejemplo, epotilona B, es escalada. En una modalidad preferida del estudio, el derivado de epotilona de la fórmula I se administra una vez a la semana i.v., durante 3 semanas seguido por 1 semana de descanso, por ejemplo, con 0.05 mg/m², de epotilona B y escalando la dosis a 1.0 mg/m², 1.5 mg/m², 2.0 mg/m² y 2.5 mg/m², hasta que se alcanza la Dosis Máxima Tolerada. Un intervalo de cada 4 semanas será considerado como un ciclo. La eficacia del tratamiento puede ser determinada en estos estudios, por ejemplo, después de 18 o 24 semanas a través de evaluación radiológica de los tumores cada 6 semanas. En una modalidad de dicho estudio clínico de escala de dosis, un anticuerpo de HER-1 o HER-2 es dado como un pre-tratamiento. El pre-tratamiento significa que antes que

comience el tratamiento con la combinación de la invención, el anticuerpo HER-1 o HER-2 es administrado al paciente, preferiblemente como una infusión de 90 minutos con una dosis semanal de aproximadamente 4 mg/kg, durante un periodo de 5 aproximadamente 1 o 2 semanas.

Los criterios de respuesta con relación a la evaluación de lesiones objetivo que serán aplicados en un estudio clínico, por ejemplo, un estudio de cáncer de mama, como se describe anteriormente, se definen como sigue:

10 Respuesta completa (CR): desaparición de todas las lesiones objetivo.

Respuesta parcial (PR): por lo menos una reducción del 30% en la suma del diámetro más grande (LD) de lesiones objetivo, tomando como referencia la LD de suma de línea de base.

15 Enfermedad estable (SD): ni un encogimiento suficiente para calificar como PR ni un incremento suficiente para calificar como PD, tomando como referencia el LD de suma más pequeña desde el comienzo del tratamiento.

Enfermedad progresiva (PD): por lo menos un incremento del 20% en 20 la suma de LD de lesiones objetivo, tomando como referencia el LD de suma más pequeña registrado desde que comenzó el tratamiento o desde la aparición de una o más nuevas lesiones.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método para tratar una enfermedad proliferativa aplicando una 25 COMBINACIÓN DE LA INVENCION teniendo un régimen más alto en

CR, PR o SD según comparado con la monoterapia que aplica solamente un patrón de combinación.

La COMBINACIÓN DE LA INVENCION también puede ser aplicada en combinación con la intervención quirúrgica, hipertermia
5 de cuerpo entera prolongada media y/o terapia de irradiación.

Una modalidad de la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION para el tratamiento de o para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de tumor sólido.

10 Es otro objeto de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, la cual sea conjunta y terapéuticamente efectiva contra una enfermedad proliferativa, que comprende la COMBINACIÓN DE LA INVENCION. Esta composición, los patrones de combinación (a) o (b), y (c) pueden ser
15 administrados en conjunto, uno después del otro, o en forma separada en una forma de dosis unitaria combinada o en dos formas de dosis unitarias separadas. La forma de dosis unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención
20 pueden ser preparadas en una forma conocida per se y son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral, a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un patrón de combinación farmacológicamente activo
25 solo en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente

aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, de preferencia de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosis unitaria, tales como tabletas cubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, y además ampollitas. Sino se indica de otra manera, estas se preparan en una forma conocida per se, por ejemplo, a través de procedimientos convencionales de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un patrón de combinación contenido en una dosis individual para cada forma de dosis no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva, ya que la cantidad efectiva necesaria puede ser lograda a través de la administración de una pluralidad de unidades de dosis.

Para preparar las composiciones para forma de dosis oral, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales puede ser empleado, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y similares, el caso de preparaciones sólidas orales

tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas, con las preparaciones orales sólidas siendo preferidas con respecto a las preparaciones líquidas.

En particular, una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno del patrón de combinación de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION puede ser administrado simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes pueden ser administrados en forma separa o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del primer patrón de combinación en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, (ii) la administración del segundo patrón de combinación en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades conjunta y terapéuticamente efectivas, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo, en dosis diarias o semanales que corresponden a las cantidades descritas aquí. Los patrones de combinación individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION pueden ser administrados en forma separada en diferentes tiempos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un pro-fármaco de un patrón de combinación que se convierte in vivo al patrón de combinación como tal. La presente invención, por lo tanto, se debe entender que abarca todos estos regímenes de tratamiento

simultáneo o alterno y el término "administrar" debe ser interpretado, por consiguiente.

La dosis efectiva de cada uno de los patrones de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION puede variar
5 dependiendo del compuesto particular o la composición farmacéutica empleada, el modo de administración, la condición que va a ser tratada, la severidad de la condición que va a ser tratada. De esta manera el régimen de dosis para la COMBINACIÓN DE LA INVENCION se selecciona de acuerdo con una variedad de factores,,
10 incluyendo la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico veterinario de experiencia ordinaria fácilmente puede determinar y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión
15 óptima para lograr la concentración de los ingredientes activos dentro de la escala que produce eficacia sin toxicidad requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios objetivo. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio y eliminación de los
20 ingredientes activos.

Cuando los patrones de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION son aplicados en la forma como se venden como fármacos individuales, su dosis y modo de administración pueden presentarse de acuerdo con la información
25 provista en el folleto del paquete del fármaco respectivamente

vendido con el fin de dar como resultado el efecto benéfico descrito aquí, y no mencionado aquí de otra manera.

Si el animal de sangre caliente es un ser humano, la dosis de un compuesto de la fórmula I preferiblemente está en la escala de
5 aproximadamente 0.25 a 75, de preferencia de 0.5 a 50, por ejemplo, 2.5 mg/m² una vez a la semana durante 2 a 4, por ejemplo, 3 semanas, seguido por 6 a 8 días de descanso en el caso de un paciente adulto. En una modalidad de la invención, la epotilona B se administra de acuerdo con el programa de tratamiento descrito en la
10 patente de E. U. A. 6,302,838 cuya descripción se incorpora aquí por referencia.

La epotilona B preferiblemente se administra en una dosis que es calculada de acuerdo con la fórmula (III):

$$15 \quad \text{Dosis individual (mg/m}^2\text{)} = 0.1 \text{ a } y) \times N \quad (III)$$

en donde N es el número de semanas entre tratamientos e y es 6, en donde la epotilona B es administrada en más de un ciclo de tratamiento después de un intervalo de 1 semana a 6 semanas
20 después del tratamiento precedente.

En una modalidad preferida de la invención, la epotilona B se administra semanalmente en una dosis que está entre aproximadamente 0.1 a 6 mg/m², de preferencia de entre 0.1 y 3 mg/m², por ejemplo, 2.5 a 3.0 mg/m², durante 3 semanas después de
25 un intervalo de 1 a 6 semanas, especialmente un intervalo de 1

semana, después del tratamiento precedente. En otra modalidad de la invención, dicha epotilona B preferiblemente se administra a un ser humano cada 18 a 24 días en una dosis que está entre aproximadamente 0.3 y 12 mg/m².

5 La vinblastina puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 1.5 a 10 mg/m² día.

 El sulfato de vincristina puede ser administrado parenteralmente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 0.025 a 0.05 mg/kg del peso del cuerpo por
10 semana.

 La vinorelbina puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 10 a 50 mg/m² día.

 El fosfato de etoposida puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 25 a
15 115 mg/m² día, por ejemplo 56.8 o 113.6 mg/m² día.

 El teniposida puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de 75 a 150 mg cada dos semanas aproximadamente.

