

B.T.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-52238

54. TITULO "CCI-779 PARA TRATAR LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/4353 , A61P35/00

71. SOLICITANTE MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH

DOMICILIO ROCHESTER, ESTADO DE MINNESOTA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C.

F.N. 11-06-2006

(FORMA P 10)

- Complemento 20 folios
24-07-2006

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-052238- -00000-0000
 Fea: 2005-05-31 15:40:10 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTE/VE
 Ene: 376 FASENACIONAL
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 71

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 04-06-06

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: MAYO FOUNDATION FOR
 MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH

Dirección: 200 First Street SW, Rochester
 Minnesota 55905, Estados Unidos de
 América.

Nacionalidad o Domicilio: Rochester,
 Estado de Minnesota, Estados Unidos de
 América.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3284270 Fax: 6089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
 Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: WITZIG Thomas E. y KAUFMANN, Scott H.

Dirección: 3500 Wright Road SE, Rochester, Minnesota 55902 y 6962
 Cottonwood Court NW, Rochester, Minnesota 55901.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/035900

Fecha: 28/10/04

Publicación Internacional No. WO 2005/046681 A1

Fecha: 28/05/05

⑥

Título (54)

"CCI-779 PARA TRATAR LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4353, A61P 35/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

04/11/03

60/517,329

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 36.219

Fecha: 15-05-06

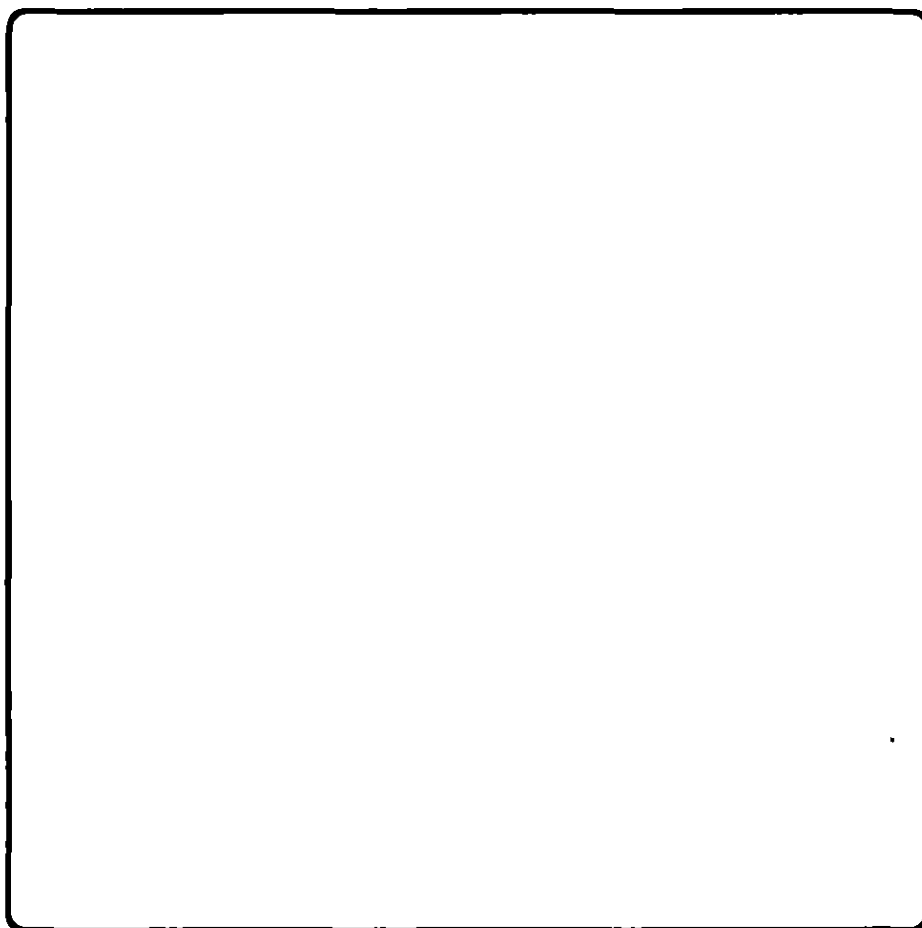
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA FLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-052238-00000-0000
FEC 2006-05-31 16:40:18 Dep. 2020 NUECREACIONES
TIZ 11 PATENTE
EYE 376 PASSENCIONAL
AOL 411 PRESENTACION Folio: 71

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 36,219
FECHA : MAYO 15 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47518775	15/05/2006	19,000,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION ____		PCT ☒	MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 31-05-08	
(51) Clasificación Internacional : A61K 31/4353			
(71) Solicitante(s) MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH			
(72) Inventor(es) : WITZIG Thomas E. y KAUFMANN, Scott H.			
(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	80/517,329	04-11-03	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-08-08		(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 28-05-05	
Fecha de presentación de la solicitud: 28-10-04		N° publicación: WO 2005/048681 A1	
No. de solicitud PCT/US2004/035900			
(54) Título: CCI-779 PARA TRATAR LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO			

4

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO		
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒	MODELO DE UTILIDAD	DISEÑO INDUSTRIAL
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 31-05-08		FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/4353				
(71) Solicitante (s)		MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH		
(72) Inventor (es):		WITZIG Thomas E. y KAUFMANN, Scott H.		
(74) Apoderado:		ALICIA LLOREDA RICAURTE		
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	
	80/517,329	04-11-03	US	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-06-06		(87) Publicación Internacional:		
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 28-05-05		
Fecha de presentación de la solicitud: 28-10-04		No. Publicación: WO 2005/046681 A1		
No. de solicitud PCT/US2004/035900				
(54) Título:				
CCI-779 PARA TRATAR LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO				
(57) Resumen: <u>Reivindicación número 1.-</u>				
Un método de tratamiento o inhibición del linfoma de células del manto en un mamífero que necesita del mismo, caracterizado porque comprende proporcionar al mamífero una cantidad efectiva de un CCI-779.				
CONTINUA AL RESPALDO ...				

