



No. 12-069261- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 10:51:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

Act. 411 PRESENTACION Folios: 65



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO NUEVO USO ANTITUMORAL DE CABAZITAXEL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO ANTONY, FRANCIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-069261- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 10:51:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.			
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: AVENTIS PHARMA S.A. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, Francia Domicilio: Antony, Francia		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 35.456.344 T.P 23.555
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Sunil GUPTA c/o Sanofi-Aventis US. Inc., 1041 Routes 202-206 Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/IB2010/054866</u> Fecha: <u>27 de octubre de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2011/051894 A1</u> Fecha: <u>05 de mayo de 2011</u>			
6 Título (54) <u>NUEVO USO ANTITUMORAL DE CABAZITAXEL</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/164</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	29 de octubre de 2009	61/256,160
	US	11 de enero de 2010	61/293,903
	US	17 de junio de 2010	61/355,834
	US	17 de junio de 2010	61/355,888
	US	02 de agosto de 2010	61/369,929
	US	17 de septiembre de 2010	61/383,933
	US	05 de octubre de 2010	61/389,969

9	Comprobante de pago No.: <u>12-0036566</u>	Fecha: <u>16 de abril de 2012</u>
	Comprobante de pago No.: <u>12-0036567</u>	Fecha: <u>16 de abril de 2012</u>
	Comprobante de pago No.: <u>12-0034098</u>	Fecha: <u>10 de abril de 2012</u>

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.oo.

☒

Comprobante de pago por 23 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$690.000.oo.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poder de **AVENTIS PHARMA S.A.**

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☐

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/051894 A1.

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☒

Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☒

Arte final 12x12

☐

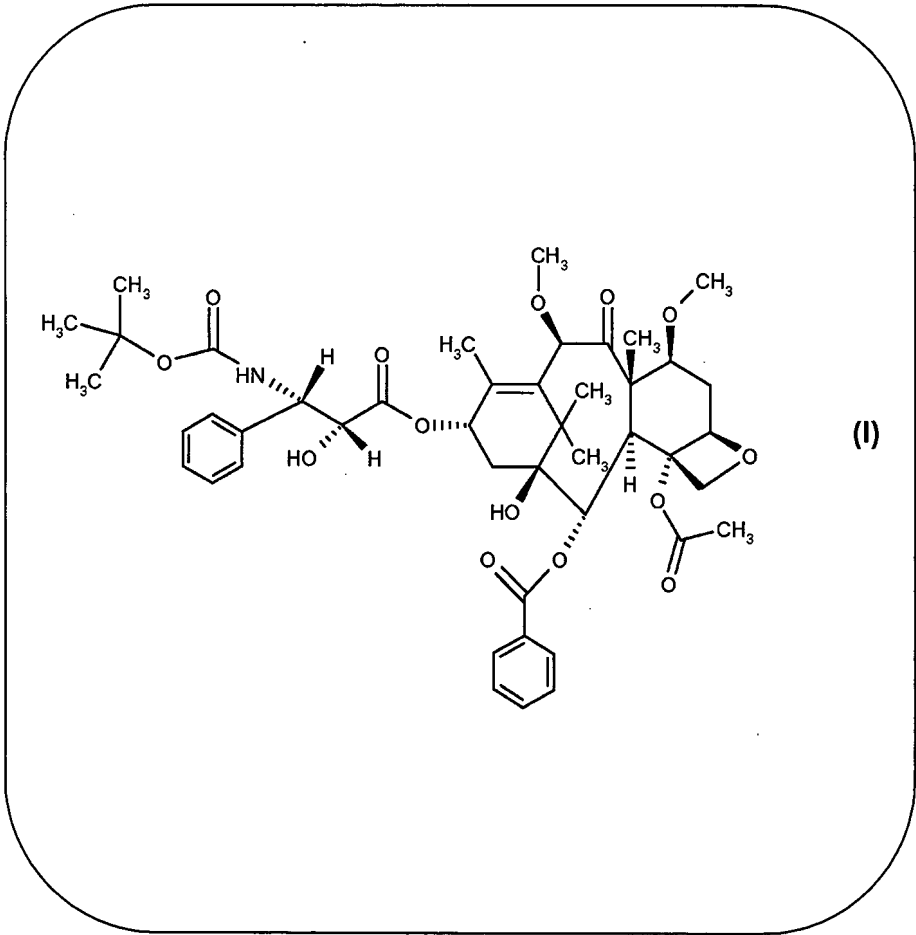
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1.  Publicación Internacional WO 2011/051894 A1

Descripción:

Páginas 24 en español

Reivindicaciones: Número (s) 33

Figuras: Número (s) 7

2.  **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3.  Traducción Al Español del Informe Preliminar Internacional sobre patentabilidad y sus anexos.

4.  Extracto de publicación.

**SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION ET POUVOIR

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Constata que la présente certification de signature a été effectuée conformément à la loi française

Pour le Ministre et par délégation



AVENTIS PHARMA S.A.

résidant (s) à/domiciliado (s) en Antony, France

por el presente nombramos a **Richard CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; y **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas; y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

par cet instrument désigne à **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; et **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliés à Bogotá, Colombie, Carrera 4ª N° 72-35, conformément au paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier comme principal et les autres comme suppléants, dans leur ordre, comme (mes) (nos) représentants dans toutes les affaires concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera le principal en cas d'absence ou d'empêchement temporaire ou définitif de celui-ci. La même règle sera appliquée quand il faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas exercer la représentation moyennant déclaration par devant Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à l'étranger; et s'il s'agissait d'empêchement, avec le certificat respectif. Si un des nommés venait à manquer définitivement, le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empêchement du représentant principal, ou de son premier ou second suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur représentation dans leur ordre, l'un ou les autres, suivant le cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce moment-là l'exercice de la représentation par le premier, deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) pouvoir aux avocats ci-avant mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet effet, autorisons) les dits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans juridiction; particulièrement devant celles de l'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, modèles d'utilité, dessins industriels; le dépôt de marques de fabrique, collectives, défensives, de service, slogans, noms commerciaux, enseignes, et dénominations d'origine; leur renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence; b) les actions de concurrence déloyale, protection du consommateur, opposition, radiation administrative ou judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, la tutelle, protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux, administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi (nous); et c) afin que pour toutes les questions mentionnées ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier, admettre les faits du procès, renoncer, et ratifier les actes des agents officieux ou personnes sans mandat.

Je soussigné M^e Hervé POMMERY

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Madame Magali LE PENNEC

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

Aventis Pharma S.A.

Fondé de Pouvoir

Apposée sur le présent document

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

Signature

Magali LE PENNEC



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

No. 4576

París, Noviembre 30 de 2000

El suscrito **Cónsul General de Colombia en París**, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el señor **Richard REQUENA**, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de **Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia**, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora **Magali LE PENNEC** quien en su calidad de **Apoderada** de la citada compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.


Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

RECEIVED
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS
NOV 30 2000

PUB 220

RECEIVED
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS
NOV 30 2000

Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Total: US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minijusticia No. 2680/91

264/00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 DEC 12 A 10 21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

608553

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

7

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y en español por **AVENTIS PHARMA S.A.** domiciliada en Antony, Francia, y otorgado a los Doctores Germán Cavelier TPA 832, Gonzalo Perdomo TPA 831, Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No 72-35.

Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery, Notario en Paris. Firma del Notario.

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – Corte de apelación – República Francesa.

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requena.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000, bajo el No.018302 - República Francesa 010.

Traducción Oficial No. *264/00*
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANÇES - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en Paris, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** y certifica que la Señora **Magali LE PENNEC** desempeña el cargo de **Apoderada** de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 608553 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

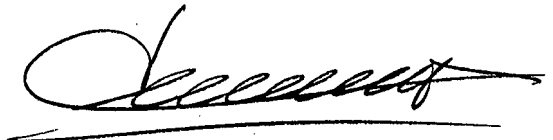
Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANÇES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



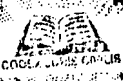
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAPE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR _____

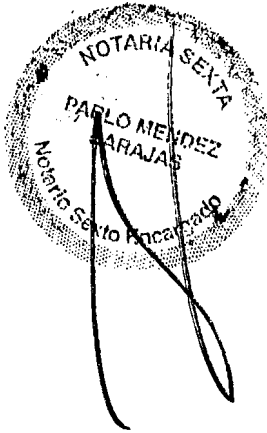
Jean Jacques H. Torpin.

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) _____

ES(SON) AUTENTICA(S) _____

SANTAPE DE BOGOTA 15 DIC. 2000





LISTA DE NOTARIOS

18 DIC 18

USUARIOS DE LICENCIAS

SANTAPE DE BOGOTA D.C.

LISTA DE NOTARIOS

Jean Jacques H. Torpin

495153

CUYA

BOGOTA

LAS

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **AVENTIS PHARMA S.A.**

Poder conferido el : 31/10/2000

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Compareció(eron) *Emilia Ferraz*
William y los Almorzo
Correa de Ruiz
Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 31929
CC 31456344 TP 23555
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(n) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilia Ferraz
Juz Clementina de Ruiz



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 May 2011 (05.05.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/051894 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/164 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2010/054866

(22) International Filing Date:

27 October 2010 (27.10.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/256,160	29 October 2009 (29.10.2009)	US
61/293,903	11 January 2010 (11.01.2010)	US
61/355,834	17 June 2010 (17.06.2010)	US
61/355,888	17 June 2010 (17.06.2010)	US
61/369,929	2 August 2010 (02.08.2010)	US
61/383,933	17 September 2010 (17.09.2010)	US
61/389,969	5 October 2010 (05.10.2010)	US

(71) Applicant (for all designated States except US): **AVENTIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **GUPTA, Sunil** [US/US]; c/o Sanofi-Aventis US, Inc., 1041 Routes 202-206 Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

(74) Agent: **GASLONDE, Aude**; c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

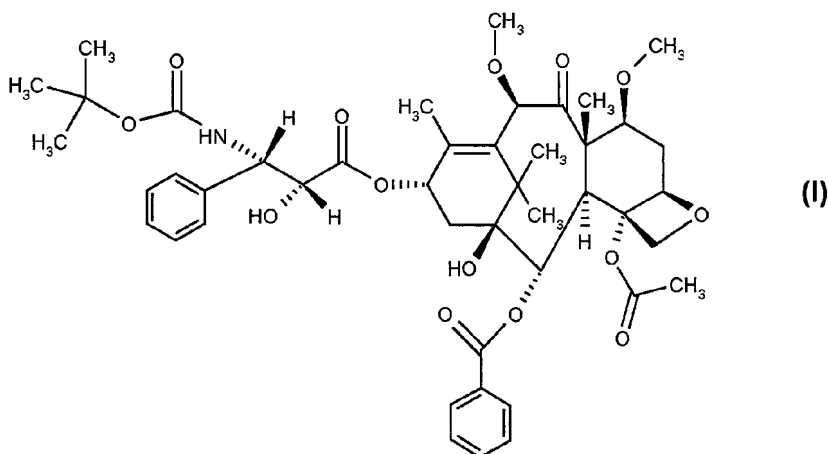
— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: NOVEL ANTITUMORAL USE OF CABAZITAXEL



(57) Abstract: The invention relates to a compound of Formula (I): which may be in base form or in the form of a hydrate or a solvate, in combination with prednisone or prednisolone, for its use as a medicament in the treatment of prostate cancer, particularly metastatic prostate cancer, especially for patients who are not catered for by a taxane-based treatment.

NUEVO USO ANTITUMORAL DE CABAZITAXEL

La presente invención se refiere a un nuevo uso antitumoral de cabazitaxel en el tratamiento del cáncer de próstata, que puede ser metastásico, especialmente en pacientes que no siguen un tratamiento basado en taxano. En particular, la presente invención se refiere al uso de cabazitaxel en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que se han tratado previamente con un régimen basado en docetaxel una necesidad médica no satisfecha.

[Problema técnico]

El cáncer de próstata afecta a una gran proporción de la población masculina en todo el mundo: 680 000 casos en todo el mundo en 2002; se prevé que habrá 900 000 nuevos casos por año hasta 2010 (*CA Cancer J. Clin.*, **2005**, 55, 74-108). Es el cáncer que se produce con más frecuencia en los hombres después del cáncer de pulmón.

El cáncer de próstata se trata generalmente al principio retirando las hormonas androgénicas, es decir, mediante escisión quirúrgica de los testículos (**The Current State of Hormonal Therapy for Prostate Cancer** *CA Cancer J. Clin.*, Mayo 2002; 52: 154-179, o mediante tratamiento de radioterapia (**External beam radiation therapy for Prostate Cancer** *CA Cancer J. Clin.*, Nov. 2000; 50: 349-375). Los tratamientos con antiandrógenos o manipulaciones hormonales están asociados con respuestas de corta duración y sin ninguna mejora del tiempo de supervivencia.

El uso de la quimioterapia citotóxica no es un tratamiento rutinario, en tanto que se ha establecido su papel en el alivio de los síntomas y la reducción de los niveles de PSA (antígeno específico de la próstata, del inglés prostate-specific antigen). Ninguna monoterapia ha obtenido un grado de respuesta mayor que 30%; se ensayaron las combinaciones con un efecto en los niveles de PSA. No se observó efecto sobre el tiempo de supervivencia y, lo que es más, la toxicidad de estos tratamientos, particularmente en los pacientes de mayor edad, lo que es problemático ya que, además de su tumor, ello generalmente padecen problemas de salud relacionados y tienen una reserva limitada de médula ósea.

Hasta hace poco, las quimioterapias usadas se limitaban a la ciclofosfamida, antraciclinas (doxorrubicina o mitoxantrona) y estramustina, y los efectos de estos tratamientos eran relativamente mediocres. Se observaron efectos paliativos en pacientes que seguían la administración de corticoides solos o de mitoxantrona con prednisona o hidrocortisona. Después de los ensayos de Fase II, se reconoció la combinación de mitoxantrona con corticoides como el tratamiento de referencia para el cáncer de próstata resistente a las hormonas. Más recientemente, los tratamientos con docetaxel en combinación con estramustina o prednisona

han hecho posible tratar cánceres que son resistentes a la retirada de hormonas (**Advances in Prostate Cancer Chemotherapy: A New Era Begins** CA Cancer J. Clin., Sep. 2005; 55: 300-318, la supervivencia mejoró en 2,4 meses.

5 Generalmente se acepta que las respuestas en los cánceres avanzados de próstata son difíciles de evaluar a causa de la heterogeneidad de la enfermedad y a la falta de consenso con relación al criterio de respuesta del tratamiento. Muchos pacientes con cáncer de próstata metastásico no tienen una enfermedad medible pero tienen síntomas dominados por la metástasis ósea. Se ha encontrado que la medida del nivel de PSA es un medio de evaluación de los nuevos candidatos y también la medida del tumor cuando esto es posible, la medida de los tumores óseos, la calidad de vida y la medida del dolor.

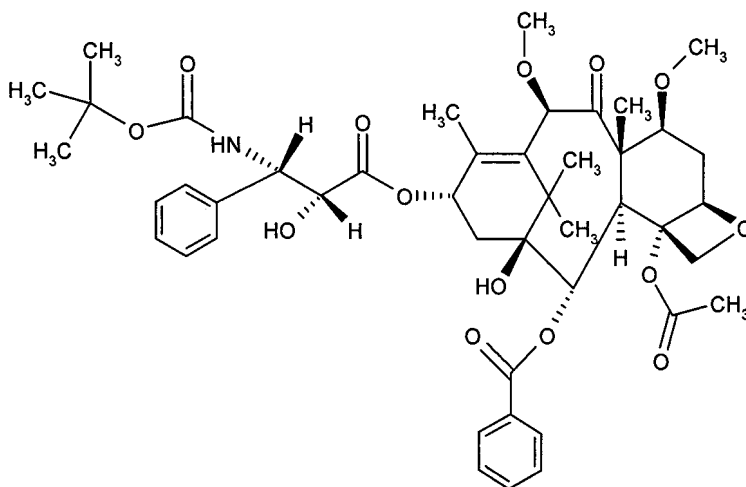
15 Además, el cáncer puede volverse resistente a los agentes usados en particular a los taxanos, lo que limita las posibles opciones de tratamiento. Se han descrito varios mecanismos de resistencia a taxano (expresión de glicoproteína-P gp-P, *gen mdr-1*, metabolismo modificado de taxano, mutación del gen tubulina, etc.): véase *Drug Resistance Updates* **2001**, 4(1), 3-8; J. Clin. Onc. **1999**, 17(3), 1061-1070.

20 El problema técnico que la invención pretende resolver es el de proporcionar una opción terapéutica nueva para tratar el cáncer de próstata, especialmente en pacientes que no siguen un tratamiento basado en taxano, tales como pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que se han tratado previamente con un régimen basado en docetaxel (comercializado con el nombre comercial Taxotere®), una necesidad médica no satisfecha.