 La doxorubicina puede ser administrada a un ser humano en
20 una escala de dosis que varía de aproximadamente 10 a 100 mg/m² día, por ejemplo 25 o 50 mg/m² día.

 La epirubicina puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 10 a 200 mg/m² día.

 La idarubicina puede ser administrada a un ser humano en una
25 escala de dosis que varía de aproximadamente 0.5 a 50 mg/m² día.

La mitoxantrona puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 2.5 a 25 mg/m² día.

El topotecan puede ser administrado a un ser humano en una
5 escala de dosis que varía de aproximadamente 1 a 5 mg/m² día.

El irinotecan puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 50 a 350 mg/m² día.

La bicalutamida puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 25 a 50 mg/m²
10 día.

El fadrozol puede ser administrado oralmente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 mg/día, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5 mg/día.

15 El exemestano puede ser administrado oralmente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg/día, de preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg/día, o parenteralmente de aproximadamente 50 a 500 mg/día, de preferencia de
20 aproximadamente 100 a aproximadamente 250 mg/día. Si el fármaco debe ser administrado en una composición farmacéutica separada, este puede ser administrado en la forma descrita en GB 2,177,700.

El formestano puede ser administrado parenteralmente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 100 a
25 500 mg/día, de preferencia de aproximadamente 250 a

aproximadamente 300 mg/día.

El anastrozol puede ser administrado oralmente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 0.25 a 20 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a 5 aproximadamente 2.5 mg/día.

El letrozol puede ser administrado oralmente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 1.0 a 2.5 mg/día, por ejemplo alrededor de 2.5 mg/día.

La aminoglutemida puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 200 a 500 mg/día.

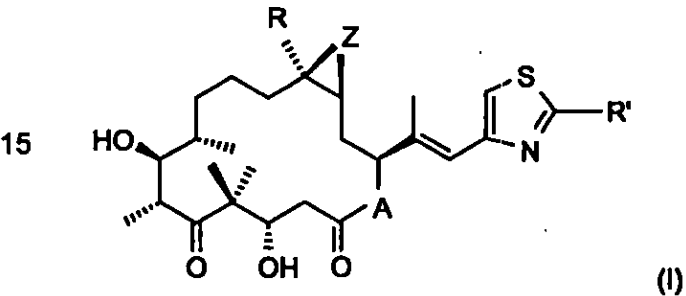
El citrato de tamoxifen puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 10 a 40 mg/día.

Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION para el tratamiento de una enfermedad proliferativa y para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

Además, se prefieren combinaciones que comprendan (a) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa y antiestrógenos y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I, en donde A representa NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior o, muy preferiblemente O, R es hidrógeno o alquilo inferior, muy preferiblemente metilo, R' es metilo o metiltio, y Z es un enlace, o de preferencia O.

En el compuesto de la fórmula I preferiblemente A representa O, R es alquilo inferior, por ejemplo etilo o muy preferiblemente metilo, R' es metilo metiltio, y Z preferiblemente es O.

Un aspecto más de la presente invención es el uso de (a) un anticuerpo HER-1 o HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa; en combinación con (c) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, o un enlace, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION comprende HERCEPTIN™ y epotilona B.

25 La combinación de la invención puede ser una preparación

combinada o una composición farmacéutica.

Además, la presente invención se refiere a un método para tratar un animal de sangre caliente que tiene una enfermedad proliferativa, que comprende administrar a un animal una
5 COMBINACIÓN DE LA INVENCION en una cantidad que es conjunta y terapéuticamente efectiva contra una enfermedad proliferativa y en donde los patrones de combinación también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención se refiere al uso de una
10 COMBINACIÓN DE LA INVENCION para el tratamiento de una enfermedad proliferativa y para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

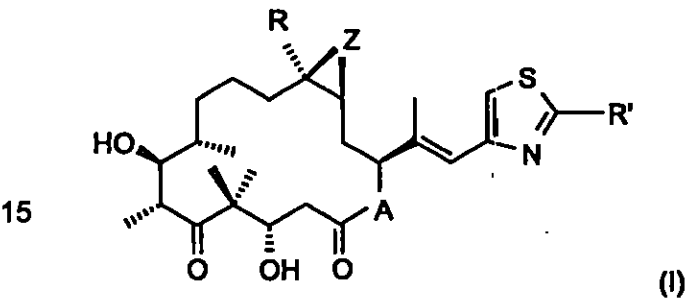
Además, la presente invención proporciona un paquete comercial que comprende como ingredientes activos la
15 COMBINACIÓN DE LA INVENCION, junto con instrucciones para uso simultáneo, separado o secuencial de la misma en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

En una modalidad de la invención, se administra un agente antidiarreico junto con la COMBINACIÓN DE LA INVENCION con el
20 fin de prevenir, controlar o eliminar la diarrea que algunas veces está asociada con la administración de epotilonas, especialmente epotilona B. De esta manera, la presente invención también se refiere a un método para prevenir o controlar diarrea asociada con la administración de un derivado de epotilona de la fórmula I, el cual
25 comprende administrar una cantidad efectiva de un agente

antidiarreico al paciente que recibe el tratamiento con la COMBINACIÓN DE LA INVENCION. Los agentes antidiarreicos y los protocolos para su administración son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los agentes antidiarreicos adecuados para
5 utilizarse en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, opioides naturales tales como tintura de opio, paregorico y codeína, opioides sintéticos tales como difenoxilato, difenoxina y loperamida, subsalicilato de bismuto, octreotida, por ejemplo, como se vende bajo el nombre comercial de
10 SANDOSTATIN™, antagonistas de motilin y remedios antidiarreicos tradicionales tales como caolin, pectina, berberina y agentes muscarinicos. En particular la loperamida o SANDO-STATIN™ puede ser aplicada de acuerdo con la información provista con el anexo del paquete.

REIVINDICACIONES

1.- Una combinación que comprende (a) un HER-1 o un anticuerpo de HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico
 5 seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e
 10 inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa, y (c) derivados de epotilona de la fórmula I:

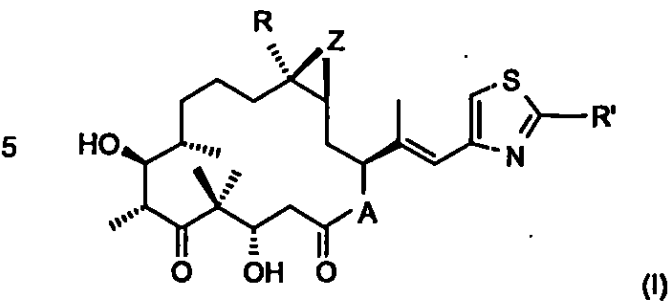


en donde A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, en
 20 donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

25 2.- Una combinación que comprende:

43

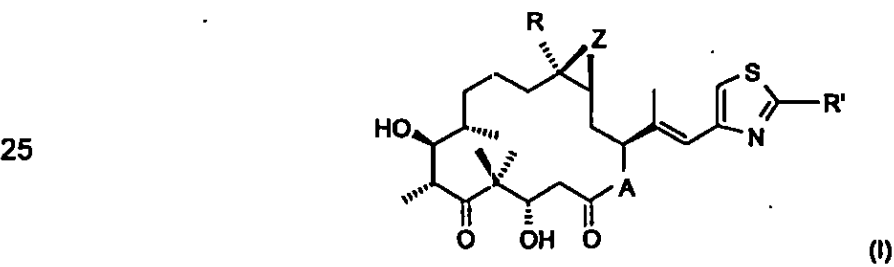
- (a) un HER-1 o un anticuerpo de HER-2, y
- (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo y Z es O,