8

5

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AM-101538 PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/035900	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 28/10/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 04/11/2003
Solicitante MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Recuadro No. I

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:
CCI-779 PARA TRATAR LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

- ☐ como lo sugirió el solicitante.
- ☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.
- ☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

b. ☐ Ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US2004/035900**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 2 de la primera hoja)**

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 1-6 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/ la composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Ítem 3 de la primera hoja)

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

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

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/035900

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K31/4353 A61P35/00

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 A61K A61P

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

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

EPO-Interno, BIOSIS, EMBASE, Dato CHEM ABS, SCISEARCH, Dato WPI, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	WITZIG THOMAS ET AL: "Un ensayo fase II del análogo de rapamicina CCI-779 en el linfoma de no Hodgkin de célula del palio tratada previamente: Análisis interino de 18 pacientes" BLOOD, vol. 102, No. 11, 16 de Noviembre de 2003 (2003-11-16), página 643a, XP008043754 & 45TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY; SAN DIEGO, CA, USA; Diciembre 06 - 09, 2003 ISSN: 0006 - 4971 todo el documento	1-12

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

1 de Marzo de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

09/03/2005

Nombre y dirección del correo de ISA

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

Funcionario autorizado

Bazzanini, R

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/035900

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	HUANG S ET AL: "INHIBIDORES DE OBJETIVO MAMIFERO DE RAPAMICINA COMO AGENTES ANTITUMOR NOVEDOSOS: DEL BANCO A LA CLINICA" CURRENT OPINION IN INVESTIGATION DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 3, No. 2, 2002, páginas 295-304, XP001094491	10-12
A	ISSN: 0967-8298 página 295, columna izquierda, paragrafos 3, 4 tabla 1 figura 1 página 301, columna izquierda, parágrafo 2 – página 302, columna izquierda, parágrafo 2	1-9
X	ELIT L: "CCI-779 WYETH" CURRENT OPINION IN INVESTIGATION DRUGS, PHARMAPRESS, US vol. 3, No. 8, Agosto 2002 (2002-08) páginas 1249 -1253, XP008037562	10-12
A	ISSN: 1472 – 4472 página 1250, columna izquierda, parágrafo 4 – página 1251, columna izquierda, parágrafo 2 toda la tabla	1-9
X	ALEXANDRE J ET AL: "LA RAPAMICINA Y LA RAPAMICINA DE CCI-779 Y CCI-779" CANCER BULLETIN, MEDICAL ARTS PUB, HOUSTON, US, Vol. 86, No. 10, Octubre 1999 (1999-10), Páginas 808-811, XP001078856	10-12
A	ISSN: 0008-5448 página 810, columna izquierda, parágrafo 3 – columna derecha, parágrafo 4	1-9
A	HIDALGO M ET AL: "LA RUTA DE TRADUCCION DE SEÑAL SENSIBLE A RAPAMININA COMO UN OBJETIVO PARA LA TERAPIA DEL CANCER" ONCOGENE, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 19, No. 56, Diciembre 2000 (2000-12) páginas 6680-6686, XP009002368	10-12
A	ISSN: 0950 – 9232 página 6683, columna derecha, parágrafo 3 – página 6685, columna derecha, parágrafo 1	1-9
X	WO 03/020266 A (WYETH)	10-12
A	13 de Marzo de 2003 (2003-03-13) Página 9, línea 13 – página 12, línea 4	1-9

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US2004/035900

9

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	FAYAD L E ET AL: "LINFOMA DE CELULA DE POLIO: UNA REVISION" HEMATOLOGIA - CITOCINAS, INMUNOTERAPIA Y TERAPIA CELULAR 2003 SPAIN, vol. 6, No. 2, 2003, páginas 100-112, XP008043746 ISSN: 1138-6029 todo el documento	1-12

70

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/035900

10

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
NO 03020266	A 13-03-2003	BR 0211769 A	27-07-2004
		CA 2455126 A1	13-03-2003
		EP 1414438 A1	06-05-2004
		HU 0401089 A2	28-09-2004
		MX PA04001118 A	20-05-2004
		WO 03020266 A1	13-03-2003
		US 2003050222 A1	13-03-2003

7

PCT

11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM-101538PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/035900	International filing date (day/month/year) 28/10/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/11/2003
Applicant MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH		

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

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

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

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

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

CCI-779 FOR TREATING MANTLE CELL LYMPHOMA

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/035900

12

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-6 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