25 Se conocen cuatro ensayos clínicos sobre cabazitaxel desde Abril de 2006. Tres ensayos de monoterapia han hecho posible determinar la dosis máxima tolerada y las toxicidades en las dosis límite: estos ensayos se realizaron sobre tumores de mama, sarcoma y de próstata. Se usaron dosis de 10-30 mg/m² cada tres horas. Se realizó un ensayo de fase II en pacientes con cáncer de mama, que habían recibido previamente taxanos y antraciclinas como adyuvante (es decir después de una cirugía) o como un tratamiento de primera línea. Los niveles de respuesta eran de 14,6% como adyuvante y 9,5% como tratamiento de segunda línea.

[Breve descripción de la invención]

35 La invención se refiere a un nuevo uso terapéutico farmacéutico antitumoral que comprende cabazitaxel de fórmula



La invención también se refiere a métodos de tratamiento de pacientes con cáncer de próstata que comprende administrar una cantidad efectiva del agente antitumoral cabazitaxel a dicho paciente.

5

Este agente antitumoral puede estar en forma de una base anhidra, un hidrato o solvato, con objeto de tratar el cáncer de próstata, en particular para tratar pacientes que no siguen un tratamiento basado en taxano, tal como pacientes que han sido tratados previamente con un régimen basado en docetaxel. Este compuesto se administra preferiblemente a un paciente con enfermedad metastásica avanzada. En particular, el compuesto se administra a un paciente con cáncer de próstata resistente a la castración. El cabazitaxel se administra preferiblemente en combinación con un corticoide elegido especialmente de prednisona y prednisolona. Este corticoide se administra preferiblemente a una dosis diaria de 10 mg oralmente.

10

En algunos aspectos de la invención, el cabazitaxel se administra en combinación con prednisona para su uso como un medicamento en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata refractario a las hormonas que han sido previamente tratados con un régimen basado en docetaxel.

15

En algunos aspectos de la invención, el cabazitaxel se administra a una dosis (definida para cada administración) de entre 20 y 25 mg/m². El cabazitaxel puede estar en forma de un solvato de acetona. Más particularmente, el solvato de acetona de cabazitaxel contiene entre 5% y 8% y preferiblemente entre 5% y 7% en peso de acetona.

20

En algunos aspectos de la invención, el cabazitaxel puede administrarse por infusión intravenosa a una dosis de entre 15 y 25 mg/m², repitiéndose entre ciclo de administración de agente antitumoral a un intervalo de 3 semanas entre cada administración de cabazitaxel, intervalo que puede prolongarse entre 1 y 2 semanas, dependiendo de la tolerancia a la administración de cabazitaxel previa.

25

En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de cabazitaxel produce al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en aumento de la supervivencia global, respuesta parcial, reducción del tamaño del tumor, reducción de la metástasis, remisión completa, remisión parcial, enfermedad estable o respuesta completa.

5

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que trata pacientes con cáncer de próstata que comprende una cantidad probada clínicamente segura y efectiva de cabazitaxel.

10

Realizaciones adicionales de la invención comprenden métodos o uso, tratamiento, promoción y proporción de cabazitaxel.

La presente invención se refiere también a los envases y artículos de fabricación.

15

[Breve descripción de los dibujos]

La figura 1 muestra las curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en un estudio de cabazitaxel.

20

La figura 2 muestra las curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión en un estudio de cabazitaxel.

25

La figura 3 muestra un análisis por intención de tratar de la supervivencia global en subgrupos de pacientes definidos por características de la línea de base. Las relaciones de riesgo <1 favorecen el grupo de cabazitaxel, mientras que aquellas >1 favorecen el grupo de mitoxantrona. CI denota intervalos de confianza.

30

La figura 4 representa gráficamente la proporción de pacientes con cambios de estado general ECOG de la línea de base durante el tratamiento (población de seguridad).

35

La figura 5 representa gráficamente la proporción de pacientes con cambios de la línea de base en la puntuación de la Intensidad del Dolor Presente (del inglés Present Pain Intensity) durante el tratamiento (ITT).

La figura 6 representa gráficamente el área media bajo la curva para puntuaciones PPI y analgésicas por ciclo de tratamiento.

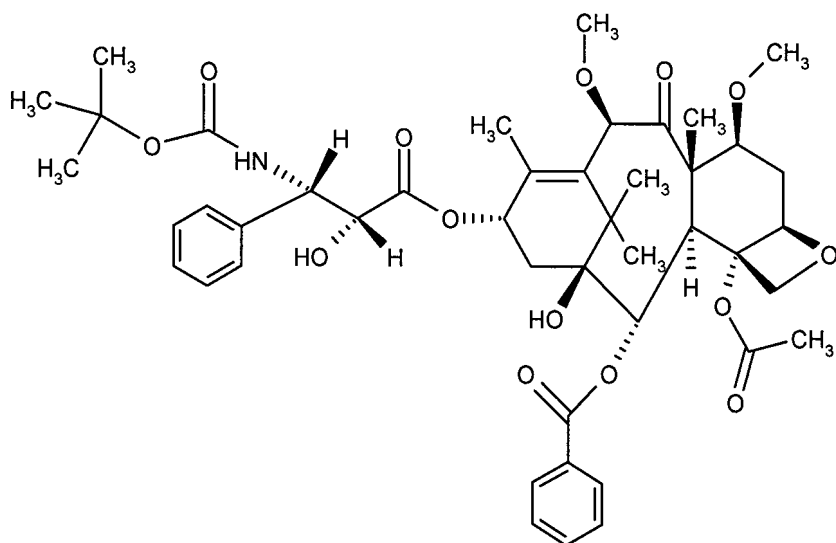
La figura 7 representa gráficamente la puntuación media AUC analgésica.

[Descripción de la invención]

Definiciones

- Cantidad efectiva, tal como se usa en la presente memoria, significa una cantidad de un compuesto farmacéutico, tal como cabazitaxel, que produce un efecto en el cáncer que se va a tratar.
- Clínicamente probado, tal como se usa en la presente memoria, significa resultados de eficacia clínica que son suficientes para cumplir los estándares de aprobación FDA.
- Cáncer de próstata resistente a la castración, tal como se usa en la presente memoria, es sinónimo de cáncer de próstata resistente a las hormonas.
- "Paciente," tal como se usa en la presente memoria, incluye tanto seres humanos como animales. En una realización, un paciente es un ser humano.

El cabazitaxel pertenece a la familia de los taxoides y tiene la fórmula:



El nombre químico del cabazitaxel es (2R,3S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13 α -ilo. El cabazitaxel se conoce sinónimamente como benzoato de (2 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-4-acetoxi-13-(((2R,3S)-3-[(*tert*butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanoil}oxi)-1-hidroxi-7,10-dimetoxi-9-oxo-5,20-epoxitax-11-en-2-ilo.

Este compuesto y un método preparativo del mismo se describen en los documentos de patente **WO 96/30355**, **EP 0 817 779 B1** y **US 5 847 170**, que se incorporan a la presente memoria por referencia. El cabazitaxel se puede administrar en forma de base (véase la fórmula anterior), o en forma de un hidrato. También puede ser un solvato, es decir, un complejo molecular caracterizado por la incorporación del disolvente de cristalización en el cristal de la molécula del principio activo (véase a este respecto la página 1276 de *J. Pharm. Sci.* **1975**, 64(8), 1269-1288). En particular, puede ser un solvato de acetona, y más particularmente, puede ser el solvato

descrito en el documento de patente **WO 2005/02846**. Puede ser un solvato de acetona de cabazitaxel que contiene entre 5% y 8% y preferiblemente entre 5% y 7% en peso de acetona (% significa contenido de acetona/contenido de acetona+cabazitaxel $\times$ 100). Un valor medio del contenido de acetona es 7%, que representa aproximadamente la estequiometría de la acetona, que es de 6,5% para una solvato que contiene una molécula de acetona. El procedimiento descrito a continuación permite la preparación de un solvato de acetona de cabazitaxel:

Se añaden 940 ml de agua purificada a $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ (temperatura ambiente) a una disolución de 207 g de 4 α -acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13 α -il (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato a aproximadamente 92% en peso en aproximadamente 2 litros de acetona, seguido de siembra con una suspensión de 2 g de 4 α -acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13 α -il (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato aislado de acetona/agua en una mezcla de 20 ml de agua y 20 ml de acetona. La mezcla resultante se agita durante aproximadamente 10 a 22 horas, y se añaden 1,5 litros de agua purificada durante 4 a 5 horas. Esta mezcla se agita durante 60 a 90 minutos, y la suspensión se filtra a continuación a presión reducida. La torta se lava en el filtro con una disolución preparada a partir de 450 ml de acetona y 550 ml de agua purificada, y a continuación se seca en horno a 55°C a presión reducida (0,7 kPa) durante 4 horas. Se obtienen 197 g de 4 α -acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13 α -il (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato acetona que contiene 0,1% de agua y 7,2% acetona (cantidad teórica: 6,5% para un solvato estequiométrico).

El cabazitaxel se puede administrar parenteralmente, tal como mediante administración intravenosa. Una forma galénica de cabazitaxel adecuada para la administración por infusión intravenosa es aquella en que el cabazitaxel se disuelve en agua en presencia de excipientes elegidos ente tensioactivos, codisolventes, glucosa o cloruro de sodio, etc. Por ejemplo, una forma galénica de cabazitaxel puede prepararse diluyendo una disolución de premezcla de cabazitaxel contenida en un vial estéril (80 mg de cabazitaxel + 2 ml de disolvente + Polisorbato 80) con un vial estéril que contiene una disolución de 6 ml de agua y etanol (13% en peso de etanol al 95%) para obtener 8 ml de una disolución lista para volver a diluirse en una bolsa de perfusión. La concentración de cabazitaxel es esta disolución lista para volver a diluirse es aproximadamente 10 mg/ml. La perfusión se prepara a continuación mediante inyección de la cantidad apropiada de esta disolución lista para volver a diluirse en la bolsa de perfusión que contiene agua y glucosa (aproximadamente 5%) o cloruro de sodio (aproximadamente 0,9%).

El cabazitaxel se puede administrar en combinación con un corticoide, tal como prednisona o prednisolona, como dos preparaciones farmacéuticas distintas.

De acuerdo con esto, un aspecto de la invención es un método de tratamiento del cáncer de próstata que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de cabazitaxel en combinación con un corticoide, tal como prednisona o prednisolona.

5 La combinación se administra repetidamente según un protocolo que depende del paciente que se ha de tratar (edad, peso, historial de tratamiento, etc.), que puede ser determinada por un médico experto. En un aspecto de la invención, el cabazitaxel se administra mediante perfusión al paciente según un programa intermitente con un intervalo entre cada administración de 3 semanas, que puede prolongarse en 1 a 2 semanas dependiendo de la tolerancia a la
10 administración precedente. El número medio de ciclos es 6. La prednisona o prednisolona se pueden administrar diariamente, por ejemplo en forma de una ingesta de dosificación por día, durante la duración del tratamiento. Ejemplos de dosis de los dos agentes antitumorales se proporcionan en la sección "Ejemplo". La dosis actualmente recomendada es 25 mg/m² de cabazitaxel administrada como una infusión a la hora en punto y 10 mg por día de prednisona o
15 prednisolona administrada oralmente.

En algunos aspectos de la invención, el paciente que se va a tratar tiene cáncer de próstata que es resistente a terapia hormonal (es decir, refractario a las hormonas) y se ha tratado previamente con docetaxel. En algunos aspectos, el paciente tiene cáncer de próstata que
20 progresaba durante o después del tratamiento con docetaxel. En algunos aspectos, el paciente se trató previamente con al menos 225 mg/m² de dosis acumulativa de docetaxel. En un aspecto particular, el paciente mostraba progresión de su enfermedad en los seis meses posteriores a la terapia hormonal o durante el tratamiento con docetaxel o después del tratamiento con docetaxel. En otro aspecto particular, el paciente mostraba progresión de su enfermedad en los tres meses
25 posteriores a la terapia hormonal o después del tratamiento con docetaxel.

En algunos aspectos de la invención, el paciente que se va a tratar tiene un tumor medible y podía mostrar progresión de la enfermedad a través de una lesión metastásica de las vísceras o de un tejido blando de al menos 1 cm determinado mediante MRI o mediante barrido tomográfico axial (barrido CT).
30

En algunos aspectos de la invención, el paciente que se va a tratar tiene un tumor no medible y puede mostrar un aumento del nivel PSA con tres mediciones con un intervalo de 1 semana o la aparición de nuevas lesiones.
35

En algunos aspectos de la invención, el paciente que se va a tratar ha sufrido castración mediante castración por orquidectomía con agonistas LHRH, eliminación de los andrógenos o monoterapia con estramustina.

En un aspecto preferido, la esperanza de vida del paciente que se va a tratar debería ser de al menos 2 meses.

5 En algunos aspectos, el tratamiento no incluye pacientes que han recibido previamente mitoxantrona, o que han recibido menos de 225 mg/m² de docetaxel, o que han sufrido una radioterapia que ha eliminado más de 40% de la médula, que han recibido un tratamiento dentro de las 4 semanas anteriores al ensayo, que tienen una neuropatía o una estomatitis, que afecta al cerebro o las meninges, que han mostrado hipersensibilidad severa al polisorbato o a la prednisona, cuyo análisis de sangre muestra una disminución apreciable de neutrófilos, 10 hemoglobina o plaquetas, un aumento de la bilirrubina y/o enzimas hepáticas y creatinina, o que tienen problemas cardíacos o una infección que requiere antibióticos.

15 Un aspecto de la invención comprende el aumento de la supervivencia de un paciente con cáncer de próstata metastásico refractario a las hormonas, que comprende administrar una cantidad efectiva clínicamente probada de cabazitaxel al paciente en combinación con prednisona o prednisolona. En un aspecto particular, el paciente ha sido tratado previamente con un régimen que contiene docetaxel.

20 El cabazitaxel se puede administrar en combinación con una medicación para prevenir o controlar las náuseas y vómitos o para prevenir o controlar la hipersensibilidad al tratamiento con cabazitaxel. Preferiblemente, un paciente se pre-medica con la medicación, por ejemplo, al menos 30 minutos antes de administrar cada dosis de cabazitaxel.

25 Un aspecto de la invención comprende un método para reducir el riesgo de una reacción severa de hipersensibilidad en un paciente con cáncer de próstata que se va a tratar con cabazitaxel, que comprende administrar al paciente una medicación para prevenir la hipersensibilidad antes de la administración de cabazitaxel.

30 Pueden producirse reacciones severas de hipersensibilidad al cabazitaxel y pueden incluir sarpullidos/eritema, hipotensión y broncoespasmos. Los pacientes deberían observarse de cerca por las reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden producirse a los pocos minutos de la iniciación de la infusión de cabazitaxel, así pues deberían estar disponibles las instalaciones y el equipamiento para el tratamiento de hipotensión y broncoespasmos. Si se produce la reacción severa de 35 hipersensibilidad, la infusión de cabazitaxel debería interrumpirse inmediatamente y debería administrarse una terapia adecuada. Ejemplos de medicaciones que se pueden usar para prevenir la hipersensibilidad al tratamiento de cabazitaxel incluyen antihistaminas, tal como dexclorofeniramina (por ejemplo 5 mg), y difenhidramina (por ejemplo 25 mg) o antihistaminas

equivalentes; y corticoesteroides, tal como dexametasona (por ejemplo 8 mg) o un esteroide equivalente.

5 Sin embargo, el cabazitaxel no debería administrarse y puede estar contraindicado en pacientes que tienen un historial de reacciones severas de hipersensibilidad al cabazitaxel. Dependiendo de la formulación administrada, el cabazitaxel puede estar también contraindicado en paciente que tienen un historial de reacciones de hipersensibilidad a otros fármacos formulados con polisorbato 80.

10 Un aspecto de la invención comprende un artículo de fabricación que comprende:

- a) un material de envasado;
- b) cabazitaxel, y
- c) una etiqueta o inserción en el envase contenido dentro del material del envase que indica que se pueden producir reacciones severas de hipersensibilidad.

15 Con el tratamiento de cabazitaxel se pueden producir síntomas gastrointestinales, tales como, por ejemplo náuseas, vómitos y De acuerdo con diarrea. Se ha informado de la mortalidad con relación al desequilibrio de electrolitos y diarrea. Por lo tanto, los pacientes también se pueden rehidratar y tratar con medicaciones anti-diarreicas o anti-eméticas, cuando se necesite. Puede ser necesario un retraso del tratamiento o reducción de la dosificación si los pacientes experimentan una diarrea de Grado ≥ 3 .

20 De acuerdo con esto, los métodos de la invención incluyen administrar una medicación para prevenir la hipersensibilidad o una medicación para prevenir o controlar las náuseas y vómitos en combinación con cabazitaxel.

25 Los ejemplos de medicaciones que se pueden usar para prevenir o controlar las náuseas y vómitos incluyen antieméticos y antagonistas H_2 de la histamina, tales como ondansetron, granisetron y dolesetron.