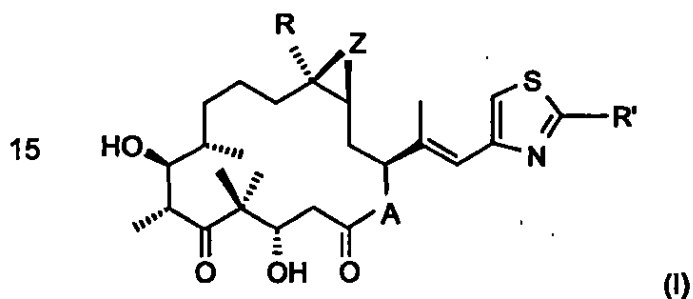
10 en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

15 3.- Una combinación que comprende (a) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-
20 andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa, e inhibidores de S-adenosilmetionina-d Descarboxilasa, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

4.- Una combinación que comprende (a) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa y antiestrógenos, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

20

25

5.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (a) un HER-1 o un anticuerpo de HER-2, o (b) por lo menos un agente anti-neoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa, y (c) un derivado de epotilona de la fórmula I, en donde A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo o metiltio, R es hidrógeno o alquilo inferior, y Z es O, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

6.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 5, en donde el anticuerpo de HER-1 o HER-2 es trastuzumab.

7.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, 3 o 5, en donde el agente antineoplástico es un inhibidor de topoisomerasa I.

8.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, 3 o 5, en donde el agente antineoplástico es un inhibidor de topoisomerasa II.

9.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, 4 o 5, en donde el agente antineoplástico es un inhibidor de aromatasa.

10.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, 3 o 5, en donde el agente antineoplástico es un agente activo de
5 microtúbulo.

11.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 a 10, en donde el derivado de epotilona es epotilona B.

12.- La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, la cual es una preparación combinada.

10 13.- Un método para tratar un animal de sangre caliente que tiene una enfermedad proliferativa, que comprende administrar al animal una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en una cantidad que es conjunta y terapéuticamente efectiva contra una enfermedad proliferativa y en
15 donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad que es conjunta y terapéuticamente efectiva contra una enfermedad proliferativa, de una combinación de acuerdo con
20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15.- Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

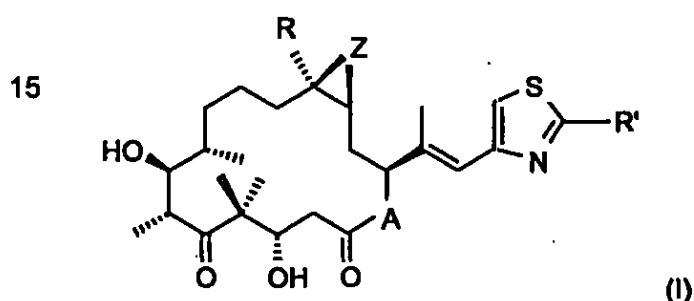
25 16.- El uso de una combinación de acuerdo con cualquiera de

48
47

las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

17.- El uso de acuerdo con la reivindicación 15 o 16 en donde la enfermedad proliferativa es una enfermedad de tumor sólido.

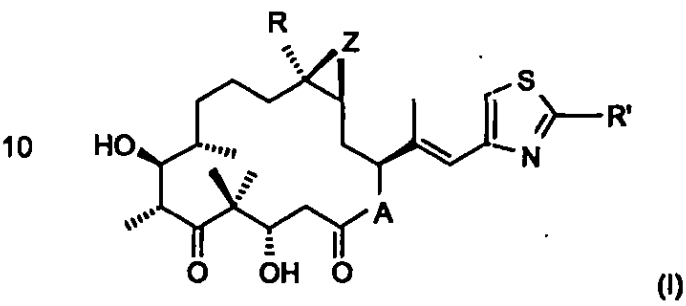
5 18.- El uso de (a) un HER-1 o anticuerpo de HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-
10 angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa en combinación con (c) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo
20 inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O,
para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

19.- Un paquete comercial que comprende (a) un HER-1 o un
25 anticuerpo de HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico

seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosilmetionina-descarboxilasa, y (c) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

15

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 05 9 8 8

International Application No.

International Filing Date

06.06.03

06 JUN 2003

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -32515A/626/627

Box No. I TITLE OF INVENTION	
Combinations comprising epothilones and pharmaceutical uses thereof	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	
Facsimile No. +41 61 322 75 32	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	
State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: AT	
State (that is, country) of residence: AT	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GRUBB, Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	
Facsimile No. +41 61 322 75 32	
Teleprinter No.	
Agent's registration No. with the Office	
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) HOHNEKER, John Arthur 21 Hilltop Circle Morristown, NJ 07960 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) MILLER, Julie Ann 28 Hamilton Court Whippany, NJ 07981 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) ROTHERMEL, John David 46 School House Road Randolph, NJ 07869 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) WARTMANN, Markus Kornfeldstrasse 14 4125 Riehen CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT ^{44, 40}
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☒ ZA South Africa |
| ☒ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ NI Nicaragua ☐ ☐
- ☐ ☐ ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*
 - (ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
 - (vi) *if, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 10 June 2002 (10.06.02)	60/387,025	US		
item (2) 27 August 2002 (27.08.02)	60/406,238	US		
item (3) 27 August 2002 (27.08.02)	60/406,239	US		
item (4) 08 January 2003 (08.01.03)	60/438,677	US		
item (5) 08 January 2003 (08.01.03)	60/438,676	US		

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA): (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

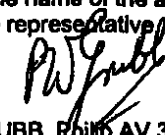
Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):
(a) in paper form, the following number of sheets:		Number of items
request (including declaration sheets) :	6	1. ☒ fee calculation sheet : 1
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) :	22	2. ☐ original separate power of attorney :
claims :	6	3. ☐ original general power of attorney :
abstract :	1	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 46171. : 2
drawings :	0	5. ☐ statement explaining lack of signature :
Sub-total number of sheets :	35	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1), (2), (3), (4), (5). will follow : 5
sequence listings :		7. ☐ translation of international application into (language): :
tables related thereto :		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material :
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)		9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)
Total number of sheets :	35	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter :
(i) ☐ sequence listings		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column :
(ii) ☐ tables related thereto		10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) :
(i) ☐ sequence listings		(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) :
(ii) ☐ tables related thereto		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the		11. ☐ other (specify): :
☐ sequence listings:		
☐ tables related thereto:		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE		
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).		
In the name of the applicants The representative  GRUBB, Philip AV 36671 + 46171		
02.06.2003		

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application:	06 JUN 2003 (06.06.03)	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
For International Bureau use only		
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:		

PATENT COOPERATION TREATY

55

From the RECEIVING OFFICE

PCT

To:

Grubb, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

INVITATION TO CORRECT DEFECTS IN THE INTERNATIONAL APPLICATION

(PCT Articles 3(4)(i) and 14(1) and Rule 26)

Date of mailing (day/month/year) 08. 07. 2003	
Applicant's or agent's file reference 4 -32515A/626/627	REPLY DUE <i>within two months</i> from the above date of mailing
International application No. PCT/EP 03/ 05988	International filing date (day/month/year) 06/06/2003
Applicant NOVARTIS AG	

1. ☒ The applicant is hereby invited, within the time limit indicated above, to correct, in the international application as filed, the defects specified on the attached

- ☒ Annex A
- ☐ Annex B1 (text matter of the international application as filed)
- ☐ Annex C1 (drawings of the international application as filed)

Additional observations (if necessary): _____

HOW TO CORRECT THE DEFECTS ?