12

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4353 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WITZIG THOMAS E ET AL: "A phase II trial of the rapamycin analog CCI-779 in previously treated mantle cell non-Hodgkin's lymphoma: Interim analysis of 18 patients." BLOOD, vol. 102, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16), page 643a, XP008043754 & 45TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY; SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 06-09, 2003 ISSN: 0006-4971 the whole document ----- -/--	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.*** Special categories of cited documents:**

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

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention***X*** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone***Y*** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art***S*** document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 2005

Date of mailing of the international search report

09/03/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Bazzanini, R

A

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HUANG S ET AL: "INHIBITORS OF MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN AS NOVEL ANTITUMOR AGENTS: FROM BENCH TO CLINIC" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 3, no. 2, 2002, pages 295-304, XP001094491 ISSN: 0967-8298	10-12
A	page 295, left-hand column, paragraphs 3,4 table 1 figure 1 page 301, left-hand column, paragraph 2 - page 302, left-hand column, paragraph 2	1-9
X	ELIT L: "CCI-779 WYETH" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMAPRESS, US, vol. 3, no. 8, August 2002 (2002-08), pages 1249-1253, XP008037562 ISSN: 1472-4472	10-12
A	page 1250, right-hand column, paragraph 4 - page 1251, left-hand column, paragraph 2 table all	1-9
X	ALEXANDRE J ET AL: "LA RAPAMYCINE ET LE CCI-779 RAPAMYCIN AND CCI-779" CANCER BULLETIN, MEDICAL ARTS PUB, HOUSTON, US, vol. 86, no. 10, October 1999 (1999-10), pages 808-811, XP001078856 ISSN: 0008-5448	10-12
A	page 810, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 4	1-9
A	HIDALGO M ET AL: "THE RAPAMYCIN-SENSITIVE SIGNAL TRANSDUCTION PATHWAY AS A TARGET FOR CANCER THERAPY" ONCOGENE, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 19, no. 56, December 2000 (2000-12), pages 6680-6686, XP009002368 ISSN: 0950-9232	10-12
A	page 6683, right-hand column, paragraph 3 - page 6685, right-hand column, paragraph 1	1-9
X	WO 03/020266 A (WYETH) 13 March 2003 (2003-03-13)	10-12
A	page 9, line 13 - page 12, line 4 -/-	1-9

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FAYAD L E ET AL: "Mantle cell lymphoma: A review" HEMATOLOGIA - CITOCINAS, INMUNOTERAPIA Y TERAPIA CELULAR 2003 SPAIN, vol. 6, no. 2, 2003, pages 100-112, XP008043746 ISSN: 1138-6029 the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/035900

16

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 03020266	A	13-03-2003	BR 0211769 A	27-07-2004
			CA 2455126 A1	13-03-2003
			EP 1414438 A1	06-05-2004
			HU 0401089 A2	28-09-2004
			MX PA04001118 A	20-05-2004
			WO 03020266 A1	13-03-2003
			US 2003050222 A1	13-03-2003

17

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
26 de Mayo de 2005 (26.05.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/046681 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/4353,
A61P 35/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/035900

(22) Fecha de Registro Internacional: 28 de Octubre de 2004
(28.10.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/517,329 4 de Noviembre de 2003 (04.11.2003) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US):
MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION
AND RESEARCH [US/US]; 200 First Street SW, Rochester
Minnesota 55905 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): WITZIG,
Thomas, E. [US/US]; 3500 Wright Road SE, Rochester,
Minnesota 55902 (US). KAUFMANN, Scott H. [US/US];
6962 Cottonwood Court NW, Rochester, Minnesota 55901
(US).

(74) Agentes: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and Howson,
Spring House Corporation Center, P.O. Box 457, Spring
House PA 19477 (US).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección nacional disponible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección regional disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,
MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) TÍTULO: "CCI-779 PARA TRATAR LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO"

(57) Resumen: Esta invención proporciona el uso de éster de rapamicina 42 con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) en el tratamiento o inhibición del linfoma de células del manto.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 May 2005 (26.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/046681 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/4353, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/US2004/035900

(22) International Filing Date: 28 October 2004 (28.10.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/517,329 4 November 2003 (04.11.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH [US/US]; 200 First Street SW, Rochester, MN 55905 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WITZIG, Thomas, E. [US/US]; 3500 Wright Road SE, Rochester, MN 55902 (US). KAUFMANN, Scott, H. [US/US]; 6962 Cottonwood Court NW, Rochester, MN 55901 (US).

(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and Howson, Spring House Corporate Center, P.O. Box 457, Spring House, PA 19477 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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

WO 2005/046681 A1

(54) Title: CCI-779 FOR TREATING MANTLE CELL LYMPHOMA

(57) Abstract: This invention provides the use of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2- (hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid (CCI-779) in the treatment or inhibition of mantle cell lymphoma.

79

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

19

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)	
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda página)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/035900	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 28.10.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.11.2003	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/4353, A61P35/00			
Solicitante MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☒ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☒ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☒ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220			
Nombre y dirección de correo de ISA: European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario Autorizado Bazzanini, R Teléfono No. +31 70 340-2970	

Forma (PCT/ISA/237) (carátula) (Enero de 2004)

20

20

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

21

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/035900

21

Casilla No. II Prioridad

1. ☐ No se ha presentado el siguiente documento:

☐ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. ☒ No ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad porque la Autoridad de Búsqueda Internacional no tiene en su poder una copia del documento de prioridad en el momento que la búsqueda fue ejecutada (Regla 17.1). Sin embargo, esta opinión ha sido establecida sobre el supuesto de que la fecha revelante es la fecha de la prioridad reivindicada.

4. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 1-6

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1-6 referente a la solicitud industrial (Regla 67.1(iv) PCT) se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
- | | |
|-----------------------------------|--|
| la forma escrita | ☐ no se ha proporcionado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
| el formato legible por computador | ☐ no se ha proporcionado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☒ Ver la hoja separada para más detalles.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración
- Novedad (N)

Sí: Reivindicaciones 1-9

No: Reivindicaciones 10-12
- Nivel inventivo (IS)

Sí: Reivindicaciones 1-9

No: Reivindicaciones 10-12
- Aplicabilidad industrial (IA)

Sí: Reivindicaciones 7-12

No: Reivindicaciones
2. Citaciones y explicaciones
- ver hoja separada

Casilla No. VI Algunos documentos citados

1. Algunos documentos publicados (Reglas 43bis. 1 y 70.10)
y/o
2. Escritos no revelados (Reglas 43bis.1 y 70.9)
ver forma 210

Casilla No. VII Algunas defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma o contenido de la solicitud internacional han sido anotados:
ver hoja separada

Casilla No. VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción y los dibujos o sobre la cuestión de saber si las reivindicaciones son apoyadas completamente por la descripción, están hechas:
ver hoja separada

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/035900

Re Item III.

No establecimiento de opinión respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 1-6 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: HUANG S ET AL: "INHIBITORS OF MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN AS NOVEL ANTITUMOR AGENTS: FROM BENCH TO CLINIC" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 3, no. 2, 2002, páginas 295-304, XP001094491 ISSN: 0967-8298
- D2: ELIT L: "CCI-779 WYETH" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMAPRESS, US, vol. 3, no. 8, agosto de 2002 (2002-08), páginas 1249-1253, XP008037562 ISSN: 1472-4472
- D3: ALEXANDRE J ET AL: "LA RAPAMYCINE ET LE CCI-779 RAPAMYCIN AND CCI-779" CANCER BULLETIN, MEDICAL ARTS PUB, HOUSTON, US, vol. 86, no. 10, octubre de 1999 (1999-10), páginas 808-811, XP001078856 ISSN: 0008-5448
- D4: HIDALGO M ET AL: "THE RAPAMYCIN-SENSITIVE SIGNAL TRANSDUCTION PATHWAY AS A TARGET FOR CANCER THERAPY" ONCOGENE, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 19, no. 56, diciembre de 2000 (2000-12), páginas 6680-6686, XP009002368 ISSN: 0950-9232
- D5: WO 03/020266 A (WYETH) 13 de marzo de 2003 (2003-03-13)
- D6: FAYAD L E ET AL: "Mantle cell lymphoma: A review" HEMATOLOGIA - CITOCINAS, INMUNOTERAPIA Y TERAPIA CELULAR 2003 ESPAÑA, vol. 6, no. 2, 2003, páginas 100-112, XP008043746 ISSN: 1138-6029

V-1. NOVEDAD (Artículo 33(1) y 33(2) PCT)

Esta solicitud no cumple con los requerimientos del Artículo 33(1) PCT porque

la materia objeto de las reivindicaciones 10-12 no es nueva en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

V-1.1. Esta reivindicación 10 se relaciona con el uso médico de una composición farmacéutica que comprende CCI-779. Se llama la atención del solicitante al hecho de que sustancias o composiciones conocidas únicamente pueden ser patentadas para uso en el tratamiento médico o para uso como un medicamento si la sustancia o composición conocida no se hubiese revelado previamente para uso en terapia ("primer uso médico"). Las mismas sustancias o composiciones no pueden patentarse subsiguientemente para ningún otro uso de esa clase (ver GLC-IV, 4.2) y la indicación de una solicitud adicional no puede establecer novedad. Por lo tanto, cualquier documento que describa el uso en terapia de los compuestos reivindicados destruirá la novedad de dicha reivindicación 10. Dicha reivindicación debe ser redactada de nuevo en forma del "segundo uso medicinal".

V-1.2. Una reivindicación para un paquete o un kit que comprende o consiste en un producto junto con instrucciones para su uso en un tratamiento médico equivale a una reivindicación para un primer uso médico. Dicha reivindicación no es novedosa si no es la primera vez que el producto ha sido usado en un tratamiento médico. Por lo tanto, las consideraciones del párrafo V-1.1. también aplican a las reivindicaciones 11 y 12.

V-1.1. En D1 se encuentra que rapamicina inhibe fuertemente el linfoma de células B. Sus análogos CCI-779 y RAD-001 tienen perfiles de rapamicina semejantes. Se reporta la infusión intravenosa de CCI-779 (ensayos clínicos):

D2 es una revisión sobre CCI-779, que informa que se ha observado una estabilización de la enfermedad en pacientes con linfoma de Hodgkin después de la iv administración de CCI-779.

D3 enseña que CCI-779 es el primer análogo de rapamicina que podría administrarse parenteralmente.

D4 revela que se ha encontrado la respuesta a tumores en pacientes con linfoma no de Hodgkin tratados con CCI-779. Este compuesto tiene propiedades farmacéuticas más favorables que la rapamicina.

D5 se relaciona con preparaciones farmacéuticas que comprenden CCI-779 solo o en combinación con EKB-569.