30 Un posible efecto secundario del tratamiento con cabazitaxel es la neutropenia, que se caracteriza por un número reducido de neutrófilos. Desafortunadamente, se ha informado de un número de muertes por neutropenia. Por lo tanto, debería obtenerse o realizarse un conteo de sangre frecuente para monitorizar la neutropenia. Si se produce la neutropenia, el tratamiento con cabazitaxel puede interrumpirse y reiniciarse cuando el conteo de neutrófilos se recupere a un nivel de $>1.500 /mm^3$. El cabazitaxel no debería administrarse a un paciente con un conteo de neutrófilos de ≤ 1.500 células/ mm^3 .

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un método de tratamiento del cáncer de próstata con cabazitaxel que comprende administrar cabazitaxel al paciente, monitorizar el conteo de la sangre en el paciente, y medir los niveles de neutrófilos. En un aspecto, el método además comprende interrumpir el tratamiento con cabazitaxel si se produce neutropenia, y

5 restablecer opcionalmente el tratamiento con cabazitaxel cuando el conteo de neutrófilos se recupera a un nivel de $>1.500 /\text{mm}^3$. En un aspecto, la monitorización comprende tomar una muestra de sangre del paciente.

La determinación de las cuentas de neutrófilos se puede realizar se acuerdo con los

10 procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Un aspecto de la invención es un método para reducir el riesgo de complicaciones de neutropenia que comprende administrar cabazitaxel en combinación con un agente útil para tratar la neutropenia. Tal agente de tratamiento de neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y función de los neutrófilos, tal como un

15 factor humano de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF). En un aspecto particular de la invención, la neutropenia es neutropenia complicada. La neutropenia complicada incluye neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica. En una realización preferida, el agente de tratamiento de la neutropenia se administra antes de la administración de

20 cabazitaxel.

Un aspecto particular de la invención comprende un método para reducir el riesgo de complicaciones de la neutropenia en un paciente con próstata que se va a tratar con cabazitaxel, que comprende monitorizar el conteo de la sangre en el paciente a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con cabazitaxel ; reducir la dosis de cabazitaxel si el paciente

25 experimenta neutropenia febril o neutropenia prolongada; interrumpir el tratamiento con cabazitaxel si el conteo de neutrófilos del paciente es $\leq 1.500 \text{ células}/\text{mm}^3$; y reiniciar opcionalmente el tratamiento con cabazitaxel cuando el conteo de neutrófilos del paciente se recupera a un nivel de $\geq 1.500 \text{ células}/\text{mm}^3$.

En un aspecto particular, debería considerarse la profilaxis primaria con G-CSF en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad > 65 años, estado general deficiente, episodios previos de neutropenia febril, puertos de radiación anterior extensivos, estado nutricional deficiente u otras co-morbilidades serias) que les predisponen a complicaciones aumentadas de la neutropenia prolongada. Debería considerarse el uso terapéutico de G-CSF y la profilaxis

30

35 secundaria en todos los pacientes que se considera que poseen un riesgo elevado de complicaciones de la neutropenia.

En otro aspecto, la monitorización del conteo de la sangre completo se realiza en una base semanal durante el ciclo 1 y antes de cada ciclo de tratamiento de ahí en adelante de manera que la dosis puede ajustarse, si es necesario. Por lo tanto, otro aspecto para reducir el riesgo de las complicaciones de la neutropenia comprende monitorizar el conteo de la sangre en el paciente y ajustar la dosis de cabazitaxel. En el Ejemplo 2 se describe un ejemplo de una modificación de la dosis.

Un aspecto de la invención comprende un artículo de fabricación que comprende:

- a) un material de envasado;
- b) cabazitaxel, y
- c) una etiqueta o inserción en el envase contenido dentro del material del envase que indica que el cabazitaxel no debería proporcionarse a pacientes con conteo de neutrófilos de ≤ 1.500 células/mm³.

Los casos de fallo renal deberían identificarse y manejarse agresivamente de acuerdo con los procedimientos conocidos por los expertos en la materia. El fallo renal puede asociarse con sepsis, deshidratación o uropatía obstructiva. Además, la función hepática dañada (p.ej., bilirrubina total $\geq$ ULN, o AST y/o ALT $\geq 1,5 \times$ ULN) puede aumentar las concentraciones de cabazitaxel, y no debería administrarse cabazitaxel a pacientes con daños hepáticos.

El cabazitaxel puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada.

La prednisona o prednisolona administrada a 10 mg diariamente no afecta a la farmacocinética del cabazitaxel.

El cabazitaxel se metaboliza primariamente a través de CYP3A. La administración concomitante de inhibidores fuertes CYP3A (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) puede aumentar las concentraciones de cabazitaxel. Por lo tanto, debería evitarse la co-administración de cabazitaxel con inhibidores CYP3A potentes. Deben tomarse precauciones con el uso concomitante de inhibidores CYP3A moderados. Un aspecto de la invención es un método de tratamiento del cáncer de próstata de un paciente que comprende determinar si el paciente se está sometiendo a tratamiento con un inhibidor CYP3A, interrumpir el tratamiento con un inhibidor CYP3A, y a continuación administrar cabazitaxel al paciente.

La administración concomitante del inductor CYP3A potente (p.ej., fenitoina, carbamazepina, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) puede disminuir las concentraciones de cabazitaxel. Por lo tanto, debería evitarse la co-administración de cabazitaxel con inductores CYP3A

potentes. Por lo tanto, un aspecto de la invención es un método de tratamiento del cáncer de próstata de un paciente que comprende determinar si el paciente se está sometiendo a tratamiento con un inductor CYP3A, interrumpir el tratamiento con un inductor CYP3A, y administrar cabazitaxel al paciente.

5

Además, los pacientes deberían abstenerse de tomar St. John's Wort.

En algunos aspectos de la invención, el cabazitaxel se administra en una cantidad para proporcionar un AUC de aproximadamente 991 ng•h/mL (CV 34%).

10

En algunos aspectos de la invención, el cabazitaxel se administra en una cantidad para proporcionar una $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente 226 ng•h/mL (CV 107%).

15

En algunos aspectos de la invención, el cabazitaxel se administra en una cantidad para proporcionar un aclaramiento de plasma de 48,5 L/h (CV 39%).

20

Un aspecto de la invención es un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, en una posición que es visible para los posibles compradores, que comprende una declaración impresa que informa a los posibles compradores que la $C_{\text{máx}}$ media de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico era 226 ng/mL (CV 107%).

25

Otro aspecto de la invención es un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, en una posición que es visible para los posibles compradores, que comprende una declaración impresa que informa a los posibles compradores que el AUC medio de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico era 991 ng•h/mL (CV 34%).

30

Otro aspecto de la invención es un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, en una posición que es visible para los posibles compradores, que comprende una declaración impresa que informa a los posibles compradores que el cabazitaxel tiene un aclaramiento de plasma de 48,5 L/h (CV 39%).

35

Se pueden empelar una variedad de materiales educativos para asegurar una adecuada prescripción, dispensación y conformidad del paciente según los métodos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, una variedad de bibliografía y otros materiales, tales como, por ejemplo información prescriptiva, inserciones en el envase, guías de medicación, hojas de información a los médicos, hojas de información a los profesionales de la salud, anuncios en diarios médicos y páginas web de productos pueden describir los riesgos y beneficios de tomar cabazitaxel.

La invención se refiere también a un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta uno o más mensajes que:

- a) la eficacia y seguridad del cabazitaxel en combinación con prednisona se evaluaron en pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a las hormonas previamente tratado con un régimen que contiene docetaxel; o
- b) un total de 755 pacientes se aleatorizaron para recibir o 25 mg/m³ de cabazitaxel cada 3 semanas durante un máximo de 10 ciclos con 10 mg de prednisona oralmente diariamente, o para recibir 12 mg/m² de mitoxantrona por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 10 ciclos con 10 mg de prednisona oralmente diariamente; o
- c) el número medio de ciclos era 6 en el grupo de cabazitaxel y 4 en el grupo de mitoxantrona.

La invención se refiere también a un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta uno o más mensajes que:

- a) se ha informado de muertes neutropénicas; o
- b) debería obtenerse el conteo frecuente de la sangre para monitorizar la neutropenia; o
- c) no debería administrarse el cabazitaxel si el conteo de neutrófilos es ≤ 1.500 células/mm³.

La invención se refiere también a un método de promoción del uso de cabazitaxel, comprendiendo el método la etapa de transportar a un recipiente al menos un mensaje seleccionado de :

- a) se ha informado de muertes neutropénicas; o
- b) debería obtenerse el conteo frecuente de la sangre para monitorizar la neutropenia; o
- c) no debería administrarse el cabazitaxel si el conteo de neutrófilos es ≤ 1.500 células/mm³;
- d) puede producirse hipersensibilidad severa; o
- e) puede producirse hipersensibilidad severa y puede incluir sarpullidos/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmos; o
- f) interrumpir el cabazitaxel inmediatamente si se producen reacciones severas; o
- g) interrumpir el cabazitaxel inmediatamente si se producen reacciones severas y administrar la terapia apropiada; o
- h) el cabazitaxel está contraindicado en pacientes con un historial de reacciones severas de hipersensibilidad al cabazitaxel o fármacos formulados con polisorbato 80.

La invención también se refiere a un método para proporcionar cabazitaxel, en donde dicho cabazitaxel se proporciona junto con información que indica que :

- a) se ha informado de muertes neutropénicas; o
- b) debería obtenerse el conteo frecuente de la sangre para monitorizar la neutropenia; o
- c) no debería administrarse el cabazitaxel si el conteo de neutrófilos es ≤ 1.500 células/mm³;
- d) puede producirse hipersensibilidad severa; o
- e) puede producirse hipersensibilidad severa y puede incluir sarpullidos/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmos; o
- f) interrumpir el cabazitaxel inmediatamente si se producen reacciones severas; o
- g) interrumpir el cabazitaxel inmediatamente si se producen reacciones severas y administrar la terapia apropiada; o
- h) el cabazitaxel está contraindicado en pacientes con un historial de reacciones severas de hipersensibilidad al cabazitaxel o fármacos formulados con polisorbato 80.

Ejemplo 1

Se realizó un estudio clínico en el que los pacientes recibían o bien tratamiento con cabazitaxel o el tratamiento de referencia basado en mitoxantrona cada uno combinado con prednisona o prednisolona.

Más específicamente, los pacientes de más de 18 años de edad con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, bien medible por criterios RECIST o no medible con niveles PSA en aumento o aparición de nuevas lesiones, comportamiento ECOG (Grupo Cooperativo de Oncología del Este, del inglés Eastern Cooperative Oncology Group) etapa 0-2, y función orgánica adecuada (pacientes que tienen neutrófilos >1.500 células/mm³, plaquetas >100.000 células/mm³, hemoglobina >10 g/dL, creatinina $<1,5$ x límite superior del normal (ULN), bilirrubina total <1 xULN, AST $<1,5$ x ULN, y ALT $<1,5$ x ULN) que habían recibido terapia hormonal anterior, quimioterapia y radioterapia, pero que tenían progresión durante o después del tratamiento con docetaxel (dosis acumulativa ≥ 225 mg/m²) se aleatorizaron a 10 mg/día de prednisona con o bien 12 mg/m² de mitoxantrona o 25 mg/m² de cabazitaxel, ambos administrados cada 3 semanas.

Los pacientes con un historial de fallo cardiaco congestivo, o infarto de miocardio en los últimos 6 meses, o pacientes con arritmias cardiacas sin controlar, angina de pecho, y/o hipertensión no estaban incluidos en el estudio.

Se planeó que 720 pacientes se incluyeran en el estudio clínico: 360 en cada grupo de cabazitaxel + prednisona y mitoxantrona + prednisona. En realidad fueron reclutados setecientos cincuenta y cinco pacientes (755) (edad media 68; 84% blancos), 378 en el grupo cabazitaxel y prednisona/prednisolona y 377 en el grupo mitoxantrona y prednisona/prednisolona. El número máximo de ciclos de tratamiento era 10 para el cabazitaxel y 10 para la mitoxantrona. El número medio de ciclos de tratamiento era 6 para el cabazitaxel y 4 para la mitoxantrona. La dosis anterior media de tratamiento con docetaxel era 576 mg/m² para el grupo de cabazitaxel y 529 mg/m² para el grupo de mitoxantrona. El seguimiento medio era de 12,8 meses.

Las medidas de los resultados se realizaron mediante los mismos ensayos que en la inclusión. Se usaron preferiblemente barridos MRI y tomográfico computarizada en espiral (CT).

Los resultados se evaluaron según los siguientes criterios (véase la guía RECIST):

- supervivencia global (OS): el tiempo desde la inclusión en el estudio y la fecha de la muerte
- respuesta completa (CR): desaparición de las lesiones
- respuesta parcial (PR): al menos 30% de reducción del diámetro mayor de la lesión
- progresión (PD): al menos 20% de aumento en la suma del diámetro mayor de la lesión o aparición de una o más lesiones nuevas
- enfermedad estable (SD): reducción del tumor insuficiente para ser incluida en PR y aumento del tumor insuficiente para ser incluido en PD.

Las confirmaciones de las medidas se realizan al menos 4 semanas después de que se haya establecido el criterio de respuesta la por vez primera.

La supervivencia sin progresión (PFS) es el tiempo desde la inclusión en el estudio y la fecha de progresión o muerte cuando la progresión es o bien un aumento del PSA, o del tumor, o del dolor.

Se ha encontrado que la combinación de cabazitaxel y prednisona es una combinación bien tolerada con los perfiles de seguridad de los taxanos. Al nivel de dosificación investigado en este ensayo (LD2: 25 mg/m² de cabazitaxel + 10 mg/m²/día de prednisona), los pacientes que reciben cabazitaxel mostraron estadísticamente mayor supervivencia global (OS) en comparación con mitoxantrona (p<0,0001). El índice de riesgo era de 0,70 (95%CI. 0,59, 0,83) a favor de cabazitaxel correspondiendo al 30% de reducción del riesgo de muerte. La supervivencia media para pacientes del grupo de cabazitaxel era de 15,1 meses en comparación con 12,7 meses en el grupo de mitoxantrona. Notablemente, se observó la ampliación de la supervivencia con independencia del estado general ECOG, número de regímenes de quimioterapia anteriores y

edad. También se observó beneficio en la tercera parte de los pacientes que eran refractarios al docetaxel y que habían progresado durante la terapia con docetaxel.

En la Tabla 1 se proporcionan los datos con relación a los pacientes tratados:

5

Tabla 1: Análisis de eficacia (por intención de tratar)

	CbzP N = 378 Media (meses)	MP N = 377 Mediana (meses)
Supervivencia media Global (meses)	15,1	12,7
Índice de riesgo (CI 95%)	0,70 (0,59; 0,83)	
valor-p ¹	0,0001	
PFS Media (meses)	2,8	1,4
Índice de riesgo (CI 95%)	0,74 (0,64 - 0,86)	
valor-p ¹	0,0001	
Índice de respuesta tumoral	14,4%	4,4%
valor-p ²	0,0005	
Tiempo medio de Progresión Tumoral (meses)	8,8	5,4
valor p	< 0,001	
Índice de respuesta PSA	39,2%	17,8%
valor-p ²	0,0002	
PSA PFS Media (meses)	6,4	3,1
Índice de riesgo (CI 95%)	0,75 (0,63 - 0,90)	
valor-p ¹	0,0010	
Índice de Respuesta de dolor	9,2%	7,8%
valor-p ²	0,6526	
Dolor PFS Media (meses)	No se alcanza	11,1
Índice de riesgo (CI 95%)	0,91 (0,69 - 1,19)	
valor-p ¹	0,5192	

¹ ensayo de rango logarítmico, ² ensayo de Chi cuadrado

CbzP : cabazitaxel con prednisona
MP: mitoxantrona con prednisona

10

La supervivencia son progresión (PFS) definida como la progresión más temprana en tumor, PSA o dolor era también estadísticamente significativamente mayor en el grupo de cabazitaxel en comparación con el grupo de mitoxantrona (p<0,0001, índice de riesgo = 0,74 (CI95%, 0,64, 0,86), y la supervivencia media sin progresión era de 2,8 meses frente a 1,4 meses. Los índices de respuesta y PFS para PSA y la evaluaciones tumorales eran estadísticamente significativas en favor del cabazitaxel, mientras que los índices de respuesta y PFS para el dolor no mostraban una diferencia estadísticamente significativa.

15

Las toxicidades más frecuentes Nivel 3/4 eran neutropenia observada con una mayor frecuencia en el grupo de cabazitaxel con 81,7% en comparación al grupo de mitoxantrona con 58,0%. Los

20

27

índices de neutropenia febril eran 7,5% en el grupo de cabazitaxel y 1,3% en el grupo de mitoxantrona.

Las reacciones adversas de nivel 1-4 más comunes ($\geq 20\%$) eran anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, diarrea, fatiga, náuseas, vómitos, astenia y estreñimiento.