Correction must be submitted by filing a replacement sheet embodying the correction and a letter accompanying the replacement sheet, which shall draw attention to the difference between the replaced sheet and the replacement sheet. A correction may be stated in a letter only if it is of such a nature that it can be transferred from the letter to the record copy without adversely affecting the clarity and direct reproducibility of the sheet onto which the correction is to be transferred (Rule 26.4).

ATTENTION

Failure to correct the defects will result in the international application being considered withdrawn by this receiving Office (see Rule 26.5 for further details).

A copy of this invitation and any attachments has been sent to the International Bureau

☐ and the International Searching Authority.

Name and mailing address of the Receiving Office European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer S. Mulbers tel: (070) 340 3569
---	---

56

The receiving Office has found the following defects in the international application as filed:

1. As to signature* of the international application (Rules 4.15 and 90.4), the request :

- a. ☐ is not signed.
- b. ☐ is not signed by all the applicants.
- c. ☐ is not accompanied by the statement referred to in the check list in Box No. VIII of the request explaining the lack of the signature of an applicant for the designation of the United States of America.
- d. ☒ is signed by what appears to be an agent/common representative but
- ☐ the international application is not accompanied by a power of attorney appointing him.
- ☒ the power of attorney accompanying the international application was not signed by all the applicants.
- e. ☐ other (specify) :

* All applicants must sign, including inventors if they are also applicants (e.g. where the United States of America is designated).

2. As to indications concerning the applicant, the request (Rules 4.4 and 4.5) :

- a. ☐ does not properly indicate the applicant's name (specify) :
- b. ☐ does not indicate the applicant's address.
- c. ☐ does not properly indicate the applicant's address (specify) :
- d. ☐ does not indicate the applicant's nationality.
- e. ☐ does not indicate the applicant's residence.
- f. ☐ other (specify) :

3. As to the language of certain elements of the international application, other than the description and claims (Rules 12.1(c) and 26.3(a) and (c)):

- a. ☐ the request is not in a language which is both a language accepted by this receiving Office and a language of publication, which are: ENGLISH, FRENCH or GERMAN.
- b. ☐ the text matter of the drawings is not in the language in which the international application is to be published, which is: ENGLISH.
- c. ☐ the abstract is not in the language in which the international application is to be published, which is: ENGLISH.

4. The title of the invention :

- a. ☐ is not indicated in Box No.I of the request (Rule 4.1(a)).
- b. ☐ is not indicated at the top of the first sheet of the description (Rule 5.1(a)).
- c. ☐ as appearing in Box No.I of the request is not identical with the title heading the description (Rule 5.1(a)).

5. As to the abstract (Rule 8) :

- ☐ the international application does not contain an abstract.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 December 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/103712 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 45/06,
39/395, 31/426, 31/427, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/EP03/05988

(22) International Filing Date: 6 June 2003 (06.06.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/387,025	10 June 2002 (10.06.2002)	US
60/406,238	27 August 2002 (27.08.2002)	US
60/406,239	27 August 2002 (27.08.2002)	US
60/438,677	8 January 2003 (08.01.2003)	US
60/438,676	8 January 2003 (08.01.2003)	US

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HOHNEKER, John, Arthur [US/US]; 21 Hilltop Circle, Morristown, NJ

07960 (US). MILLER, Julie, Ann [US/US]; 28 Hamilton Court, Whippany, NJ 07981 (US). ROTHERMEL, John, David [US/US]; 46 School House Road, Randolph, NJ 07869 (US). WARTMANN, Markus [CH/CH]; Kornfeldstrasse 14, CH-4125 Riehen (CH).

(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

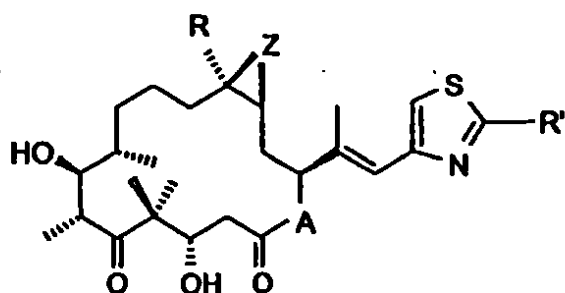
(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: COMBINATIONS COMPRISING EPOTHILONES AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical combination which comprises (a) a HER-1 or a HER-2 antibody or (b) at least one antineoplastic agent selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, protein kinase C inhibitors, anti-angiogenic compounds, gonadorelin agonists, anti-androgens, histone deacetylase inhibitors and S-adenosyl-methionine

decarboxylase inhibitors; and (c) an epothilone derivative of formula (I), and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier for simultaneous, separate or sequential use, in particular, for the treatment of a proliferative disease, especially a solid tumor disease; a pharmaceutical composition comprising such a combination; the use of such a combination for the preparation of a medicament for the treatment of a proliferative disease; a commercial package or product comprising such a combination as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use; and to a method of treatment of a warm-blooded animal, especially a human.

WO 03/103712 A1

59
58

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

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
18 de Diciembre del 2003 (18.12.2003)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/103712 A1

PCT

(51) Clasificación de Patente Inter.: A61K 45/06, 39/395, NJ 07981 (US). ROTHERMEL, John, David [US/US]; 46 Dchool House Road, Randolph, NJ 07869 (US). WARTMANN, Markus [CH/CH]; Kornfeldstrasse 14, CH-4125 Riehen (CH).

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP03/05983

(22) Fecha de Presentación Inter.: 6 de Junio del 2003 (06.06.2003) (74) Agente: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(25) Idioma de Presentación: Inglés (81) Estados Designados (nacional): 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Idioma de Publicación: Inglés (84) Estados Designados (regional): patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(30) Datos de Prioridad:
60/387,025 10 de Junio del 2002 (10.06.2002) US
60/406,238 27 de Agosto del 2002 (27.08.2002) US
60/406,239 27 de Agosto del 2002 (27.08.2002) US
60/438,677 8 de Enero del 2003 (08.01.2003) US
60/438,676 8 de Enero del 2003 (08.01.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

Publicada:
- Con informe de búsqueda internacional

(71) Solicitante (sólo para AT): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, hacer referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(72) Inventores: y
(75) Inventores/Solicitantes: HOHNEKER, John, Arthur [US/US]; 21 Hilltop Circle, Morristown, NJ 07960 (US). MILLER, Julie, Ann [US/US]; 28 Hamilton Court, Whippany,

(54) Título: COMBINACIONES QUE COMPRENDEN EPOTILONAS Y SUS USOS FARMACEUTICOS

(57) Resumen:

La invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende (a) un anticuerpo de HER-1 o HER-2, o (b) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa C de proteína, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, inhibidores de histona-desacetilasa e inhibidores de S-adenosil-metionina-descarboxilasa, y (c) un derivado de epotilona de la fórmula (I), y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso simultáneo, separado o secuencial, en particular, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad de tumor sólido; una composición farmacéutica que comprende dicha combinación; el uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa; un paquete o producto comercial que comprende dicha combinación como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial; y a un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -32515A/626/627	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/ 05988	International filing date (day/month/year) 06/06/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 10/06/2002
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 8 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior-art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05988

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K45/06 A61K39/395 A61K31/426 A61K31/427 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 01124 A (SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH) 14 January 1999 (1999-01-14) claims 1,3,4,45-47 ---	1,3-5,8, 10-16,18
X	WO 00 47584 A (SCHERING) 17 August 2000 (2000-08-17) claim 1 page 59 -page 60 ---	1,3-5,7, 8,10-19
X	US 2002/058286 A1 (S.J.DANISHEFSKY E.A.) 16 May 2002 (2002-05-16) claim 1 page 30, column 1 page 31 -page 32 page 33, column 1 --- -/--	1,3-5,8, 10-16,18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "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
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring 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