Por lo tanto, D1-D5 son perjudiciales para la novedad de las reivindicaciones 10-12.

V-1.4. Sin embargo, la materia objeto de las reivindicaciones 1-9 se relaciona con un uso médico de CCI-779, es decir, el tratamiento o la inhibición de la envoltura del linfoma de células en un mamífero.

Por lo tanto, dichas reivindicaciones 1-9 son novedosas.

V-2. NIVEL INVENTIVO (Artículo 33(1) y 33(3) PCT)

V-2.1. Esta solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) PCT porque la materia objeto de las reivindicaciones 10-12 no comprende un paso inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT, en vista de los documentos D1-D5 citados anteriormente.

V-2.2. Sin embargo, la materia objeto de las reivindicaciones 1-9 es considerada inventiva.

El problema que hay que solucionar por medio de esta solicitud es la provisión de un nuevo tratamiento de la envoltura del linfoma de célula.

La solución propuesta es el uso de CCI-779.

La envoltura del linfoma de célula (MLC) es un cáncer de linfocitos de células B y es un subtipo raro del linfoma de Hodgkin (NHL), que representa cerca de un 6% de todos los NHLs conocidos (ver D6).

D1, D2 y D4 citados anteriormente revelan el uso de CCI-779 para el tratamiento de linfomas de células B o linfomas no de Hodgkin. Sin embargo, el uso de CCI-779 en el tratamiento específico de MLC no es ni mencionado ni sugerido. No puede encontrarse ningún incentivo en la técnica anterior conocida, que pudiera inducir a la persona versada a efectivamente usar CCI-779 para el tratamiento de este tipo específico de NHL.

V-3. APLICABILIDAD INDUSTRIAL (33(4) PCT)

Para la evaluación de estas reivindicaciones 1-6 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Item VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

Las reivindicaciones 8 y 9 se relacionan con la materia objeto idéntica. Para eliminar esta redundancia, se debe suprimir la reivindicación 8 o la reivindicación 9.

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional (claridad)

27

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/035900**

Estas reivindicaciones 1-12 se relacionan con un compuesto activo al que se hace referencia por medio de un término que no es generalmente aceptado en la técnica, contrario a los requerimientos de la Regla 10.1(e) PCT, es decir, la abreviatura CCI-779. Se requiere que el solicitante introduzca el nombre químico bien establecido, es decir, rapamicina (42-[3-hidroxi-2-hidrometil)-2-metilpropanoato], al menos en las reivindicaciones independientes.

28

PATENT COOPERATION TREATY

28

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/035900

International filing date (day/month/year)
28.10.2004

Priority date (day/month/year)
04.11.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31A353, A61P35/00

Applicant
MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH

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

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



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

Authorized Officer

Bazzanini, R
Telephone No. +31 70 340-2970



29

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/035900

29

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

30

30

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/035900

Box No. II Priority

1. ☐ The following document has not been furnished:

☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. ☒ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

31

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-6

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-6 with respect to Industrial application (Rule 67.1(iv) PCT) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

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

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

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

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☒ See separate sheet for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(I) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	10-12
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	10-12
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	7-12
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10).

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

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

Claims 1-6 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

- D1: HUANG S ET AL: "INHIBITORS OF MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN AS NOVEL ANTITUMOR AGENTS: FROM BENCH TO CLINIC" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 3, no. 2, 2002, pages 295-304, XP001094491 ISSN: 0967-8298
- D2: ELIT L: "CCI-779 WYETH" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMAPRESS, US, vol. 3, no. 8, August 2002 (2002-08), pages 1249-1253, XP008037562 ISSN: 1472-4472
- D3: ALEXANDRE J ET AL: "LA RAPAMYCINE ET LE CCI-779 RAPAMYCIN AND CCI-779" CANCER BULLETIN, MEDICAL ARTS PUB, HOUSTON, US, vol. 86, no. 10, October 1999 (1999-10), pages 808-811, XP001078856 ISSN: 0008-5448
- D4: HIDALGO M ET AL: "THE RAPAMYCIN-SENSITIVE SIGNAL TRANSDUCTION PATHWAY AS A TARGET FOR CANCER THERAPY" ONCOGENE, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 19, no. 56, December 2000 (2000-12), pages 6680-6686, XP009002368 ISSN: 0950-9232
- D5: WO 03/020266 A (WYETH) 13 March 2003 (2003-03-13)
- D6: FAYAD L E ET AL: "Mantle cell lymphoma: A review" HEMATOLOGIA - CITOCINAS, INMUNOTERAPIA Y TERAPIA CELULAR 2003 SPAIN, vol. 6, no. 2, 2003, pages 100-112, XP008043746 ISSN: 1138-6029

V-1. NOVELTY (Article 33(1) and 33(2) PCT)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the

subject-matter of claims 10-12 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

V-1.1. Present claim 10 relate to the medical use of a pharmaceutical composition comprising CCI-779. The attention of the Applicant is drawn to the fact that known substances or compositions may only be patented for use in medical treatment or for use as a medicament if the known substance or composition were not previously disclosed for use in therapy ("first medical use"). The same substances or compositions cannot subsequently be patented for any other use of that kind (see GL C-IV,4.2) and the indication of a further application cannot establish novelty. Therefore, any document describing the use in therapy of the claimed compounds will destroy the novelty of said claim 10. Said claim should be redrafted in the "second medical use" form.