Las reacciones adversas de nivel 3-4 más comunes ($\geq 5\%$) en pacientes que recibían cabazitaxel eran neutropenia, leucopenia, anemia, neutropenia febril, diarrea, fatiga y astenia.

Los análisis de subgrupos por factores de riesgo y análisis multivariados mostraban que los resultados OS eran consistentes y robustos a favor del cabazitaxel como se muestra en la tabla más abajo a continuación:

Tabla 2

	MP		CbzP		CbzP vs MP
	n (%)	OS medio (mos)	n (%)	OS medio (mos)	HR (95% CI)
ITT	377 (100)	12,7	378 (100)	15,1	0,70 (0,59- 0,83)
PD durante D	103 (27)	12,0	113 (30)	14,2	0,65 (0,47- 0,90)
PD después de la última dosis D, ≤ 3 mos	180 (48)	10,3	158 (42)	13,9	0,70 (0,54- 0,90)
PD después de la última dosis D, >3 mos	91 (24)	17,7	103 (27)	17,5	0,78 (0,53- 1,14)

mos = meses
D = Docetaxel

Tabla 3 – Incidencia de Reacciones1 Adversas Reportadas y Anormalidad Hematológicas en ≥ 5% de los pacientes que Reciben cabazitaxel en Combinación con Prednisona o Mitoxantrona en Combinación con Prednisona

5

	25 mg/m ² de cabazitaxel cada 3 semanas con 10 mg de prednisona diariamente n=371		12 mg/m ² de mitoxantrona cada 3 semanas con 10 mg de prednisona diariamente n=371	
	Nivel 1-4 n (%)	Nivel 3-4 n (%)	Nivel 1-4 n (%)	Nivel 3-4 n (%)
Cualquier Reacción Adversa				
Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo				
Neutropenia ²	347 (94%)	303 (82%)	325 (87%)	215 (58%)
Neutropenia Febril	27 (7%)	27 (7%)	5 (1%)	5 (1%)
Anemia ²	361 (98%)	39 (11%)	302 (82%)	18 (5%)
Leucopenia ²	355 (96%)	253 (69%)	343 (93%)	157 (42%)
Trombocitopenia ²	176 (48%)	15 (4%)	160 (43%)	6 (2%)
Trastornos cardiacos				
Arritmia ³	18 (5%)	4 (1%)	6 (2%)	1 (< 1%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	173 (47%)	23 (6%)	39 (11%)	1 (< 1%)
Náusea	127 (34%)	7 (2%)	85 (23%)	1 (< 1%)
Vómitos	83 (22%)	6 (2%)	38 (10%)	0
Estreñimiento	76 (20%)	4 (1%)	57 (15%)	2 (< 1%)
Dolor Abdominal ⁴	64 (17%)	7 (2%)	23 (6%)	0
Dispepsia ⁵	36 (10%)	0	9 (2%)	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga	136 (37%)	18 (5%)	102 (27%)	11 (3%)
Astenia	76 (20%)	17 (5%)	46 (12%)	9 (2%)
Pirexia	45 (12%)	4 (1%)	23 (6%)	1 (< 1%)
Edema Periférico	34 (9%)	2 (< 1%)	34 (9%)	2 (< 1%)
Inflamación de la mucosa	22 (6%)	1 (< 1%)	10 (3%)	1 (< 1%)
Dolor	20 (5%)	4 (1%)	18 (5%)	7 (2%)
Infecciones e infestaciones				
Infección ⁶ del tracto urinario	29 (8%)	6 (2%)	12 (3%)	4 (1%)
neumonía ⁷	12 (3%)	9 (2%)	4 (1%)	3 (< 1%)
Investigaciones				
Disminución de Peso	32 (9%)	0	28 (8%)	1 (< 1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Anorexia	59 (16%)	3 (< 1%)	39 (11%)	3 (< 1%)
Deshidratación	18 (5%)	8 (2%)	10 (3%)	3 (< 1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	60 (16%)	14 (4%)	45 (12%)	11 (3%)
Artralgia	39 (11%)	4 (1%)	31 (8%)	4 (1%)
Dolor en las extremidades	30 (8%)	6 (2%)	27 (7%)	4 (1%)

	25 mg/m ² de cabazitaxel cada 3 semanas con 10 mg de prednisona diariamente n=371		12 mg/m ² de mitoxantrona cada 3 semanas con 10 mg de prednisona diariamente n=371	
	Nivel 1-4 n (%)	Nivel 3-4 n (%)	Nivel 1-4 n (%)	Nivel 3-4 n (%)
Espasmos Musculares	27 (7%)	0	10 (3%)	0
Dolor Óseo	19 (5%)	3 (< 1%)	19 (5%)	9 (2%)
Dolor musculoesquelético	18 (5%)	2 (< 1%)	20 (5%)	3 (< 1%)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía Periférica ⁸	50 (13%)	3 (< 1%)	12 (3,2%)	3 (< 1%)
Disgeusia	41 (11%)	0	15 (4%)	0
Mareo	30 (8%)	0	21 (6%)	2 (< 1%)
Dolor de cabeza	28 (8%)	0	19 (5%)	0
Trastornos del Tracto Urinario y Renales				
Hematuria	62 (17%)	7 (2%)	13 (4%)	1 (< 1%)
Disuria	25 (7%)	0	5 (1%)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y de mediastino				
Dispnea	43 (12%)	4 (1%)	16 (4%)	2 (< 1%)
Tos	40 (11%)	0	22 (6%)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	37 (10%)	0	18 (5%)	0
Trastornos vasculares				
Hipotensión	20 (5%)	2 (< 1%)	9 (2%)	1 (< 1%)
Duración Media del Tratamiento	6 ciclos		4 ciclos	

^{Nivel 1} usando la versión 3 de NCI CTCAE

²Basado en valores de laboratorio, cabazitaxel: n =369, mitoxantrona: n=370.

³Incluye fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia auricular, bloqueo completo auriculoventricular, bradicardia, palpitaciones, taquicardia supraventricular, taquiarritmia y taquicardia.

⁴Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal y dolor GI.

⁵Incluye enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastritis por reflujo.

⁶Incluye infección del tracto urinario enterococcal e infección fúngica del tracto urinario.

⁷Incluye bronconeumonía, neumonía lobar y neumonía por klebsiella.

⁸Incluye neuropatía del motor periférico y neuropatía periférica sensorial.

5

10

Tabla 4: Características de los Pacientes

	MP (n=377)	CBZP (n=378)
Edad (años)		
Media [intervalo]	67 [47–89]	68 [46–92]
≥65 (%)	57,0	64,9
ECOG PS (%)		
0, 1	91,2	92,6
2	8,8	7,4
PSA* (ng/mL)		
Media [intervalo]	127,5 [2–11220]	143,9 [2–7842]
Medida de la enfermedad (%)		
Medible	54,1	53,2
No-medible	45,9	46,8
Sitio de la Enfermedad (%)		
Hueso	87,0	80,2
Nodo linfático	44,8	45,0
Visceral	24,9	24,9
Daño en la Línea Basal, no. (%)	168 (44,6)	174 (46,0)
Terapia Previa, no. (%)		
Hormonal	375 (99,5)	375 (99,2)
No. de Regímenes de Quimioterapia		
1	268 (71,1)	260 (68,8)
2	79 (21,0)	94 (24,9)
>2	30 (8,0)	24 (6,3)
Radiación	222 (58,9)	232 (61,4)
Cirugía	205 (54,4)	198 (52,4)
Agente Biológico	36 (9,5)	26 (6,9)
Regímenes previos de docetaxel, n (%)		
1	327 (86,7)	316 (83,6)
2	43 (11,4)	53 (14,0)
>2	7 (1,9)	9 (2,4)
Dosis media previa total de docetaxel (mg/m ²)	529,2	576,6
Progresión de la Enfermedad con relación a la administración de docetaxel, n (%)		
Durante el tratamiento	104 (27,6)	115 (30,4)
<3 meses desde la última dosis	181 (48,0)	158 (41,8)
≥3 meses desde la última dosis	90 (23,9)	102 (27,0)
desconocido	2 (0,5)	3 (0,8)
Tiempo medio desde la última dosis de docetaxel a la progresión de la enfermedad (meses)	0,7	0,8

La razón primaria para la interrupción del tratamiento en ambos grupos era la progresión de la enfermedad (**Tabla 5**). La intensidad media de la dosis relativa suministrada era de 96,1% en el grupo de cabazitaxel y 97,3% en el grupo de mitoxantrona. En el grupo de cabazitaxel, >75% de los pacientes recibieron >90% de la intensidad de la dosis planeada. Globalmente, 5,1% de los ciclos de tratamiento con mitoxantrona eran con dosis reducidas en comparación con 9,8% de los ciclos de tratamiento con cabazitaxel; 6,3 y 7% de todos los ciclos de tratamiento se retrasaron 9 días o menos, y 1,6 y 2,3% de los ciclos se retrasaron más de 9 días para la mitoxantrona y el cabazitaxel respectivamente (Véase la Tabla 5).

Tabla 5. Tratamiento Recibido y Razones para la Interrupción en la Población Intención de Tratar.*

	Mitoxantrona (N=377)	Cabazitaxel (N=378)
pacientes que reciben el tratamiento de estudio, no. (%)	371 (98,4)	371 (98,1)
pacientes que completan los diez ciclos planeados del tratamiento de estudio, no. (%)	46 (12,2)	105 (27,8)
Interrupción del tratamiento de estudio, no. (%)	325 (86,2)	266 (70,4)
Razones para la interrupción del tratamiento de estudio, no. (%)		
Progresión de la enfermedad	267 (70,8)	180 (47,6)
evento adverso	32 (8,5)	67 (17,7)
No conformidad con protocolo	0	1 (0,3)
Pérdida de seguimiento	2 (0,5)	0
Petición del paciente	17 (4,5)	8 (2,1)
Otra	7 (1,9)	10 (2,7)
No. de ciclos de tratamiento, media (intervalo) [†]	4 (1-10)	6 (1-10)
Intensidad relativa de la dosis, % medio (intervalo) [†]	97,3 (42,5- 106,0)	96,1 (49,0- 108,2)
Retrasos en el tratamiento, no. de ciclos (%) [‡]		
≤ 9 días	110 (6,3)	157 (7,0)
> 9 días	28 (1,6)	51 (2,3)
Reducciones de dosis, no. de ciclos (%) [‡]	88 (5,1)	221 (9,8)

Los resultados de este estudio se ilustran adicionalmente en las Figuras 1, 2 y 3.

Ejemplo 2

La tabla 6 ilustra un ejemplo de una modificación de dosificación para reacciones adversas en pacientes tratados con cabazitaxel

Tabla 6

Toxicidad	Modificación de la dosificación
Nivel prolongado ≥3 de neutropenia (mayor que 1 semana) a pesar de una medicación adecuada que incluye G-CSF	Tratamiento retrasado hasta que el conteo de neutrófilos es >1.500 células/mm ³ , a continuación se reduce la dosificación de cabazitaxel a 20 mg/m ² . Uso de G-CSF para una profilaxis secundaria.
Neutropenia Febril	Tratamiento retrasado hasta mejora o redisolución, y hasta que el conteo de neutrófilos es >1.500 células/mm ³ , a continuación se reduce la dosificación de cabazitaxel a 20 mg/m ² . Uso de G-CSF para una profilaxis secundaria.
Nivel ≥3 de diarrea o diarrea persistente a pesar de una medicación adecuada, sustitución de fluido y electrolitos	Tratamiento retrasado hasta mejora o redisolución, a continuación se reduce la dosificación de cabazitaxel a 20 mg/m ² .

Se interrumpe el tratamiento con cabazitaxel si un paciente continua experimentando cualquiera de estas reacciones a 20 mg/m².

Ejemplo 3

Estado General y Puntuación de Dolor durante el Tratamiento

Métodos

- ECOG PS, medidas de dolor, y consumo analgésico se evaluaron antes de cada ciclo de tratamiento y al final del tratamiento de estudio.

- Evaluaciones de dolor: Escala de Intensidad del Dolor Presente (PPI) del cuestionario de McGill-Melzacke (Melzack R. Pain 1975;1:277-99). Se calculó la Puntuación Analgésica media (AS) derivada del consumo analgésico (en equivalentes de morfina) se calculó durante el periodo de una semana anterior a cada evaluación. El área bajo la curva (AUC) de PPI y AS se calculó mediante la fórmula del trapezoide. Se calculó la AUC acumulativa de PPI y AS hasta el último ciclo de los datos disponibles para cada paciente. La AUC media de los grupos de tratamiento se comparó del ciclo 1 al ciclo 10.

Resultados

- El estado general permanecía estable en la mayoría de los pacientes durante el período de tratamiento y era similar entre los grupos. Véase la Figura 4.

- Globalmente, las puntuaciones PPI eran comparable; mejorando desde la línea de base en 21,3% de los hombres en el grupo CbzP y 18,2% en el grupo MP. Véase la Figura 5.

- El grupo CbzP tenía una área media menor bajo la curva (AUC) de PPI, sugiriendo menos dolor severo especialmente durante los ciclos 7–10. Véase la Figura 6.

- El uso de analgésicos era comparable entre los grupos (menor AUC de AS media significa menor uso de medicación para el dolor). Véase la Figura 7.

Conclusión

A pesar de un tratamiento más prolongado CbzP no se observó un empeoramiento en ECOG PS.

La puntuación de la Intensidad del Dolor Presente mejoraba en 21% de los hombres en CbzP vs. 18% en la rama MP. La evaluación de la puntuación de dolor sugería menor dolor severo en el grupo CbzP durante el tratamiento.

El uso de la medicación para el dolor era similar entre los grupos.

Ejemplo 4

Se realizó un análisis farmacocinético de población en 170 pacientes con tumores sólidos a dosis que oscilan de 10 a 30 mg/m² semanalmente o cada 3 semanas.

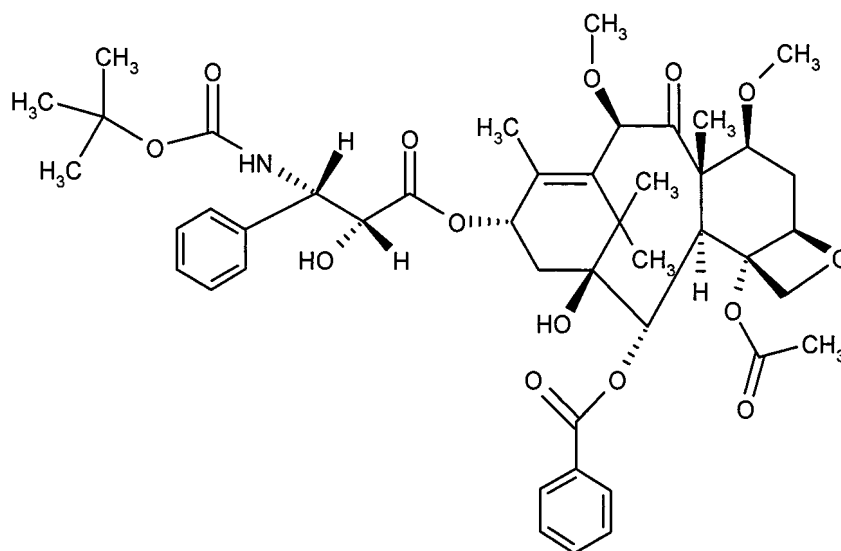
Basado en el análisis farmacocinético de población, después de una dosis intravenosa de 25 mg/m² cada 3 semanas de cabazitaxel, la C_{máx} media en pacientes con cáncer de próstata metastásico era de 226 ng/mL (CV 107%) y se alcanzó al final de la infusión de 1 hora (T_{máx}). El AUC medio en pacientes con cáncer de próstata metastásico era 991 ng·h/mL (CV 34%). No se observó desviación importante de la proporcionalidad de la dosis de 10 a 30 mg/m² en pacientes

con tumores sólidos avanzados. El volumen de distribución (V_{ss}) era 4.864 L (2.643 L/m^2) para un pacientes con un BSA medio de $1,84 \text{ m}^2$ en estado estacionario.