- "T" later 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
- "Y" 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.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2003

Date of mailing of the international search report

09/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

62
61

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 64650 A (SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH) 7 September 2001 (2001-09-07) claims 1,11,28,30,33,34 page 74, line 17-28 page 78, line 15-31 ---	1,3-5,7, 8,10-19
X	WO 01 81341 A (SCHERING) 1 November 2001 (2001-11-01) claims 1,2 page 63 -page 64 ---	1,3-5,7, 10,12-19
X	WO 01 81342 A (SCHERING) 1 November 2001 (2001-11-01) claim 1 page 53 -page 54 ---	1,3-5,7, 10,12-19
X	WO 01 72721 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 4 October 2001 (2001-10-04) claims 1,23-26,29,30 page 23, line 36 -page 24, line 4 ---	1-19
P,X	WO 02 072085 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 19 September 2002 (2002-09-19) claims 1,7,8,23,26,34,36 page 21, line 30 -page 26, line 10 page 44 -page 45 -----	1-19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 13 is 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

Present claims 1-5,7-19 relate to a product/compound/method defined by reference to a desirable characteristic or property, namely:

- 1) "HER-1 antibody"
- 2) "HER-2 antibody"
- 3) "Antineoplastic agent"
- 4) "Aromatase inhibitors"
- 5) "Antiestrogens"
- 6) "Topoisomerase I inhibitors"
- 7) "Topoisomerase II inhibitors"
- 8) "Microtubule active agents"
- 9) "Protein kinase C inhibitors"
- 10) "Anti-angiogenic compounds"
- 11) "Gonadorelin agonists"
- 12) "Anti-androgens"
- 13) "Histone deacetylase inhibitors"
- 14) "S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors"

The claims cover all products/compounds/methods having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such products/compounds/methods. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product/compound/method by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely the compound described in claim 6 and the compounds described on pages 18-20 of the present application, with due regard to the general idea underlying the present application.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of

64
63

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

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/EP 03/05988

65
64

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

International Application No

PCT/EP 03/05988

66
65

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9901124	A	14-01-1999	AU 756699 B2 23-01-2003
			AU 5792998 A 25-01-1999
			EP 0977563 A1 09-02-2000
			JP 2001507716 T 12-06-2001
			TW 504511 B 01-10-2002
			US 2003105330 A1 05-06-2003
			WO 9901124 A1 14-01-1999
			US 2003069277 A1 10-04-2003
			US 6204388 B1 20-03-2001
			US 6316630 B1 13-11-2001
			US 6300355 B1 09-10-2001
			US 6369234 B1 09-04-2002
			US 6284781 B1 04-09-2001
			US 2003125362 A1 03-07-2003
			US 2002002194 A1 03-01-2002
			US 6242469 B1 05-06-2001
			ZA 9711282 A 09-02-1999
WO 0047584	A	17-08-2000	DE 19907480 A1 17-08-2000
			DE 19954229 A1 10-05-2001
			AU 4101800 A 29-08-2000
			BG 105803 A 29-03-2002
			BR 0008206 A 19-02-2002
			CA 2360952 A1 17-08-2000
			CN 1340053 T 13-03-2002
			CZ 20012886 A3 14-11-2001
			EE 200100422 A 16-12-2002
			WO 0047584 A2 17-08-2000
			EP 1161430 A2 12-12-2001
			HU 0105330 A2 29-05-2002
			JP 2002536450 T 29-10-2002
			NO 20013900 A 11-10-2001
			PL 350190 A1 18-11-2002
			SK 11452001 A3 04-04-2002
US 2002058286	A1	16-05-2002	US 6204388 B1 20-03-2001
			US 2003105330 A1 05-06-2003
			US 2003069277 A1 10-04-2003
			US 6316630 B1 13-11-2001
WO 0164650	A	07-09-2001	AU 4337201 A 12-09-2001
			CA 2401800 A1 07-09-2001
			EP 1259490 A2 27-11-2002
			WO 0164650 A2 07-09-2001
			US 2002058817 A1 16-05-2002
WO 0181341	A	01-11-2001	DE 10020899 A1 25-10-2001
			AU 5481201 A 07-11-2001
			WO 0181341 A2 01-11-2001
			EP 1282618 A2 12-02-2003
			NO 20025028 A 18-10-2002
			US 2003139460 A1 24-07-2003
WO 0181342	A	01-11-2001	DE 10020517 A1 25-10-2001
			AU 6222101 A 07-11-2001
			WO 0181342 A2 01-11-2001
			EP 1276740 A2 22-01-2003
			NO 20025029 A 18-10-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05988

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0172721	A	04-10-2001	AU 4768301 A	08-10-2001
			CA 2404712 A1	04-10-2001
			CN 1419452 T	21-05-2003
			EP 1272193 A2	08-01-2003
			NO 20024610 A	25-11-2002
			WO 0172721 A2	04-10-2001
			US 2002002162 A1	03-01-2002
WO 02072085	A	19-09-2002	WO 02072085 A1	19-09-2002
			US 2003073677 A1	17-04-2003

67
61

68
67

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4 -32515A/626/627	
International application No. PCT/EP 03/05988	International filing date (day/month/year) 06 June 2003 (06.06.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 10 June 2002 (10.06.02)	
Title of invention Combinations comprising epothilones and pharmaceutical uses thereof			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) HOHNEKER, John Arthur 21 Hilltop Circle Morristown, NJ 07960 US			
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

69
68

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 03/05988

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

MILLER, Julie Ann
28 Hamilton Court
Whippany, NJ 07981
US

State *(that is, country)* of nationality:
US

State *(that is, country)* of residence:
US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

ROTHERMEL, John David
46 School House Road
Randolph, NJ 07869
US

State *(that is, country)* of nationality:
US

State *(that is, country)* of residence:
US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

WARTMANN, Markus
Kornfeldstrasse 14
4125 Riehen
CH

State *(that is, country)* of nationality:
CH

State *(that is, country)* of residence:
CH

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report; as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English.....

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

71
70

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/EP 03/05988

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



19.12.2003

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

72
71

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-32515A/626/627	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/EP 03/05988	International filing date (day/month/year) 06.06.2003	Priority date (day/month/year) 10.06.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K45/06		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

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 6 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 6 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)(ii) 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 22.12.2003	Date of completion of this report 24.09.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Greif, G Telephone No. +49 89 2399-8659 

30
42

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP 03/05988

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

1-22 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 received on 18.08.2004 with letter of 17.08.2004

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:

#43

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/05988**

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. 1-5,7-19 (all in parts)
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 13 with respect to IA only 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. 1-5,7-19 (all in parts)
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out 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 Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-19
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12,14-19 (claim 13 no opinion)
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

75
74

Re Item III

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

1. Claim 13 relates 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).
2. Claims 1-5 and 7-19 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved or in reference to a desirable characteristic, which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result. (see also PCT/ISA/210, further information sheet).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Under Rule 66.1(e) PCT, a preliminary examination is not carried out on matter which has not been searched. Therefore, the preliminary examination has been carried out on the whole subject-matter of claim 6, and on the parts of claims 1-5 and 7-19 that have been searched.

2. Reference is made to the following documents:

D1: WO 99/01124 A
D2: WO 00/47584 A
D3: US 2002/058286 A1
D4: WO 01/64650 A
D5: WO 01/81341 A
D6: WO 01/81342 A
D7: WO 01/72721 A

D1 discloses compositions comprising a drug effective to reduce the growth of

multiresistant cells (epothilone), a cytotoxic agent and an anticancer agent (abstract; claims 1,3,4, 45-57).