V-1.2. A claim for a package or a kit consisting of or comprising a product together with instructions for its use in a medical treatment amounts to a claim for a first medical use. Such a claim is not novel if it is not the first time that the product has been used in a medical treatment. Therefore, the considerations of paragraph V-1.1. also apply to claims 11 and 12.

V-1.3. In D1 rapamycin is found to potently inhibit B-cell lymphoma. Its analogs CCI-779 and RAD-001 possess similar profiles to rapamycin. Intravenous infusion of CCI-779 is reported (clinical trials).

D2 is a review on CCI-779, reporting that a disease stabilisation has been observed in patients with non-Hodgkin's lymphoma after iv administration of CCI-779.

D3 teaches that CCI-779 is the first analogue of rapamycin which could be administered parenterally.

D4 discloses that tumour response has been found in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with CCI-779. This compound possesses more favourable pharmaceutical properties than rapamycin.

D5 relates to pharmaceutical preparations comprising CCI-779 alone or in combination with EKB-569.

Therefore, D1-D5 are prejudicial to the novelty of claims 10-12.

V-1.4. However, the subject-matter of claims 1-9 relates to a new medical use of CI-779, i.e. the treatment or the inhibition of mantle cell lymphoma in a mammal.

Therefore, said claims 1-9 are novel.

V-2. INVENTIVE STEP (Article 33(1) and 33(3) PCT)

V-2.1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 10-12 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT, in view of the above cited D1-D5.

V-2.2. However, the subject-matter of claims 1-9 is considered to be inventive.

The problem to be solved by the present application is the provision of a new treatment of mantle cell lymphoma.

The proposed solution is the use of CCI-779.

Mantle cell lymphoma (MLC) is a cancer of the B-cell lymphocytes and is a unique and rare subtype of non-Hodgkin's lymphoma (NHL), accounting for about 6% of all known NHLs (see D6).

D1, D2 and D4 cited above disclose the use of CCI-779 for the treatment of B-cell lymphomas or non-Hodgkin's lymphomas. However, the use of CCI-779 in the specific treatment of MLC is not mentioned neither suggested. No incentive can be found in the known prior art, which could induce the skilled person to effectively use CCI-779 for the treatment of this very specific kind of NHL.

V-3. INDUSTRIAL APPLICATION (33(4) PCT)

For the assessment of the present claims 1-6 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VII

Certain defects in the international application

Present claims 8 and 9 relate to the identical subject-matter. In order to remove this redundancy, either claim 8 or claim 9 should be excised.

Re Item VIII

Certain Observation on the international application (clarity)

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/035900

Present claims 1-12 relate to an active compound referred to by means of a term which is not generally accepted in the art, contrary to the requirements of Rule 10.1(e) PCT, i.e. the abbreviation CCI-779. The Applicant is required to introduce the well established chemical name, i.e. rapamycin (42-[3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate], at least in the independent claims.

CCI-779 PARA TRATAR LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Esta invención proporciona el uso de éster de rapamicina 42 con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) en el tratamiento o inhibición del linfoma de células del manto.

CCI-779 PARA TRATAR LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con el uso del éster de
5 rapamicina 42 con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-
metilpropiónico (CCI-779) en el tratamiento o inhibición del
linfoma de células del manto.

El éster de rapamicina 42 con ácido 3-hidroxi-2-
(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) es un éster de
10 rapamicina. La rapamicina, también es conocida como
sirolimus, es un antibiótico trieno macrocíclico producido
por *Streptomyces hygroscopicus*. La preparación y uso de
hidroxiésteres de rapamicina, incluyendo CCI-779, son
descritos en las Patentes Estadounidenses 5,362,718 y
15 6,277,983.

El CCI-779 ha sido descrito como poseedor de
actividad *in vitro* e *in vivo* contra un número de tipos de
células tumorales. Se tiene la hipótesis de que el CCI-779
retrasa el tiempo hasta el progreso de tumores o el tiempo
20 hasta la recurrencia de tumor. Este mecanismo de acción es
más típico de agentes citostáticos más que citotóxicos y
similar al sirolimus.

El CCI-779 se une a y forma un complejo con la
proteína citoplásmica FKBP, la cual inhibe una enzima, mTOR
25 (objetivo mamífero de rapamicina, también conocida como

proteína asociada con FKBP12-rapamicina [FRAP]). La inhibición de la actividad de cinasa de TOR inhibe una variedad de vías de transducción de señales, incluyendo la proliferación celular estimulada por citocina, traducción de
5 ARNm para varias proteínas clave que regulan la fase G1 del ciclo celular, y transcripción inducida por IL-2, conduciendo a la inhibición del progreso del ciclo celular de G1 a S.

El linfoma celular del manto, cáncer de los linfocitos B alojados en regiones del manto de los nodos
10 linfáticos, es un subtipo único de linfoma no Hodgkin (NHL) que se caracteriza por una translocalización cromosomal específica del gen bc-1 (t(11;14)(q13;q32)) y la sobreproducción posterior del producto del gen en la ciclina D1. El protooncogen bcl-1 (el cual significa linfoma/leucemia
15 de células B) es uno de cinco genes en la sección del cromosoma 11 que se transloca en MCL, pero es el único expresado en MCL. La naturaleza única de los linfocitos y, en particular, el sitio bcl-1 que ocupa sobre el cromosoma 14 contribuye a al menos algo del comportamiento bizarro de las
20 células MCL.