- 5 Basado en el análisis farmacocinético de población, el cabazitaxel tenía un aclaramiento de plasma de $48,5 \text{ L/h}$ (CV 39%; $26,4 \text{ L/h/m}^2$ para un paciente con un BSA medio de $1,84 \text{ m}^2$) en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Después de 1 hora de infusión intravenosa, las concentraciones en plasma de cabazitaxel pueden describirse mediante un modelo PK de 3 compartimentos con semividas α -, β -, y γ - de 4 minutos, 2 horas y 95 horas, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



- 5 que puede estar en forma de base o en forma de hidrato o un solvato,
en combinación con prednisona o prednisolona.
para su uso como un medicamento en el tratamiento del cáncer de próstata.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en donde los pacientes tratados no siguen un
tratamiento basado en taxano.
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en donde los pacientes tratados han sido
tratados previamente con un régimen basado en docetaxel.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el cáncer de
próstata es una enfermedad metastásica avanzada.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el cáncer de
próstata es un cáncer de próstata resistente a la castración o un cáncer de próstata refractario a
las hormonas.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de un solvato
de acetona.
7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que el solvato de acetona contiene entre 5% y
8% y preferiblemente entre 5% y 7% en peso de acetona.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, administrado a una dosis de entre 15 y 25 mg/m², siendo administrada la prednisona o prednisolona a una dosis de 10 mg/día.
- 5 9. Compuesto según la reivindicación 8, administrado a una dosis de 25 mg/m².
- 10 10. Compuesto según una cualquiera de reivindicaciones 1 a 9, que comprende repetir la administración tal compuesto como un nuevo ciclo cada 3 semanas.
- 10 11. Compuesto según la reivindicación 10, en donde el número medio de ciclos es 6.
- 15 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en combinación con prednisona para su uso como un medicamento en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración o cáncer de próstata refractario a las hormonas que han sido tratados previamente con un régimen basado en docetaxel.
- 20 13. Compuesto según la reivindicación 12, que es cabazitaxel.
- 20 14. Compuesto según una cualquiera de reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho compuesto se administra en una cantidad para proporcionar una AUC de aproximadamente 991 ng·h/mL (CV 34%).
- 25 15. Compuesto según una cualquiera de reivindicaciones 1 a 14, en donde dicho compuesto se administra en una cantidad para proporcionar una C_{máx} de aproximadamente 226 ng·h/mL (CV 107%).
- 30 16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en el que dicho compuesto se administra en una cantidad para proporcionar un aclaramiento de plasma de 48,5 L/h (CV 39%).
- 30 17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 que además comprende monitorizar las cuentas sanguíneas y medir niveles de neutrófilos en el paciente.
- 35 18. Compuesto según la reivindicación 17, en el que dicha monitorización comprende tomar una muestra de sangre del paciente.
19. Compuesto según la reivindicación 18, que además comprende interrumpir el tratamiento con cabazitaxel en un paciente con un conteo de neutrófilos de $\leq 1,500$ células/mm³.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en las reivindicaciones 1 a 19.

21. Un método para reducir el riesgo de complicaciones de neutropenia en un paciente con
5 cáncer de próstata que va a ser tratado con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende monitorizar el conteo sanguíneo en el paciente a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente; reducir la dosis del compuesto si el paciente experimenta neutropenia febril o neutropenia prolongada; interrumpir el tratamiento si el
10 conteo de neutrófilos del paciente es ≤ 1.500 células/mm³; y reiniciar opcionalmente el tratamiento cuando el conteo de neutrófilos del paciente se recupera a un nivel de ≥ 1.500 células/mm³.

22. El método según la reivindicación 21, que además comprende administrar G-CSF a un
15 paciente antes de la administración del compuesto, en el que dicho paciente se considera que tiene un riesgo aumentado de complicaciones de neutropenia.

23. Un método para reducir el riesgo de una reacción severa de hipersensibilidad en un
paciente con cáncer de próstata que se va a tratar con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende administrar al paciente una medicación
20 para prevenir la hipersensibilidad antes de la administración de cabazitaxel.

24. Un método para aumentar la supervivencia de un paciente con cáncer de próstata metastásico refractario a las hormonas, que comprende administrar una cantidad eficaz clínicamente probada de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones
25 1 a 16 al paciente en combinación con prednisona o prednisolona.

25. Un artículo de fabricación que comprende

- a) un material de envasado;
- b) cabazitaxel, y
- 30 c) una etiqueta o inserción en el envase contenido dentro del material del envase que indica que el cabazitaxel no debería proporcionarse a pacientes con conteo de neutrófilos de ≤ 1.500 células/mm³.

26. Un artículo de fabricación que comprende

- 35 a) un material de envasado;
- b) cabazitaxel, y
- c) una etiqueta o inserción en el envase contenido dentro del material del envase que indica que se pueden producir reacciones severas de hipersensibilidad.

27. Un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta uno o más mensajes que:

- a) la eficacia y seguridad del cabazitaxel en combinación con prednisona se evaluaron en pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a las hormonas previamente tratado con un régimen que contiene docetaxel;
- b) un total de 755 pacientes se aleatorizaron para recibir o 25 mg/m³ de cabazitaxel cada 3 semanas durante un máximo de 10 ciclos con 10 mg de prednisona oralmente diariamente, o para recibir 12 mg/m² de mitoxantrona por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 10 ciclos con 10 mg de prednisona oralmente diariamente; o
- c) el número medio de ciclos era 6 en el grupo de cabazitaxel y 4 en el grupo de mitoxantrona.

28. Un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta uno o más mensajes que:

- a) se ha informado de muertes neutropénicas;
- b) debería obtenerse el conteo frecuente de la sangre para monitorizar la neutropenia; o
- c) no debería administrarse el cabazitaxel si el conteo de neutrófilos es ≤ 1.500 células/mm³.

29. Un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una declaración que informa a un lector que la C_{máx} media de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico era de 226 ng/mL(CV 107%).

30. Un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una declaración que informa a un lector que la C_{máx} media de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico era de 991 ng•h/mL(CV 34%).

31. Un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una declaración impresa que informa a un lector que el cabazitaxel tiene un aclaramiento de plasma de 48,5 L/h (CV 39%).

32. Un método de promoción del uso de cabazitaxel, comprendiendo el método la etapa de transportar a un recipiente al menos un mensaje seleccionado de :

- a) se ha informado de muertes neutropénicas;
- b) debería obtenerse el conteo frecuente de la sangre para monitorizar la neutropenia;

- c) no debería administrarse el cabazitaxel si el conteo de neutrófilos es ≤ 1.500 células/mm³;
- d) puede producirse hipersensibilidad severa;
- e) puede producirse hipersensibilidad severa y puede incluir sarpullidos/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmos;
- f) interrumpir el cabazitaxel inmediatamente si se producen reacciones severas;
- g) interrumpir el cabazitaxel inmediatamente si se producen reacciones severas y administrar la terapia apropiada; o
- h) el cabazitaxel está contraindicado en pacientes con un historial de reacciones severas de hipersensibilidad al cabazitaxel o fármacos formulados con polisorbato 80.

33. Un método para proporcionar cabazitaxel, en el que dicho cabazitaxel e proporciona junto con información que indica que:

- a) se ha informado de muertes neutropénicas;
- b) debería obtenerse el conteo frecuente de la sangre para monitorizar la neutropenia;
- c) no debería administrarse el cabazitaxel si el conteo de neutrófilos es ≤ 1.500 células/mm³;
- d) puede producirse hipersensibilidad severa;
- e) puede producirse hipersensibilidad severa y puede incluir sarpullidos/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmos;
- f) interrumpir el cabazitaxel inmediatamente si se producen reacciones severas;
- g) interrumpir el cabazitaxel inmediatamente si se producen reacciones severas y administrar la terapia apropiada; o
- h) el cabazitaxel está contraindicado en pacientes con un historial de reacciones severas de hipersensibilidad al cabazitaxel o fármacos formulados con polisorbato 80.

Resumen:

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I): que puede estar en forma de base o en forma de hidrato o un solvato, en combinación con prednisona o prednisolona, para su uso como medicamento en el tratamiento del cáncer de próstata, particularmente cáncer metastásico de próstata, especialmente para pacientes que no siguen un tratamiento basado en taxano.

FIGURA 1

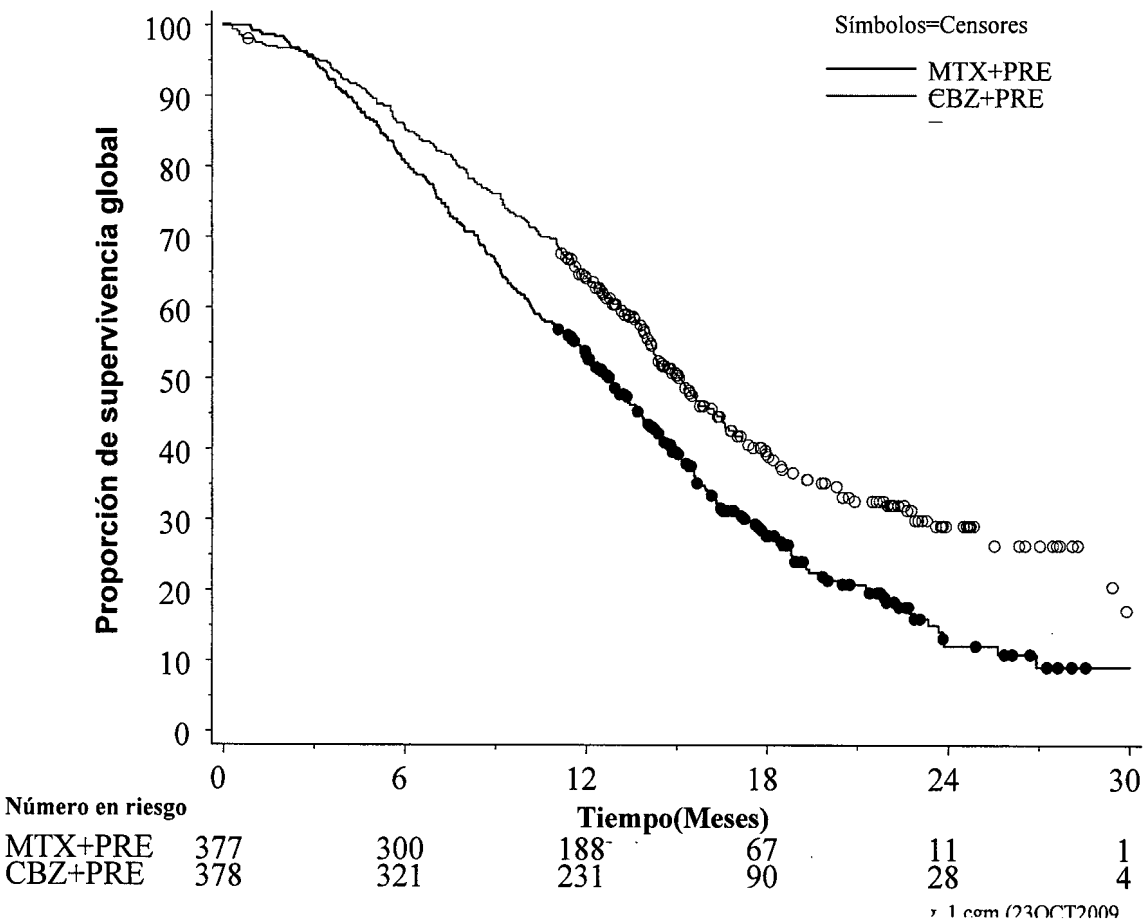


FIGURA 2

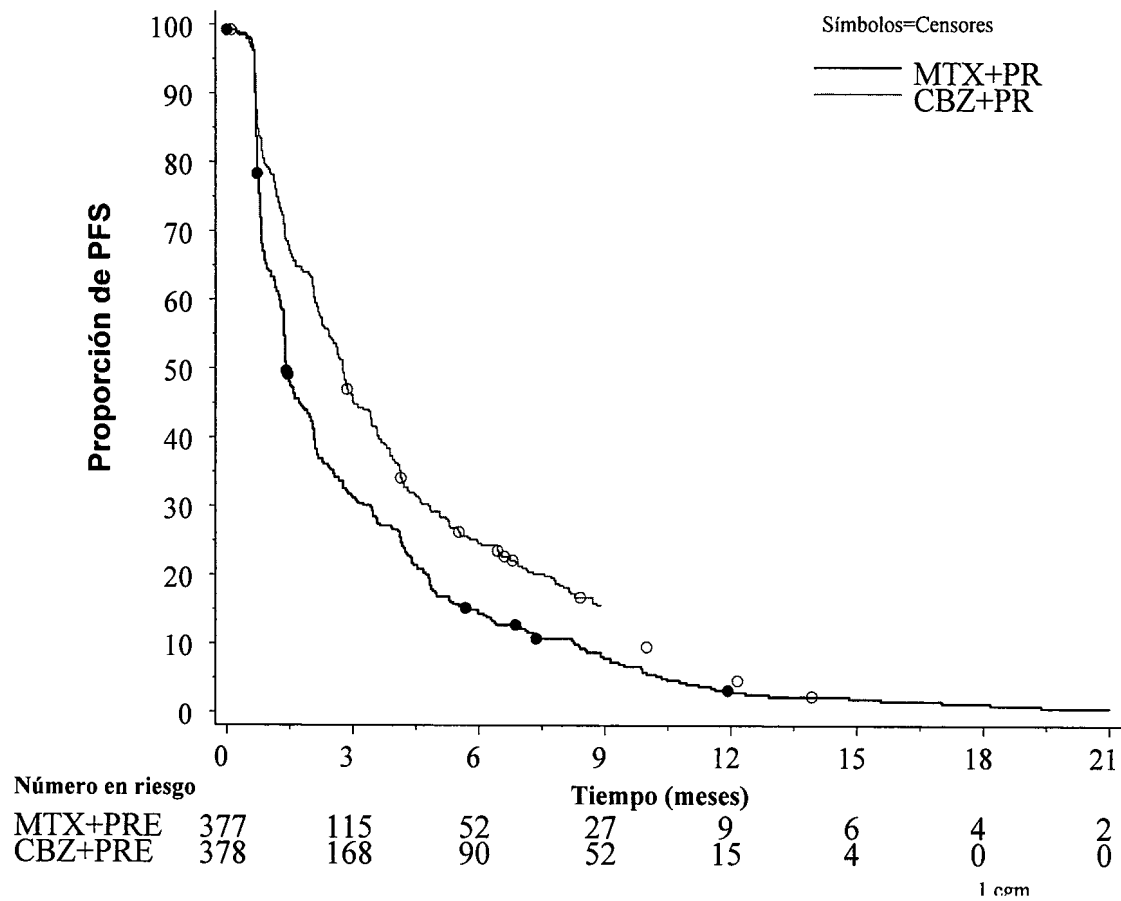


FIGURA 3

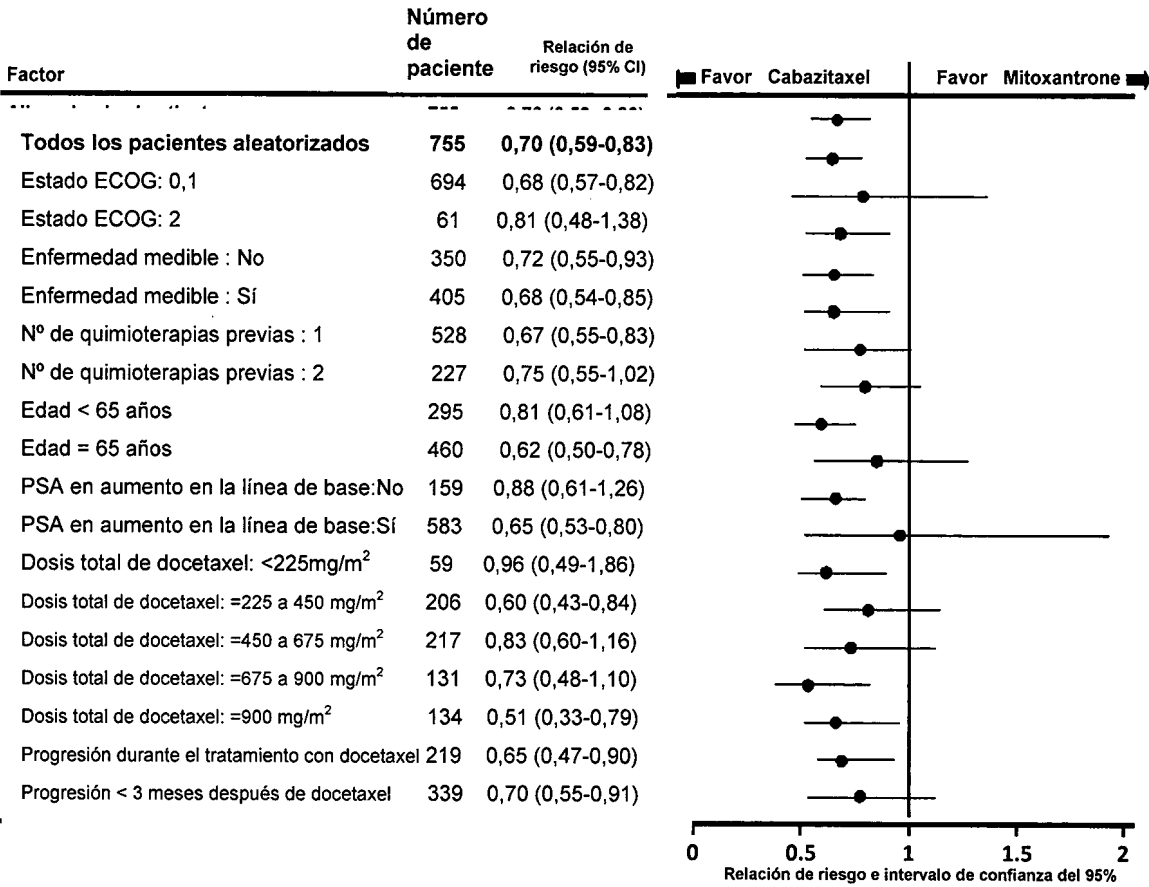


Figura 4

Proporción de pacientes con cambios en el estado general ECOG de la línea de base durante el tratamiento (población segura)

mejorada: PS2 en la línea de base cambió a 0 o 1 durante el tratamiento

Estable: no hay cambios

Peor: PS2 en la línea de base y cambió a ≥3, o 0 o 1 en la línea de base que cambió a ≥2 durante el tratamiento