D2 discloses compositions comprising epothilone derivatives, for the treatment of a variety of tumors, being used in combination with topoisomerase I or II inhibitors, microtubule active agent etc (abstract; p. 50-60).

D3 comprises compositions for the treatment of tumors comprising epothilones, in combination with other drugs such as topoisomerase II inhibitors, or microtubule active agents (p. 31-p.33, end of 3rd paragraph).

D4 discloses compositions for the treatment of cancer, comprising epothilone derivatives, and further active agents like adriamycin, vinblastin, or paclitaxel, for the treatment of cancers, also solide tumors (p. 74, lines 17-28, p. 78, lines 15-31, claims 1, 11, 28, 30, 33, 34).

D5 discloses pharmaceutical compositions comprising epothilones in combination with other active agents, such as topoisomerase I inhibitors or microtubule active agents, for the treatment of tumors (abstract; p. 63-64, claims 1, 2).

D6 discloses pharmaceutical composition comprising epothilone derivatives, in combination with other active compounds, such as topoisomerase I inhibitors or drugs interacting with microtubules (p. 53-54; claim 1).

D7 discloses methods for treating cancer with synergistic compositions comprising a cytotoxic agent like an epothilone, a topoisomerase inhibitor, an aromatase inhibitor, a HER antibody like trastuzumab. The treatment of solid tumors is also disclosed. (p. 23, line 36-p. 24, line 4; claims 1, 23-26,29,20).

3. Novelty

Since none of the cited documents discloses the particular epothilone derivative of formula (I) as claimed in the application, claims 1-19 are considered to be novel.

4. Inventive Step

D1 (or any of the documents disclosing the combined use of epothilones with another anticancer drug) is considered to be the closest prior art document, disclosing compositions for the treatment of cancer comprising combinations epothilones with agents like vinblastin or paclitaxel.

The difference between the claimed subject-matter and D1 consists of the particular epothilone derivative used.

The problem the present applications proposes to solve consists thus of proposing alternative combinations of drugs for the treatment of cancer.

The solution, the use of the particular epothilone in combination with a variety of

77
76

known drugs, is not considered inventive for the following reasons:

- The combination of drugs in cancer therapy is commonly known; furthermore, other specific compounds of the same class of drugs are used in therapy with other active agent. The expert in the field would therefore use the claimed compounds of formula (I) in combination with other drugs as taught by D1 with a reasonable expectation of success.
- There is nothing teaching away from using a compound of formula (I) in combination with other drugs of the same indication
- The application does not contain any data showing a specific beneficial effect of any claimed possibility of combination.
- In case the applicant would show an unexpected synergistic effect, the following has to be noted:

The applicant is furthermore reminded that synergistic effects are not predictable and are, per definition, unexpected. Therefore, even if the applicant would show a synergistic effect for a specific combination, considering the breadth of the claims and the many possible compounds, this would not imply that other claimed combination for which no synergy has been shown, would be considered as involving an inventive step.

Claims 1-19 are thus not considered to be inventive.

5. Industrial applicability

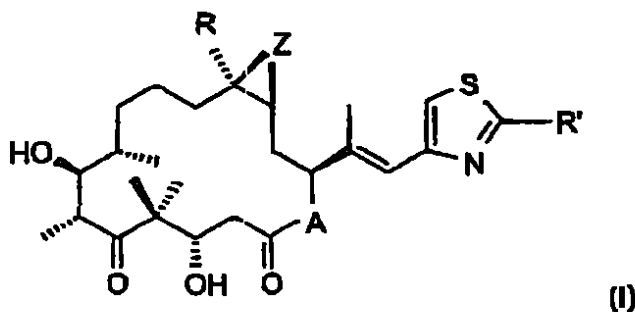
For the assessment of the present claims 13 and 16-18 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

76
77

- 23 -

What is claimed is:

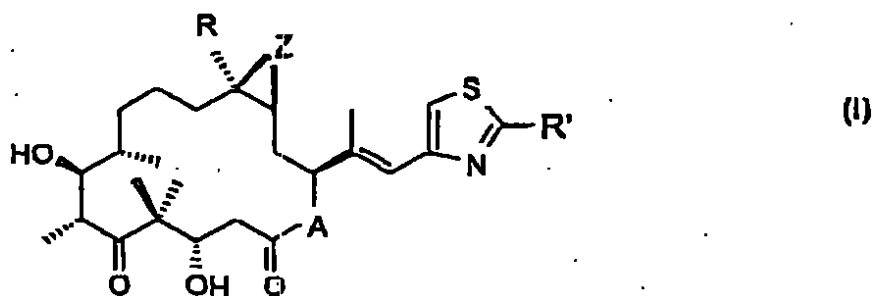
1. A combination which comprises (a) a HER-1 or a HER-2 antibody or (b) at least one antineoplastic agent selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, protein kinase C inhibitors, anti-angiogenic compounds, gonadorelin agonists, anti-androgens, histone deacetylase inhibitors, and S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors and (c) an epothilone derivative of formula I



wherein A represents O or NR_N , wherein R_N is hydrogen or lower alkyl, R is hydrogen or lower alkyl, R' is methyl, methoxy, ethoxy, amino, methylamino, dimethylamino, aminomethyl or methylthio, and Z is O,

in which the active ingredients (a) and (b) are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier, for simultaneous, separate or sequential use.

2. A combination which comprises
(a) a HER-1 or a HER-2 antibody and
(b) an epothilone derivative of formula I



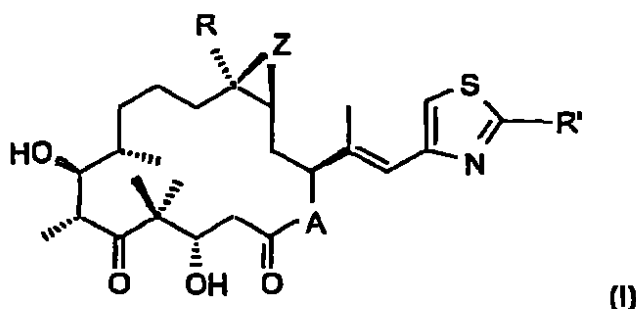
79
78

- 24 -

wherein A represents O or NR_N , wherein R_N is hydrogen or lower alkyl, R is hydrogen or lower alkyl, R' is methyl and Z is O,

in which the active ingredients (a) and (b) are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier, for simultaneous, separate or sequential use.

3. A combination which comprises (a) at least one antineoplastic agent selected from the group consisting of topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, protein kinase C inhibitors, anti-angiogenic compounds, gonadorelin agonists, anti-androgens, histone deacetylase inhibitors, and S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors and (b) an epothilone derivative of formula I

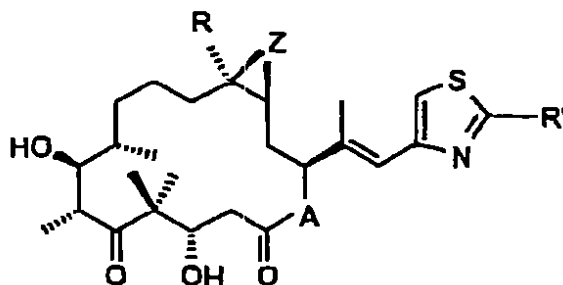


wherein A represents O or NR_N , wherein R_N is hydrogen or lower alkyl, R is hydrogen or lower alkyl, R' is methyl, methoxy, ethoxy, amino, methylamino, dimethylamino, aminomethyl or methylthio, and Z is O,

in which the active ingredients (a) and (b) are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier, for simultaneous, separate or sequential use.