Las MCL representan aproximadamente el 10% de todo el NHL. La edad media de aparición es de aproximadamente 60 años y existe una mayor incidencia en hombres [Decaudin, D., et al., Leuk Lymphoma 37:181-4 (2000)]. Los pacientes
25 típicamente se presentan en etapa avanzada y con frecuencia

están indicados sitios extranodales. Por ejemplo, algunos pacientes se presentan con linfocitosis prominentes y puede ser confundida con leucemia linfocítica crónica [Wong, K.F. et al., Cancer 86:850-7 (1999)]. Otros se presentan con
5 pólipos múltiples en el colon que pueden producir hemorragia gastrointestinal [Hashimoto, Y., et al., Hum Pathol, 30:581-7 (1999)]. Otra presentación inusual es la de esplenomegalia masiva y linfadenopatía mínima [Molina, T.J., et al., Virchows Arch 437:591-8 (2000)]. Los pacientes con MCL han
10 demostrado que tienen un pronóstico significativamente peor al de aquellos con otras histologías con una sobrevivencia media de 3-4 años [Weisenburger, D.D. et al., Am J Hematol 64:190-6 (2000); Hiddemann, W., et al., Journal of Clinical Oncology 16:1922-30 (1998); Samaha, H., et al., Leucemia
15 12:1281-7, (1998); Callea, V., et al., Haematologica 83:993-7 (1998)].

El tratamiento del MCL ha seguido siendo problemático a pesar de la disponibilidad de análogos nucleosídicos de purina, trasplante de células no
20 diferenciadas, y terapia con anticuerpo monoclonal con rituximab. Cada una de esas modalidades puede producir respuestas tumorales en el MCL pero la enfermedad típicamente recurre y requiere terapia adicional. No existe un régimen de tratamiento que pueda ser considerado del tratamiento de
25 elección para pacientes con MCL no tratados nuevos. La

21

mayoría de los pacientes son tratados con combinaciones de rituximab y quimioterapia - usualmente R-CHOP o un análogo nucleosídico de purina y rituximab. Los pacientes que son elegibles con una terapia con alta dosis con apoyo de células no diferenciadas son usualmente trasplantados en la primera remisión.

Menos del 50% de los pacientes con MCL alcanzan una remisión completa (CR) con la terapia actual y unos cuantos pacientes alcanzan remisiones durables. El escenario típico es que el paciente responderá a la quimioterapia, pero las respuestas son usualmente parcial y el tiempo de progreso es corto [Oinonen, R., et al., European Journal of Cancer 34:329-36 (1998)].

El linfoma de la célula del manto sigue siendo una enfermedad difícil de tratar una vez que ha recaído y los pacientes son tratados típicamente con regímenes múltiples con un corto tiempo hasta el progreso entre tratamientos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención se proporciona para el uso de un CCI-779 en la preparación de un medicamento para tratar o inhibir el linfoma de células del manto en un sujeto.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar o inhibir el linfoma de células del manto, el cual comprende un CCI-779 en forma de

42

42

dosis unitaria en asociación con un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona un paquete farmacéutico que contiene un curso de tratamiento de
5 linfomas de células del manto para un mamífero individual, que comprende un recipiente que comprende un CCI-779 en forma de dosis unitaria.

Otros aspectos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de
10 la invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

De este modo, la invención proporciona un método y equipos útiles en el tratamiento o inhibición del linfoma de células del manto.

15 Como se usa de acuerdo con esta invención, el término "tratamiento" significa tratar un mamífero que tiene linfoma de células del manto proporcionando al mamífero una cantidad efectiva de un CCI-779 con el propósito de inhibir el crecimiento del linfoma en ese mamífero, erradicación del
20 linfoma, o paliación del linfoma.

Como se usa, de acuerdo con esta invención, el término "inhibición" significa inhibir la aparición o progreso del linfoma de células del manto en un mamífero que tiene o es susceptible a desarrollar esa enfermedad
25 proporcionando al mamífero una cantidad efectiva de CCI-779.

43

Como se usa de acuerdo con esta invención, el término "proporcionar", significa administrar directamente CCI-779 o administrar un profármaco, derivado, sal farmacéutica o análogo de CCI-779 que formará una cantidad efectiva de CCI-779 en el cuerpo. A través de esta especificación y las reivindicaciones, el término "un CCI-779" abarca al CCI-779, y los profármacos, derivados, sales farmacéuticas o análogos de los mismos, que proporciona una cantidad efectiva de CCI-779 al sujeto.

La preparación del CCI-779 es descrita en la Patente Estadounidense 5,362,718, la cual se incorpora por lo tanto aquí como referencia. Una síntesis regioespecífica de CCI-779 es descrita en la Patente Estadounidense 6,277,983, la cual se incorpora por lo tanto aquí como referencia. Otro método regioespecífico más para la síntesis de CCI-779 es descrito en la Solicitud de Patente Estadounidense No. 10/903,062, presentada en Julio 30, 2004, y su contraparte, la Solicitud de Patente Internacional PCT/US2004/22860, presentada en Julio 15, 2004.