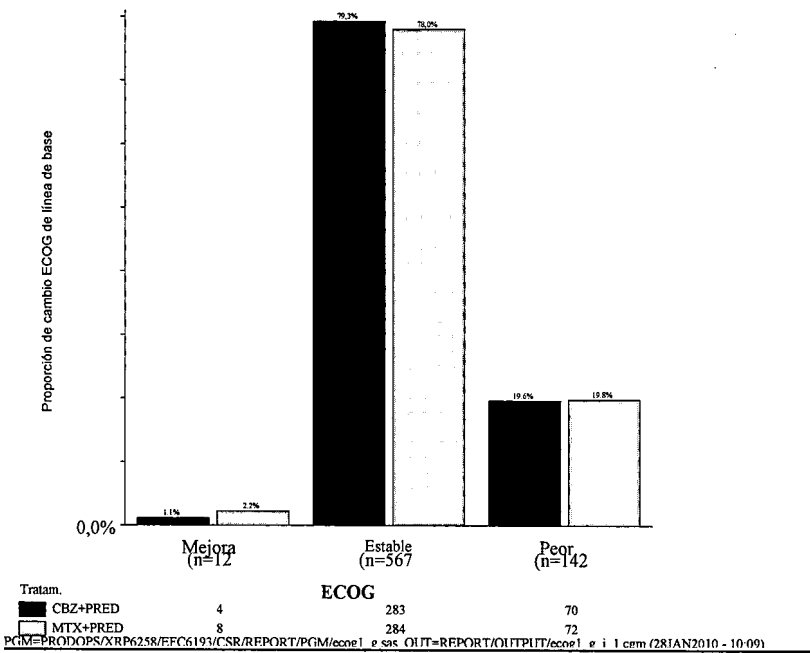


FIGURA 5

Proporción de pacientes con cambios de la línea de base en la Puntuación de la Intensidad del Dolor Presente durante el tratamiento (ITT)

mejorada: La puntuación PPI durante el tratamiento era menor vs línea de base

Estable: no hay cambios

Peor: >1 unidad d aumento en la puntuación PPI durante el tratamiento vs línea de base

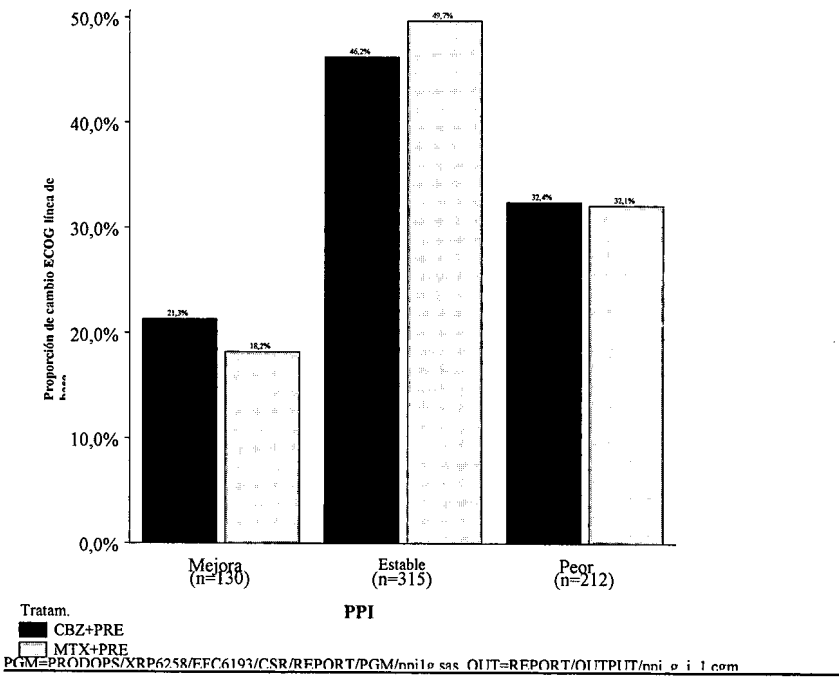
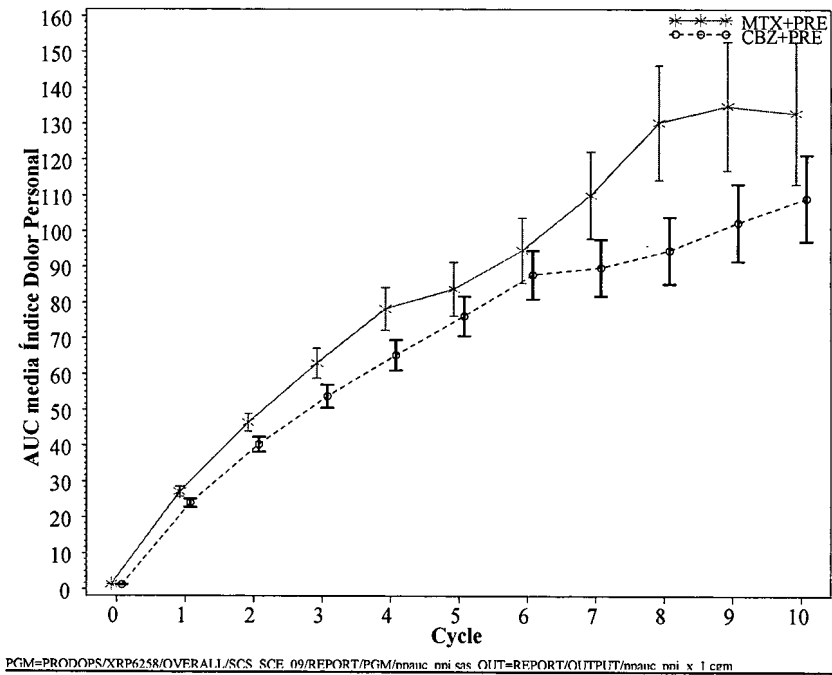


Figura 6

Área media bajo la curva para puntuaciones PPI y analgésicas por ciclo de tratamiento

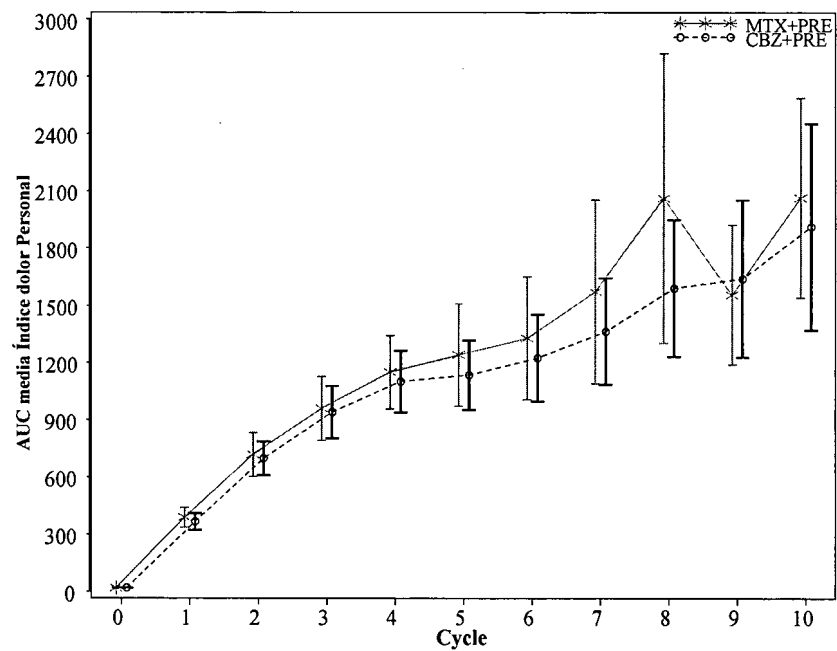
5



10

Figura 7

Puntuación analgésica media AUC



PGM=PRODOPS/XRP6258/OVERALL/SCS SCE 09/REPORT/PGM/mauc as.sas OUT=REPORT/OUTPUT/mauc as x 1.cem (17FEB2010 -

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2010/054866

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/164 A61K31/56 A61K45/06 A61P35/00
ADD.

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)

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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MITA, ALAIN C. ET AL: "Phase I and Pharmacokinetic Study of XRP6258 (RPR 116258A), a Novel Taxane, Administered as a 1-Hour Infusion Every 3 Weeks in Patients with Advanced Solid Tumors", CLINICAL CANCER RESEARCH , 15(2), 723-730 CODEN: CCREF4; ISSN: 1078-0432, 2009, XP002623316,	2-31,33
Y	the whole document ----- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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

3 March 2011

Date of mailing of the international search report

14/03/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Damiani, Federica

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2010/054866

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TANNOCK IAN F ET AL: "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 7 OCT 2004 LNKD- PUBMED:15470213, vol. 351, no. 15, 7 October 2004 (2004-10-07), pages 1502-1512, XP002623317, ISSN: 1533-4406 * abstract	1-33
Y	----- SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP ET AL: "Quality of life and pain in advanced stage prostate cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial comparing docetaxel and estramustine to mitoxantrone and prednisone.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 20 JUN 2006 LNKD- PUBMED:16782921, vol. 24, no. 18, 20 June 2006 (2006-06-20), pages 2828-2835, XP002623318, ISSN: 1527-7755 the whole document	1-33
Y	----- US 2005/065138 A1 (DIDIER ERIC [FR] ET AL) 24 March 2005 (2005-03-24) the whole document	1-33
X,P	----- FOR THE TROPIC INVESTIGATORS ET AL: "Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial", LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 376, no. 9747, 2 October 2010 (2010-10-02), pages 1147-1154, XP027490891, ISSN: 0140-6736 [retrieved on 2010-10-02] the whole document	1-5, 8-16,20, 25-31,33
X,P	----- GALSKY, MATTHEW D. ET AL: "Cabazitaxel", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY , 9(9), 677-678 CODEN: NRDDAG; ISSN: 1474-1776, 2010, XP002623319, the whole document	1-5, 8-16,20, 25-31,33
X,P	----- EP 2 177 630 A1 (ROUSSY INST GUSTAVE [FR]) 21 April 2010 (2010-04-21) page 9, paragraph 44 - paragraph 47	25-31,33

63
50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/IB2010/054866

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005065138	A1	24-03-2005	NONE	

EP 2177630	A1	21-04-2010	WO 2010037859 A2	08-04-2010

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference FR2009/121	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/IB2010/054866	International filing date (day/month/year) 27.10.2010	Priority date (day/month/year) 29.10.2009
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/164		
Applicant Aventis Pharma S.A.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>7</u> sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☒ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand	Date of completion of this report	
29.08.2011	14.11.2011	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized officer	
 European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Damiani, Federica Telephone No. +49 89 2399-2664 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2010/054866

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(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):*

Description, Pages

1-23 as originally filed

Claims, Numbers

1-33 filed with telefax on 29-08-2011

Drawings, Sheets

1/7-7/7 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):

5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

53

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2010/054866

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. II Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
- ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:
- see separate sheet

Box No. 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	<u>1-4, 6-24</u>
	No: Claims	<u>5, 25-31, 33</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-31, 33</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-31, 33</u>
	No: Claims	<u>32</u>

2. Citations and explanations (Rule 70.7):
- see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)
- and / or
2. Non-written disclosures (Rule 70.9)
- see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2010/054866

1. The application relates to the use cabazitaxel in combination with prednisone or prednisolone for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer and patients with hormone- and docetaxel-refractory prostate cancer. The application also relates to the use of cabazitaxel alone.

Re Item V.

Claims 21-24 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Claim 32 relates to a method of making business and/or constitutes a mere presentation of informations contrary to the requirements of Rule 39.1 PCT. Accordingly, such subject-matter is excluded from search.

2. Reference is made to the following documents: Unless otherwise indicated, reference is made to the passages indicated in the search report.

D1 MITA, ALAIN C. ET AL: "Phase I and Pharmacokinetic Study of XRP6258 (RPR 116258A), a Novel Taxane, Administered as a 1-Hour Infusion Every 3 Weeks in Patients with Advanced Solid Tumors", CLINICAL CANCER RESEARCH , 15(2), 723-730 CODEN: CCREF4; ISSN: 1078-0432, 2009,

D2 TANNOCK IAN F ET AL: "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 7 OCT 2004 LNKD-PUBMED:15470213, vol. 351, no. 15, 7 October 2004 (2004-10-07), pages 1502-1512, ISSN: 1533-4406

D3 SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP ET AL: "Quality of life and pain in advanced stage prostate cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial comparing docetaxel and estramustine to mitoxantrone and prednisone.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 20 JUN 2006 LNKD-

PUBMED:16782921,
vol. 24, no. 18, 20 June 2006 (2006-06-20), pages 2828-2835,
ISSN: 1527-7755

- D4 US 2005/065138 A1 (DIDIER ERIC [FR] ET AL) 24 March 2005
(2005-03-24)
- D5 FOR THE TROPIC INVESTIGATORS ET AL: "Prednisone plus
cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate
cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label
trial",
LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB,
vol. 376, no. 9747, 2 October 2010 (2010-10-02), pages 1147-1154,
XP027490891,
ISSN: 0140-6736
[retrieved on 2010-10-02]
- D6 GALSKY, MATTHEW D. ET AL: "Cabazitaxel",
NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY , 9(9), 677-678 CODEN:
NRDDAG; ISSN: 1474-1776, 2010,
- D7 EP 2 177 630 A1 (ROUSSY INST GUSTAVE [FR]) 21 April 2010
(2010-04-21)

Documents D5-D7 were published after the claimed priority. The priority documents have been checked and the priority dated 17.06.2010 is valid for most claims. However, claim 5 does not enjoy priority right as the priority documents only relate to the treatment of castration resistant prostate cancer in patient who have been previously treated with docetaxel based regimen. Accordingly, D5 and D6 are considered as prior art for the subject-matter of claim 5. D7 discloses the use of cabazitaxel for the treatment of prostatic cancer, but not the combination as in claim 1, accordingly, D7 does not anticipate the claimed subject matter.

3. The claims have been amended by deletion in originally filed claim 24 of the redundant wording "in combination with prednisone or prednisolone". Accordingly, the amendments meet the requirements of Article 34(2)(b) PCT.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2010/054866

4. NOVELTY

D5 discloses the use of a combination of prednisone and cabazitaxel at the doses of the present application for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with progressive disease after docetaxel-based treatment.

Accordingly, claim 5 is not new.

D6 discloses the effective use of cabazitaxel in combination with prednisone at the doses of the present application for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer and patients with hormone- and docetaxel-refractory prostate cancer. Accordingly, claim 5 is not new.

No further prior art available discloses the use of a combination of cabazitaxel and prednisone or prednisolone for the treatment of prostate cancer. Accordingly, claim 1 is new.

Dependent claims 2-24, in view of the dependency, relate to the compound of claim 1 namely, the compound of the formula in combination with prednisone or prednisolone, being this combination new, also claims 2-4, 6-24 are thus new.

D1 discloses the effective use of cabazitaxel at the doses of the present application for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer and patients with hormone- and docetaxel-refractory prostate cancer.

Claims 25-31, 33 relate to an article or a package which differ from the disclosure of D1 for the presence of instruction for use. The applicant is reminded that the content of instructions included in a package describing the use of the formulations are not considered as technical features, whereas the claims should define the subject-matter by technical features. Accordingly, the applicant is required to abandon current claims 25-31.

As claims 25-31 and 33 do not relate to the combination of claim 1, in view of D1, the subject-matter of claims 25-31 and 33 is not novel.

5. INVENTIVE STEP

~~In as far as the subject matter is new, the following observations to the requirement of~~
inventive step apply. D1 disclosing the use of cabazitaxel for the same therapeutic purpose of the present application can be regarded as the closest prior art. The difference with D1 is that such prior art does not disclose the use of the combination of cabazitaxel with prednisone or prednisolone. The problem to be solved with respect to D1 can be regarded as the provision of compositions for the treatment of prostate cancer and in particular for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer and of patients with hormone- and docetaxel-refractory prostate cancer. D2

and D3 already disclose the use of a combinations comprising prednisone for the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer and castration resistant prostate cancer. Thus it cannot be considered inventive the use of a combinations of two compounds which are already known to be useful for the treatment of the same diseases in the absence of evidence showing that all the claimed combinations have an unexpected (e.g. synergistic) effect with respect to the effect of cabazitaxel alone or in combination with other substances.

In addition, it should also be noted that no inventive step can be acknowledged for the use of combinations where cabazitaxel is in the form of an acetone solvate in view of D4 disclosing acetone solvate of cabazitaxel and its preparation by crystallization from an aqueous/acetone solution.