4. A combination which comprises (a) at least one antineoplastic agent selected from the group consisting of aromatase inhibitors and antiestrogens and (b) an epothilone derivative of formula I

- 25 -



(I)

wherein A represents O or NR_N , wherein R_N is hydrogen or lower alkyl, R is hydrogen or lower alkyl, R' is methyl, methoxy, ethoxy, amino, methylamino, dimethylamino, aminomethyl or methylthio, and Z is O,

in which the active ingredients (a) and (b) are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier, for simultaneous, separate or sequential use.

5. Combination according to claim 1 which comprises (a) a HER-1 or a HER-2 antibody or (b) at least one antineoplastic agent selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, protein kinase C inhibitors, anti-angiogenic compounds, gonadorelin agonists, anti-androgens, histone deacetylase inhibitors, and S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors and (c) an epothilone derivative of formula I wherein A represents O or NR_N , wherein R_N is hydrogen or lower alkyl, R' is methyl or methylthio, R is hydrogen or lower alkyl, and Z is O, in which the active ingredients (a) and (b) are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier, for simultaneous, separate or sequential use.

6. Combination according to claim 1, 2 or 5 wherein the HER-1 or HER-2 antibody is trastuzumab.

7. Combination according to claim 1, 3 or 5 wherein the antineoplastic agent is a topoisomerase I inhibitor.

8. Combination according to claim 1, 3 or 5 wherein the antineoplastic agent is a topoisomerase II inhibitor.

81
80

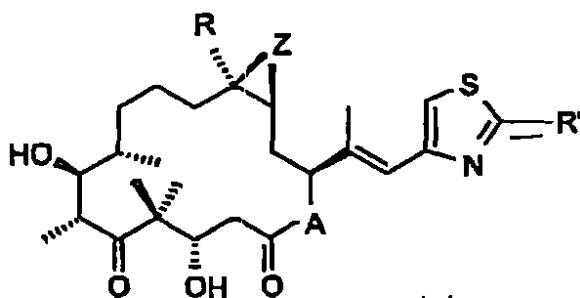
- 26 -

9. Combination according to claim 1, 4 or 5 wherein the antineoplastic agent is an aromatase inhibitor.
10. Combination according to claim 1, 3 or 5 wherein the antineoplastic agent is a microtubule active agent. —
11. Combination according to claim 1 to 10 wherein the epothilone derivative is epothilone B.
12. Combination according to any one of claims 1 to 11 which is a combined preparation
13. Method of treating a warm-blooded animal having a proliferative disease comprising administering to the animal a combination according to any one of claims 1 to 9 in a quantity which is jointly therapeutically effective against a proliferative disease and in which the compounds can also be present in the form of their pharmaceutically acceptable salts.
14. A pharmaceutical composition comprising a quantity which is jointly therapeutically effective against a proliferative disease of a combination according to any one of claims 1 to 12 and at least one pharmaceutically acceptable carrier.
15. A combination according to any one of claims 1 to 12 for use in the treatment of a proliferative disease.
16. Use of a combination according to any one of claims 1 to 12 for the preparation of a medicament for the treatment of a proliferative disease.
17. Use according to claim 15 or 16 wherein the proliferative disease is a solid tumor disease.
18. Use of (a) a HER-1 or a HER-2 antibody or (b) at least one antineoplastic agent selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, protein kinase C inhibitors, anti-angiogenic compounds, gonadorelin agonists, anti-androgens, histone

42
87

- 27 -

deacetylase inhibitors, and S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors in combination with (c) an epothilone derivative of formula I

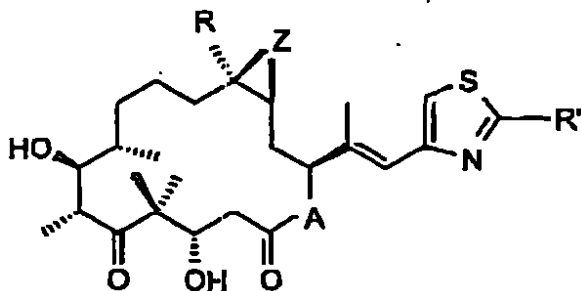


(I)

wherein A represents O or NR_N, wherein R_N is hydrogen or lower alkyl, R is hydrogen or lower alkyl, R' is methyl, methoxy, ethoxy, amino, methylamino, dimethylamino, aminomethyl or methylthio, and Z is O,

for the preparation of a medicament for the treatment of a proliferative disease.

19. A commercial package comprising (a) a HER-1 or a HER-2 antibody or (b) at least one antineoplastic agent selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, protein kinase C inhibitors, anti-angiogenic compounds, gonadorelin agonists, anti-androgens, histone deacetylase inhibitors, and S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors and (c) an epothilone derivative of formula I



(II)

wherein A represents O or NR_N, wherein R_N is hydrogen or lower alkyl, R is hydrogen or lower alkyl, R' is methyl, methoxy, ethoxy, amino, methylamino, dimethylamino, aminomethyl or methylthio, and Z is O,

18-08-2004

18:20 FAX +41 61 324 6912
4-32515A/626/627

NOVARTIS PATENT DEPT. CH

EP0305988

83
82

- 28 -

together with instructions for simultaneous, separate or sequential use thereof in the treatment of a proliferative disease.

AMENDED SHEET

11. Feb. 2004

APPL M/D F/L PS Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

83

To:

GRUBB, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 09/02/2004Applicant's or agent's file reference
4-32515A/626/627REPLY DUE
within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP03/05988

International filing date (day/month/year)

06/06/2003

Priority date (day/month/year)

10/06/2002

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

A61K45/06

Applicant

NOVARTIS AG et al.

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:

- 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 documents 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(d).

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 66.8 and 66.9.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 66.4bis.
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.

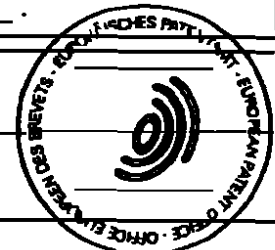
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 10/10/2004

Name and mailing address of the IPEA/

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828

85
84

I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

James Stuttle
Patent Specialist

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 84 95
Fax: +41 61 322 75 32
james.stuttle@group.novartis.com

96
05



Europäisches Patentamt
D-80298 München

TELEFAX

From: +41 61 322 75 32
To: 004989 2399 4465

Total pages: 1

March 8th 2004

Your Ref:

Our Ref:
JST

- PCT / EP03/05988 - Priority Date 10/06/2002 - Our Case 4-32515A/626/627 - Written Opinion of February 9th 2004

Dear Sirs

Based on the Notice of the President of the EPO dated Nov. 2, 2001 concerning rationalisation of the international preliminary examination procedure at the EPO, we herewith request under Rule 66.3 PCT a detailed preliminary examination of the above-identified application acc. to Section II, point 7, of the Notice of the President.

In the name of
Novartis AG

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'V. Buss'.

Volker Buss

Professional Representative
GA No. 36671

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

GRUBB, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

27.05.2004

Applicant's or agent's file reference
4-32515A/626/627

REPLY DUE

within 2 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP 03/05988

International filing date (day/month/year)
06.06.2003

Priority date (day/month/year)
10.06.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K45/06, A61K45/06

Applicant
NOVARTIS AG et al.

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:

- 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 documents 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(d).

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 66.8 and 66.9.

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 69.2 is: 10.10.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 apmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Greif, G

Formalities officer (Incl. extension of time limits)
Ladurner, Y
Telephone No. +49 89 2399-7913



28
87

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP 03/05988

I. 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

1-22 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 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 opinion 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)).