Accordingly, no inventive step can be acknowledged for the claimed subject-matter.

6. FURTHER OBSERVATIONS

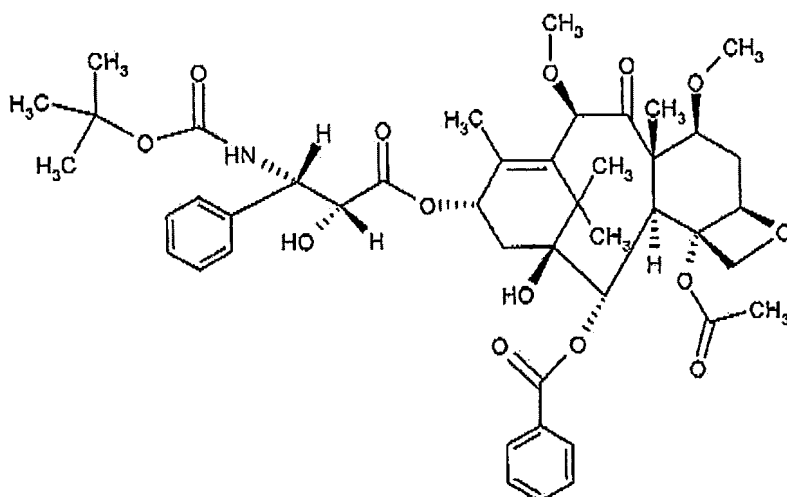
6.1 Claims 15-16 do not meet the requirements of Article 6 PCT as an attempt is made to define the compounds by reference to a result to be achieved, namely: "in an amount to provide..." rather than a clear definition of the dose. This lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search in respect to the functional features impossible.

6.2 It appears that the feature that cabazitaxel should not be given to patients with neutrophil count of $\leq 1,500$ cells/mm³ is essential to the use of cabazitaxel in the treatment of prostatic cancer (see page 9, line 22,23 and page 10, linee 29-31). Such feature is however not included in the claims contrary to the requirement that the underlying technical problem has to be solved over the whole scope of the claims.

CLAIMS

What is claimed is:

1. Compound of formula



5

which may be in base form or in the form of a hydrate or a solvate,
in combination with prednisone or prednisolone,
for its use as a medicament in the treatment of prostate cancer.

- 10 2. Compound according to claim 1, where the treated patients are not catered for by a taxane-based treatment.
3. Compound according to claim 1 or 2, where the patients treated have been previously treated with a docetaxel-based regimen.
- 15 4. Compound according to any one of claims 1 to 3, where the prostate cancer is an advanced metastatic disease.
5. ~~Compound according to any one of claims 1 to 4, where the prostate cancer is a~~
- 20 ~~castration resistant prostate cancer or hormone-refractory prostate cancer.~~
6. Compound according to any one of claims 1 to 5, in the form of an acetone solvate.
7. Compound according to Claim 6, in which the acetone solvate contains between 5% and 8% and preferably between 5% and 7% by weight of acetone.
- 25

8. Compound according to any one of claims 1 to 7, administered at a dose of between 15 and 25 mg/m², the prednisone or prednisolone being administered at a dose of 10 mg/day.
- 5 9. Compound according to claim 8, administered at a dose of 25 mg/m².
10. Compound according to any one of claims 1 to 9, comprising repeating the administration of such compound as a new cycle every 3 weeks.
- 10 11. Compound according to claim 10, wherein the median number of cycles is 6.
12. Compound according to any one of claims 1 to 11, in combination with prednisone for its use as a medicament in the treatment of patients with castration resistant metastatic prostate cancer or hormone-refractory prostate cancer who have been previously treated with docetaxel based regimen.
- 15 13. Compound according to claim 12, which is cabazitaxel.
14. Compound according to any one of claims 1 to 13, wherein said compound is administered in an amount to provide an AUC of about 991 ng·h/mL (CV 34%).
- 20 15. Compound according to any one of claims 1 to 14, wherein said compound is administered in an amount to provide an C_{max} of about 226 ng·h/mL (CV 107%).
- 25 16. Compound according to any one of claims 1 to 15 wherein said compound is administered in an amount to provide a plasma clearance of 48.5 L/h (CV 39%).
17. Compound according to any one of Claims 1 to 16, further comprising monitoring blood counts and measuring neutrophil levels in the patient.
- 30 18. Compound according to Claim 17, wherein said monitoring comprises taking a blood sample from the patient.
19. Compound according to Claim 18, further comprising discontinuing cabazitaxel treatment in a patient with a neutrophil count of ≤1,500 cells/mm³.
- 35 20. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in claims 1 to 19.

21. A method of reducing the risk of neutropenia complications in a patient with prostate cancer being treated with a compound as defined in any one of claims 1 to 16, comprising monitoring blood counts in the patient at regular intervals during treatment of the patient; reducing the dose of the compound if the patient experiences febrile neutropenia or prolonged neutropenia; discontinuing the treatment if the patient's neutrophil count is $\leq 1,500$ cells/mm³; and optionally restarting the treatment when the patient's neutrophil counts recover to a level $\geq 1,500$ cells/mm³.

22. The method according to claim 21, further comprising administering G-CSF to a patient prior to the compound administration, wherein said patient is considered to be at increased risk for neutropenia complications.

23. A method of reducing the risk of a severe hypersensitivity reaction in a patient with prostate cancer being treated with a compound as defined in any one of claims 1 to 16, comprising administering to the patient a medication to prevent hypersensitivity prior to the administration of cabazitaxel.

24. A method of increasing the survival of a patient with hormone refractory metastatic prostate cancer, comprising administering a clinically proven effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 16 to the patient.

25. An article of manufacture comprising:
 a) a packaging material;
 b) cabazitaxel, and
 c) a label or package insert contained within the packaging material indicating that cabazitaxel should not be given to patients with neutrophil counts of $\leq 1,500$ cells/mm³.

26. An article of manufacture comprising:
 a) a packaging material;
 b) cabazitaxel, and
 c) a label or package insert contained within the packaging material indicating that severe hypersensitivity reactions can occur.

27. A package comprising cabazitaxel and a label, said label comprising one or more messages that:

- 5
- a)

the efficacy and safety of cabazitaxel in combination with prednisone were evaluated in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel containing regimen;
- b)

a total of 755 patients were randomized to receive either cabazitaxel 25 mg/m² every 3 weeks for a maximum of 10 cycles with prednisone mg orally daily, or to receive mitoxantrone 12 mg/m² intravenously every 3 weeks for a maximum of 10 cycles with prednisone 10 mg orally daily; or
- c)

the median number of cycles was 6 in the cabazitaxel group and 4 in the mitoxantrone group.

10

28. A package comprising cabazitaxel and a label, said label comprising one or more messages that:

- a)

neutropenic deaths have been reported;
- b)

frequent blood counts should be obtained to monitor for neutropenia; or
- 15

c)

cabazitaxel should not be given if neutrophil counts are $\leq 1,500$ cells/mm³.

20

29. A package comprising cabazitaxel and a label said label comprising a printed statement which informs a reader that the mean C_{max} of cabazitaxel in patients with metastatic prostate cancer was 226 ng/mL(CV 107%).

30. A package comprising cabazitaxel and a label, said label comprising a printed statement which informs a reader that the mean AUC of cabazitaxel in patients with metastatic prostate cancer was 991 ng•h/mL (CV 34%).

25

31. A package comprising cabazitaxel and a label, said label comprising a printed statement which informs a reader that cabazitaxel has a plasma clearance of 48.5 L/h (CV 39%).

30

32. A method of promoting the use of cabazitaxel, the method comprising the step of conveying to a recipient at least one message selected from:

- a)

neutropenic deaths have been reported;
- b)

frequent blood counts should be obtained to monitor for neutropenia;
- c)

cabazitaxel should not be given if neutrophil counts are $\leq 1,500$ cells/mm³;
- d)

severe hypersensitivity can occur;
- e)

severe hypersensitivity can occur and may include generalized rash/erythema,
- 35

hypotension and brochospasm;
- f)

discontinue cabazitaxel immediately if severe reactions occur;

- 5
33. A method of providing cabazitaxel, wherein said cabazitaxel is provided along with information indicating that:
- 10
- 15
- 20
- g) discontinue cabazitaxel immediately if severe reactions occur and administer appropriate therapy; or
 - h) cabazitaxel is contraindicated in patients with a history of severe hypersensitivity reactions to cabazitaxel or drugs formulated with polysorbate 80.
- a) neutropenic deaths have been reported;
 - b) frequent blood counts should be obtained to monitor for neutropenia;
 - c) cabazitaxel should not be given if neutrophil counts are $\leq 1,500$ cells/mm³;
 - d) severe hypersensitivity can occur;
 - e) severe hypersensitivity can occur and may include generalized rash/erythema, hypotension and brochospasm;
 - f) discontinue cabazitaxel immediately if severe reactions occur;
 - g) discontinue cabazitaxel immediately if severe reactions occur and administer appropriate therapy; or
 - h) cabazitaxel is contraindicated in patients with a history of severe hypersensitivity reactions to cabazitaxel or drugs formulated with polysorbate 80.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Capítulo II del tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del agente FR2009/121	PARA ACCIÓN ADICIONAL	Véase la notificación de
Solicitud internacional nº PCT/IB2010/054866	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 27.10.2010	Fecha de prioridad (día/mes/año) 29.10.2009
Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP INV.A61K31/164		
Solicitante Aventis Pharma S.A.		

- El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.
- Este INFORME comprende un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.
- Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden:
 - ☐ un total de (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) 7 hojas descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que se han corregido y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad, a menos que esas hojas se sustituyan o se cancelen, y cualquier carta que las acompañe (véanse las Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
 - ☐ hojas que contienen rectificaciones, en las que la decisión fue tomada por esta Autoridad no teniéndolas en cuenta por que no estaban autorizadas o notificadas a esta Autoridad en el momento en que esta Autoridad ha elaborado este informe, y cualquier carta que las acompañe (Reglas 66.4bis, 70.2(e), 70.16 y 91.2).
 - ☐ hojas sustituidas y cualquier carta que las acompañe, en las que esta Autoridad considera que las hojas sustituidas contienen una corrección que va más allá de la descripción en la solicitud internacional tal como se ha presentado, o las hojas sustituidas no estaban acompañadas de una carta indicando la base para las correcciones en la solicitud tal como se presentó, como se indica en el punto 4 del recuadro No. I y en el recuadro Suplementario (véase la Regla 70.16(b)).
 - ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) , que contiene una lista de secuencias, solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver párrafo 3bis del anexo C de la Instrucción Administrativa).

- El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

☒	Recuadro I	Base del informe
☒	Recuadro II	Prioridad
☐	Recuadro III	Ausencia de formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☒	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la solicitud internacional
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición de examen preliminar Internacional

29.08.2010

Fecha de terminación del presente informe

14.11.2011

Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional



Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario autorizado

Damiani, Federica

No. de teléfono: +49 89 2399-2664



6A

Recuadro I. Base del informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base
- ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el que se ha solicitado
 - ☐ de una traducción de la solicitud internacional al idioma siguiente, que es el idioma de una traducción proporcionada con los fines de:
 - ☐ la búsqueda internacional (según Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
 - ☐ la publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4.a))
 - ☐ el examen preliminar internacional (según Reglas 55.2.a) y/o 55.3.a))
2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, este informe se basa en *(las hojas de reemplazo que se han enviado a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el artículo 14 se denominan en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, páginas

1-23 como se depositaron inicialmente

Reivindicaciones, Nº.

1-33 depositado con fax el 29-08-2011

Dibujos, hojas

1/7 –7/7 como se depositaron inicialmente

- ☐ en lo que se refiere a una lista de secuencia(s), ver recuadro suplementario relativo a la lista de secuencia(s)
3. ☐ Las modificaciones han ocasionado la anulación de:
- ☐ la descripción, páginas
 - ☐ las reivindicaciones, nos.
 - ☐ los dibujos, hojas/fig.
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
 - ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)
4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c)).
- ☐ la descripción, páginas
 - ☐ las reivindicaciones, N^{os}
 - ☐ los dibujos, hojas/fig.
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
5. ☐ Este informe se ha establecido
- ☐ tomando en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la regla 91 (Regla 70.2(e))
 - ☐ sin tomar en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la regla 91 (Regla 70.2(e))

6. ☐ El(los) informe(s) de búsqueda internacional suplementaria emitido(s) por la(s) Administración(es) _____ ha sido recibido y tenido en cuenta en la elaboración de esta opinión (Regla 45bis.8b) y c))

Recuadro II. Prioridad

1. ☐ Este informe se ha establecido como si no se hubiera reivindicado ninguna prioridad, debido a que no se han proporcionado en el plazo prescrito los siguientes documentos exigidos:
- ☐ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (regla 66.7.a))
 - ☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (regla 66.7.b))
2. ☐ El presente informe se ha establecido como si no se hubiera reivindicado ninguna prioridad debido a que la reivindicación de prioridad se ha juzgado no válida (regla 64.1). Para las necesidades del presente informe, se considera por tanto como la fecha pertinente la fecha de solicitud internacional indicada más arriba.
3. ☐ Observaciones complementarias, en su caso:

véase hoja separada

Recuadro V. Declaración motivada según el artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

- | | | | |
|--------------------------|-----|------------------|---------------------|
| 1. Declaración | | | |
| Novedad | Sí: | Reivindicaciones | <u>1-4, 6-24</u> |
| | No: | Reivindicaciones | <u>5, 25-31, 33</u> |
| Actividad inventiva | Sí: | Reivindicaciones | |
| | No: | Reivindicaciones | <u>1-31, 33</u> |
| Aplicabilidad industrial | Sí: | Reivindicaciones | <u>1-31, 33</u> |
| | No: | Reivindicaciones | <u>32</u> |
2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)
- véase hoja separada

Recuadro VI. Algunos documentos citados

1. Algunos documentos publicados (regla 70.10)
y/o
2. Divulgaciones no escritas (regla 70.9)
- véase hoja separada

1. La solicitud se refiere al uso de cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas y docetaxel. La solicitud también se refiere al uso de cabazitaxel solo.

Con relación al punto V.

Las reivindicaciones 21-24 se refieren a la materia-objeto considerada por esta Autoridad que está cubierta por la disposición de la Regla 39.1 (iv)/67.1 (iv) PCT.

La patentabilidad puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentables las reivindicaciones de uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir las reivindicaciones de un producto, en particular sustancias o composiciones para uso en un primer u otro tratamiento médico.

La reivindicación 32 se refiere a un método de hacer negocios y/o constituye una mera presentación de informaciones contraria a los requerimientos de la Regla 39.1 PCT. De acuerdo con esto, tal materia-objeto está excluida de la búsqueda.

2. Se hace referencia a los documentos siguientes: A menos que se indique otra cosa, se hace referencia a los pasajes indicados en el informe de búsqueda.

- D1 MITA, ALAIN C. ET AL: "Phase I and Pharmacokinetic Study of XRP6258 (RPR 116258A), a Novel Taxane, Administered as a 1-Hour Infusion Every 3 Weeks in Patients with Advanced Solid Tumors",
CLINICAL CANCER RESEARCH , 15(2), 723-730 CODEN: CCREF4; ISSN: 1078-0432,
2009,
- D2 TANNOCK IAN F ET AL: "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.",
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 7 OCT 2004 LNKD- PUBMED:15470213,
vol. 351, no. 15, 7 Octubre 2004 (2004-10-07), páginas 1502-1512,
ISSN: 1533-4406
- D3 SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP ET AL: "Quality of life and pain in advanced stage prostate cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial comparing docetaxel and estramustine to mitoxantrone and prednisone.",
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 20 JUN 2006 LNKD-
PUBMED:16782921,
vol. 24, no. 18, 20 Junio 2006 (2006-06-20), páginas 2828-2835,
ISSN: 1527-7755

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional nº
PCT/IB2010/054866

- D4 US 2005/065138 A1 (DIDIER ERIC [FR] ET AL) 24 Marzo 2005 (24-03-2004)
- D5 FOR THE TROPIC INVESTIGATORS ET AL: "Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial",
LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB,
vol. 376, no. 9747, 2 Octubre 2010 (02-10-2002), páginas 1147-1154,
XP027490891,
ISSN: 0140-6736 [recuperado el 02-10-2010]
- D6 GALSKY, MATTHEW D. ET AL: "Cabazitaxel",

NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY , 9(9), 677-678 CODEN: NRDDAG;
ISSN: 1474-1776, 2010,
- D7 EP 2 177 630 A1 (ROUSSY INST GUSTAVE [FR]) 21 Abril 2010
(21-04-2010)

Los documentos D5-D7 se publicaron después de la prioridad reivindicada. Los documentos de prioridad se han revisado y la prioridad con fecha 17.06.2010 es válida para la mayor parte de las reivindicaciones. Sin embargo, la reivindicación 5 no se beneficia del derecho de prioridad ya que los documentos de prioridad solo se refieren al tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración en pacientes que han sido tratados previamente con un régimen de docetaxel. De acuerdo con esto, D5 y D6 se consideran técnica anterior para la materia-objeto de la reivindicación 5. D7 describe el uso de cabazitaxel para el tratamiento del cáncer de próstata, pero no la combinación como en la reivindicación 1, de acuerdo con esto, D7 no anticipa la materia-objeto reivindicada.