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:

88

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1-5,7-19 (all in parts)
because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 13 (with respect to IA) 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. 1-5, 7-19 (with respect to IA)
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 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement		
Novelty (N)	Claims	1-19 (no)
Inventive step (IS)	Claims	
Industrial applicability (IA)	Claims	

2. Citations and explanations
- see separate sheet

Re Item III

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

1. Claim 13 relates 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).
2. Claims 1-5 and 7-19 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved or in reference to a desirable characteristic, which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result. (see also PCT/ISA/210, further information sheet).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Under Rule 66.1(e) PCT, a preliminary examination is not carried out on matter which has not been searched. Therefore, the preliminary examination has been carried out on the whole subject-matter of claim 6, and on the parts of claims 1-5 and 7-19 that have been searched.
2. Reference is made to the following document/s/:

D1: WO 99/01124 A
D2: WO 00/47584 A
D3: US 2002/058286 A1
D4: WO 01/64650 A
D5: WO 01/81341 A
D6: WO 01/81342 A
D7: WO 01/72721 A
3. Novelty
D1 discloses compositions comprising a drug effective to reduce the growth of

multiresistant cells (epothilone), a cytotoxic agent and an anticancer agent (abstract; claims 1,3,4, 45-57). Claims 1,3-5,8, 10-16 and 18 lack novelty over D1. D2 discloses compositions comprising epothilone derivatives, for the treatment of a variety of tumors, being used in combination with topoisomerase I or II inhibitors, microtubule active agent etc (abstract; p. 59-60). Claims 1, 3-5,7,8, and 10-19 lack novelty over D2.

D3 comprises compositions for the treatment of tumors comprising epothilones, in combination with other drugs such as topoisomerase II inhibitors, or microtubule active agents (p. 31-p.33, end of 3rd paragraph). Claims 1, 3-5, 8,10-16 and 18 lack novelty over D3.

D4 discloses compositions for the treatment of cancer, comprising epothilone derivatives, and further active agents like adriamycin, vinblastin, or paclitaxel, for the treatment of cancers, also solide tumors (p. 74, lines 17-28, p. 78, lines 15-31, claims 1, 11, 28, 30, 33, 34). Claims 1, 3,5, 7, 8 and 10-19 lack novelty over D4.

D5 discloses pharmaceutical compositions comprising epothilones in combination with other active agents, such as topoisomerase I inhibitors or microtubule active agents, for the treatment of tumors (abstract; p. 63-64, claims 1, 2). Claims 1, 3-5, 7, 10 and 12-19 lack novelty over D5

D6 discloses pharmaceutical composition comprising epothilone derivatives, in combination with other active compounds, such as topoisomerase I inhibitors or drugs interacting with microtubules (p. 53-54; claim 1). Claims 1, 3-5, 7, 10 and 12-19 lack novelty over D6.

D7 discloses methods for treating cancer with synergistic compositions comprising a cytotoxic agent like an epothilone, a topoisomerase inhibitor, an aromatase inhibitor, a HER antibody like trastuzumab. The treatment of solid tumors is also disclosed. (p. 23, line 36-p. 24, line 4; claims 1, 23-26,29,20). Claims 1-19 lack novelty over D7.



James Stuttle
Patent Specialist
james.stuttle@group.novartis.com
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 84 95
Fax: +41 61 322 75 32

92
97

European Patent Office
D-80298 Munich

TELEFAX
From: +41 61 322 75 32
To: 0049 89 2399 4465
Total pages: 1

27th July 2004

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

PCT/EP 03/05988 - Priority Date 10/06/2002 - Our Case 4-32515A/626/627

Dear Sirs

Thank you for the Written Opinion under Rule 66 PCT dated 27th of May 2004.

The reply to such Office Action is due on 27th of July 2004. In accordance with Rule 66.2 (d) PCT we request an extension of the time limit of

one month

for answering to the Office Action.

In the name of
Novartis AG

Dr. Dirk Hillebrand
Professional Representative
GA No. 36671

Europäisches Patentamt
D-80298 München**TELEFAX**From: +41 61 322 75 32
To: 004989 2399 4465

Total pages: 7

August 17, 2004

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP**Re: International application No. PCT/EP 03/05988**
Our Case: 4-32515/626/627

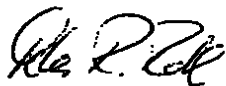
Dear Sirs

Thank you for the written opinion dated the 27th May 2004 applicants hereby submit a written reply under rule 66.

The claims have been amended such that Z has be redefined as being O and no longer "O or a bond"

The novelty of the present application has been questioned over D1 to D7. The applicants hereby submit amended claims and believe that the amended claims are novel over D1 to D7. None of the documents D1 to D7 disclose a compound of formula I, as defined in amended claim 1, for use in combination with (a) a HER-1 or a HER-2 antibody or (b) at least one antineoplastic agent selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, protein kinase C inhibitors, anti-angiogenic compounds, gonadorelin agonists, anti-androgens, histone deacetylase inhibitors and S-adenosyl-methionine decarboxylase inhibitors. The amended claims sent herewith are novel over D1 to D7.

There is nothing within the disclosure of D1 to D7 that would lead a person skilled in the art that compounds of formula I, according to amended claims sent herewith, would be suitable candidates for use in combination with (a) a HER-1 or a HER-2 antibody or (b) at least one antineoplastic agent selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, protein kinase C inhibitors, anti-angiogenic compounds, gonadorelin agonists, anti-androgens, histone deacetylase inhibitors and S-adenosyl-methionine decarboxylase inhibitors. The amended claims are inventive over D1 to D7.

In the name of
Novartis AG**Dr Peter R Roth**
Professional Representative
GA No. 36671

Enclosures: Amended Claims

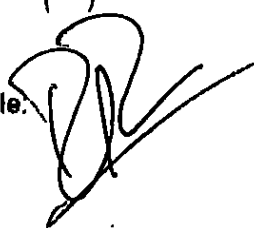
9493

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04124008 00000000 Folios: 93
Fecha (AMD): 2004-12-10 16:28:04
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
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 o 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 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 de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable.



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Número : 17398

Fecha : 16/04/1997

Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)

Pais : CH SUIZA

Ciudad : 3 BASILEA

Represent: S Sustituir : S Desistir : S

No. Radicación : 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

scncia	Codigo	Ctr	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE IGNACIO

Encontrados (1/1) registro(s)

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG.

Oficio N° **11596**

ASUNTO:

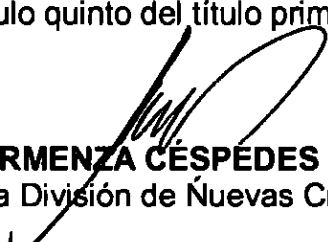
Radicación N°	04-124080
Solicitud internacional	PCT/EP03/05988
Fecha inicio fase nacional	10/01/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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:

- El solicitante deberá anexar la traducción del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante establecido, de acuerdo con la regla 4.17 51 bis PCT. (Art. 26-k) Decisión 486). Folios 51-53
- EL solicitante deberá anexar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional de los folios 78 a 83 y que corresponden a la solicitud. (Art. 36.2.b) del tratado PCT).

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.

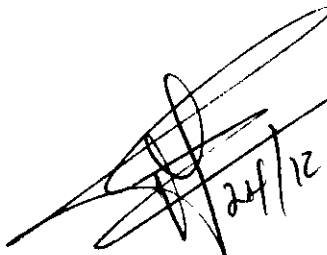

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

_____ **24 DIC. 2004**

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-40 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 520840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

 24/12/2024