3. Las reivindicaciones se han modificado mediante eliminación en la reivindicación 24 de las palabras "en combinación con prednisona o prednisolona". De acuerdo con esto, las correcciones cumplen los requerimientos del Artículo 34(2)(b) PCT.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional nº
PCT/IB2010/054866

83
68

4. NOVEDAD

D5 describe el uso de una combinación de prednisona y cabazitaxel a las dosis de la presente solicitud para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con enfermedad progresiva después del tratamiento basado en docetaxel.

De acuerdo con esto, la reivindicación 5 no es nueva.

D6 describe el uso efectivo de cabazitaxel en combinación con prednisona a las dosis de la presente solicitud para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas y docetaxel. De acuerdo con esto, la reivindicación 5 no es nueva.

Ninguna otra técnica anterior disponible describe el uso de una combinación de cabazitaxel y prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer de próstata. De acuerdo con esto, la reivindicación 1 es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 2-24, a la vista de la dependencia, se refieren al compuesto de la reivindicación 1, es decir, el compuesto de la fórmula en combinación con prednisona o prednisolona, siendo esta combinación nueva, también son nuevas las reivindicaciones 2-4, 6-24.

D1 describe el uso efectivo de cabazitaxel a las dosis de la presente solicitud para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas y docetaxel,

Las reivindicaciones 25-31,33 se refieren a un artículo o envase que difiere de la descripción de D1 por la presencia de instrucciones de uso. Se recuerda a la solicitante que el contenido de las instrucciones incluidas en un envase que describen el uso de las formulaciones no se consideran características técnicas, mientras que las reivindicaciones deberían definir la materia-objeto mediante características técnicas. De acuerdo con esto, se requiere al solicitante abandonar las presentes reivindicaciones 25-31.

Como las reivindicaciones 25-31 y 33 no se refieren a la combinación de la reivindicación 1, a la vista de D1, la materia-objeto de las reivindicaciones 25-31 y 33 no es nueva.

5. ACTIVIDAD INVENTIVA

Las siguientes observaciones con relación al requerimiento de actividad inventiva aplican en tanto en cuanto la materia-objeto sea nueva. D1, que describe el uso de cabazitaxel para el mismo propósito terapéutico de la presente solicitud se puede considerar la técnica anterior más cercana. La diferencia con D1 es que dicha técnica anterior no describe el uso de la combinación de cabazitaxel con prednisona o prednisolona. El problema a resolver con respecto a D1 se puede considerar como la provisión de composiciones para el tratamiento del cáncer de próstata y en particular para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y de pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas y docetaxel.

84
69

D2 y D3 ya describen el uso de combinaciones que comprenden prednisona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas y cáncer de próstata resistente a castración. Así, no se puede considerar inventivo el uso de unas combinaciones de dos compuestos que ya se conoce que son útiles para el tratamiento de las mismas enfermedades en ausencia de evidencia que muestre que todas las combinaciones reivindicadas tienen un efecto inesperado (por. ej. sinérgico) con respecto al efecto del cabazitaxel solo o en combinación con otras sustancias.

Además, también debería señalarse que no se puede reconocer actividad inventiva para el uso de combinaciones en las que el cabazitaxel está en forma de un solvato de acetona a la vista de D4 que describe un solvato de acetona de cabazitaxel y su preparación por cristalización a partir de una disolución acuosa/acetona.

De acuerdo con esto, no se puede reconocer actividad inventiva para la materia-objeto reivindicada.

6. OBSERVACIONES ADICIONALES

6.1 Las reivindicaciones 15-16 no cumplen los requerimientos del Artículo 6 PCT ya que se intenta definir los compuestos con relación a un resultado a conseguir, a saber, "en una cantidad para proporcionar..." en vez de una definición clara de la dosis. Esta falta de claridad en el presente caso es tal que hace imposible una búsqueda sustancial con relación a las características funcionales.

6.2 Parece que la característica de que el cabazitaxel no debería administrarse a pacientes con un recuento de neutrófilos de ≤ 1.500 células/mm³ es esencial para el uso de cabazitaxel en el tratamiento del cáncer de próstata (véase la página 9, línea 22,23 y la página 10, líneas 29-31). Sin embargo, tal característica no está incluida en las reivindicaciones contrariamente al requerimiento de que el problema técnico que subyace debe ser resuelto en todo el alcance de las reivindicaciones.

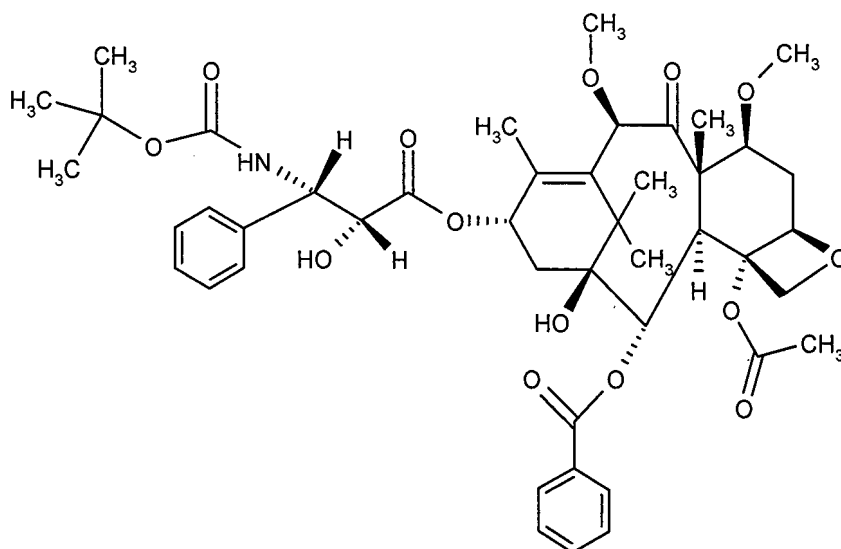
SS
20

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

- PARA REALIZAR EL EXAMEN DE
PATENTABILIDAD

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



que puede estar en forma de base o en forma de hidrato o un solvato,

en combinación con prednisona o prednisolona.

para su uso como un medicamento en el tratamiento del cáncer de próstata.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en donde los pacientes tratados no siguen un tratamiento basado en taxano.
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en donde los pacientes tratados han sido tratados previamente con un régimen basado en docetaxel.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el cáncer de próstata es una enfermedad metastásica avanzada.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el cáncer de próstata es un cáncer de próstata resistente a la castración o un cáncer de próstata refractario a las hormonas.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de un solvato de acetona.
7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que el solvato de acetona contiene entre 5% y 8% y preferiblemente entre 5% y 7% en peso de acetona.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, administrado a una dosis de entre 15 y 25 mg/m², siendo administrada la prednisona o prednisolona a una dosis de 10 mg/día.

9. Compuesto según la reivindicación 8, administrado a una dosis de 25 mg/m^2 .
10. Compuesto según una cualquiera de reivindicaciones 1 a 9, que comprende repetir la administración de tal compuesto como un nuevo ciclo cada 3 semanas.
11. Compuesto según la reivindicación 10, en donde el número medio de ciclos es 6.
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en combinación con prednisona para su uso como un medicamento en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración o cáncer de próstata refractario a las hormonas que han sido tratados previamente con un régimen basado en docetaxel.
13. Compuesto según la reivindicación 12, que es cabazitaxel.
14. Compuesto según una cualquiera de reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho compuesto se administra en una cantidad para proporcionar una AUC de aproximadamente $991 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ (CV 34%).
15. Compuesto según una cualquiera de reivindicaciones 1 a 14, en donde dicho compuesto se administra en una cantidad para proporcionar una $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente $226 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ (CV 107%).
16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en el que dicho compuesto se administra en una cantidad para proporcionar un aclaramiento de plasma de $48,5 \text{ L/h}$ (CV 39%).
17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 que además comprende monitorizar las cuentas sanguíneas y medir niveles de neutrófilos en el paciente.
18. Compuesto según la reivindicación 17, en el que dicha monitorización comprende tomar una muestra de sangre del paciente.
19. Compuesto según la reivindicación 18, que además comprende interrumpir el tratamiento con cabazitaxel en un paciente con un conteo de neutrófilos de $\leq 1,500 \text{ células/mm}^3$.
20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en las reivindicaciones 1 a 19.
21. Un método para reducir el riesgo de complicaciones de neutropenia en un paciente con cáncer de próstata que va a ser tratado con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende monitorizar el conteo sanguíneo en el paciente a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente; reducir la dosis del compuesto si el paciente experimenta neutropenia febril o neutropenia prolongada;

interrumpir el tratamiento si el conteo de neutrófilos del paciente es ≤ 1.500 células/mm³; y reiniciar opcionalmente el tratamiento cuando el conteo de neutrófilos del paciente se recupera a un nivel de ≥ 1.500 células/mm³.

22. El método según la reivindicación 21, que además comprende administrar G-CSF a un paciente antes de la administración del compuesto, en el que dicho paciente se considera que tiene un riesgo aumentado de complicaciones de neutropenia.

23. Un método para reducir el riesgo de una reacción severa de hipersensibilidad en un paciente con cáncer de próstata que se va a tratar con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende administrar al paciente una medicación para prevenir la hipersensibilidad antes de la administración de cabazitaxel.

24. Un método para aumentar la supervivencia de un paciente con cáncer de próstata metastásico refractario a las hormonas, que comprende administrar una cantidad eficaz clínicamente probada de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 al paciente.

25. Un artículo de fabricación que comprende

- a) un material de envasado;
- b) cabazitaxel, y
- c) una etiqueta o inserción en el envase contenido dentro del material del envase que indica que el cabazitaxel no debería proporcionarse a pacientes con conteo de neutrófilos de ≤ 1.500 células/mm³.

26. Un artículo de fabricación que comprende

- a) un material de envasado;
- b) cabazitaxel, y
- c) una etiqueta o inserción en el envase contenido dentro del material del envase que indica que se pueden producir reacciones severas de hipersensibilidad.

27. Un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta uno o más mensajes que:

- a) la eficacia y seguridad del cabazitaxel en combinación con prednisona se evaluaron en pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a las hormonas previamente tratado con un régimen que contiene docetaxel;

b) un total de 755 pacientes se aleatorizaron para recibir o 25 mg/m³ de cabazitaxel cada 3 semanas durante un máximo de 10 ciclos con 10 mg de prednisona oralmente diariamente, o para recibir 12 mg/m² de mitoxantrona por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 10 ciclos con 10 mg de prednisona oralmente diariamente; o

c) el número medio de ciclos era 6 en el grupo de cabazitaxel y 4 en el grupo de mitoxantrona.

28. Un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta uno o más mensajes que:

a) se ha informado de muertes neutropénicas;

b) debería obtenerse el conteo frecuente de la sangre para monitorizar la neutropenia; o

c) no debería administrarse el cabazitaxel si el conteo de neutrófilos es ≤ 1.500 células/mm³.

29. Un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una declaración que informa a un lector que la C_{máx} media de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico era de 226 ng/mL(CV 107%).

30. Un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una declaración que informa a un lector que la AUC media de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico era de 991 ng•h/mL(CV 34%).

31. Un envase que comprende cabazitaxel y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una declaración impresa que informa a un lector que el cabazitaxel tiene un aclaramiento de plasma de 48,5 L/h (CV 39%).

32. Un método de promoción del uso de cabazitaxel, comprendiendo el método la etapa de transportar a un recipiente al menos un mensaje seleccionado de :

a) se ha informado de muertes neutropénicas;

b) debería obtenerse el conteo frecuente de la sangre para monitorizar la neutropenia;

c) no debería administrarse el cabazitaxel si el conteo de neutrófilos es ≤ 1.500 células/mm³;

d) puede producirse hipersensibilidad severa;

e) puede producirse hipersensibilidad severa y puede incluir sarpullidos/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmos;

f) interrumpir el cabazitaxel inmediatamente si se producen reacciones severas;

g) interrumpir el cabazitaxel inmediatamente si se producen reacciones severas y administrar la terapia apropiada; o

h) el cabazitaxel está contraindicado en pacientes con un historial de reacciones severas de hipersensibilidad al cabazitaxel o fármacos formulados con polisorbato 80.

33. Un método para proporcionar cabazitaxel, en el que dicho cabazitaxel e proporciona junto con información que indica que:

a) se ha informado de muertes neutropénicas;

b) debería obtenerse el conteo frecuente de la sangre para monitorizar la neutropenia;

c) no debería administrarse el cabazitaxel si el conteo de neutrófilos es ≤ 1.500 células/mm³;

d) puede producirse hipersensibilidad severa;

e) puede producirse hipersensibilidad severa y puede incluir sarpullidos/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmos;

f) interrumpir el cabazitaxel inmediatamente si se producen reacciones severas;

g) interrumpir el cabazitaxel inmediatamente si se producen reacciones severas y administrar la terapia apropiada; o

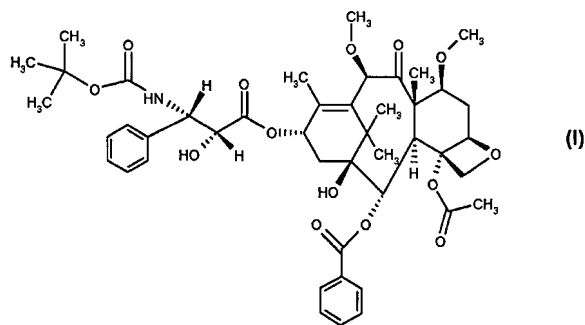
h) el cabazitaxel está contraindicado en pacientes con un historial de reacciones severas de hipersensibilidad al cabazitaxel o fármacos formulados con polisorbato 80.

61
76

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/164	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) AVENTIS PHARMA S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/256,160	29/10/2009	US
	61/293,903	11/01/2010	US
	61/355,834	17/06/2010	US
	61/355,888	17/06/2010	US
	61/369,929	02/08/2010	US
	61/383,933	17/09/2010	US
	61/389,969	05/10/2010	US
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 29/05/2012		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 05/05/2011	
Fecha de presentación de la solicitud: 27/10/2010		N° publicación: WO 2011/051894 A1	
No. de solicitud PCT/IB2010/054866			
(54) Titulo: NUEVO USO ANTITUMORAL DE CABAZITAXEL			

Resumen:

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I): que puede estar en forma de base o en forma de hidrato o un solvato, en combinación con prednisona o prednisolona, para su uso como medicamento en el tratamiento del cáncer de próstata, particularmente cáncer metastásico de próstata, especialmente para pacientes que no siguen un tratamiento basado en taxano.



13
~~62~~
77

Sobre con arte

13
78

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0036566	
	Bogotá D.C., Abril 16 de 2012 - 08:28:54				
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS			NI 860.041.367		
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455953234	16/04/2012	48.143.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	
				\$590.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-069261- -00000-0000 Fecha: 2012-04-27 10:51:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 80 Act. 411 PRESENTACION Folios: 65					
C010-12457-841-042-3.					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Abril 16 de 2012 - 08:29:07					

68
79

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

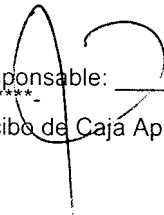
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0036567
		Bogotá D.C., Abril 16 de 2012 - 08:28:54

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455953234	16/04/2012	48.143.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00 590.000.00
			\$590.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

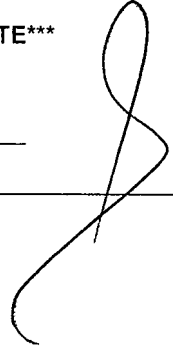
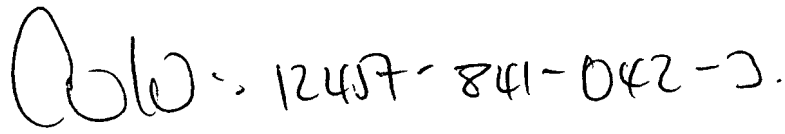
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-069261- -00000-0000
Fecha: 2012-04-27 10:51:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

Colo: 12457 - 841 - 042 - 3

80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0034098	
				Bogotá D.C., Abril 10 de 2012 - 11:01:03	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	194851160	10/04/2012	20.340.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	1609 S.DISTINTIVOS PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	100.000.00	100.000.00	
				\$100.000.00	
			=====		
SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-069261- -00000-0000 Fecha: 2012-04-27 10:51:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 30 Act. 411 PRESENTACION Folios: 65					
					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Abril 10 de 2012 - 11:01:06					



No. 12-069261- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 10:51:29
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 80

LISTA DE CHEQUEO
IÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

INVENCIÓN ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