Aunque la invención ilustra el uso de CCI-779, se anticipó que pueden ser utilizadas otras rapamicinas en la invención en lugar de CCI-779. El término "una rapamicina" define una clase de compuestos inmunosupresores los cuales contienen el núcleo básico de rapamicina. Las rapamicinas de esta invención incluyen compuestos los cuales pueden ser

modificados química o biológicamente como derivados del núcleo de rapamicina, aunque retienen aún sus propiedades inmunosupresoras. En consecuencia, el término "una rapamicina" incluye ésteres, éteres, oximas, hidrazonas e hidroxilaminas de rapamicina, así como rapamicinas en las cuales los grupos funcionales sobre el núcleo de rapamicina han sido modificados, por ejemplo a través de reducción u oxidación. El término "una rapamicina" también incluye sales farmacéuticamente aceptables de rapamicinas, las cuales son capaces de formar esas sales, ya sea en virtud de contener una porción ácida o básica.

Se prefiere que el compuesto de rapamicina sea seleccionado de entre rapamicina [Rapamune^{MR} marca de sirolimus, Wyeth, Madison, NJ], o 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina. Otras rapamicinas adecuadas incluyen, por ejemplo, Ap23573 [Ariad], FK-506, RAD001 (everolimus) y Tafa-93, un profármaco de rapamicina [Isotechnika Inc.].

La capacidad de un CCI-779 para tratar o inhibir el linfoma de células del manto fue evaluado en un ensayo clínico. De manera breve, fueron tratados 18 pacientes (edad promedio de 72 años, intervalo de 38-89 años) con una dosis intravenosa de 250 de CCI-779, los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 4 semanas, hasta un máximo de 12 ciclos. De esos pacientes 15 estuvieron en la etapa IV, 2 estuvieron en la etapa III y 1 estuvo en la etapa II. El

porcentaje de respuesta total fue de 44.4% (95% CI; 24%-68%) y de este modo satisfizo los criterios de evidencia inicial de eficacia en este grupo de pacientes. Un paciente tuvo una respuesta completa (CR), y 7 pacientes tuvieron una respuesta
5 parcial (PR). Unicamente 3 pacientes progresaron antes del final del ciclo. Sobre la base de los resultados obtenidos en este ensayo clínico, el CCI-779 es útil en el tratamiento o inhibición del linfoma de células del manto.

Cuando se usó un CCI-779 en el tratamiento o
10 inhibición del linfoma de célula del manto, se proyectó que a un sujeto se le proporcionará una dosis semanal de 10 a 250 mg de CCI-779 por semana. El tratamiento típicamente consiste de un ciclo mensual compuesto de administraciones de dosis semanales, aunque pueden ser seleccionados ciclos semanales o
15 bisemanales. Un sujeto puede ser sometido de uno a doce ciclos mensuales continuos. De manera alternativa, el sujeto puede ser sometido a un ciclo, cesar el tratamiento, y entonces ser sometido a otro ciclo.

La infusión oral o intravenosa son las rutas de
20 administración preferidas, con la intravenosa siendo la más preferida. Las dosis intravenosas iniciales se proyectaron típicamente de modo que sean diez veces menores que las dosis orales. Por ejemplo, las dosis intravenosas pueden estar en el intervalo de 10 mg/semana a 175 mg/semana, o de 20
25 mg/semana a 150 mg/semana, o de manera más deseable, de 25

mg/semana a 75 mg/semana; mientras que, las dosis orales pueden estar en el intervalo de 100 mg/semana a 250 mg/semana, 125 mg/semana a 225 mg/semana, o 150 mg/semana a 200 mg/semana. Las dosis precisas para la administración oral, parenteral, nasal o intrabronquial fueron determinadas por el médico administrador sobre la base de la experiencia con el sujeto individual tratado.

El tratamiento generalmente iniciará con dosis pequeñas menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente se incrementa la dosis hasta que se alcanza un efecto óptimo bajo las circunstancias. Opcionalmente, la dosis se hace disminuir entonces durante una semana, dos semanas o ciclo, según se desee o sea necesario.

Preferiblemente, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria, por ejemplo, como tabletas, cápsulas, o frascos o jeringas prellenadas. En esa forma, la composición es subdividida en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del ingrediente activo, las formas de dosis unitaria pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, frascos, ampolletas, jeringas prellenadas o saquitos que contengan líquidos. La forma de dosis unitaria puede, por ejemplo, una cápsula o tableta en sí, puede ser el número apropiado de cualquiera de esas composiciones en forma de un paquete.

Las formulaciones orales que contienen los compuestos activos de esta invención pueden comprender cualesquier formas orales usadas convencionales, incluyendo tabletas, cápsulas, formas bucales, trociscos, pastillas y líquidos, suspensiones o soluciones orales. Las cápsulas pueden contener mezclas de compuestos activos con cargas y/o diluentes inertes como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo almidón de maíz, papa o tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas artificiales, celulosas pulverizadas, como la celulosa cristalina y celulosas microcristalinas, harinas, gelatinas, gomas, etc. Las formulaciones de tabletas útiles pueden ser producidas por los métodos de compresión, granulación en húmedo o granulación en seco convencionales y utilizan diluentes, agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes modificadores de superficie (incluyendo tensoactivos), agentes suspensores o estabilizantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero sin limitarse a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa cálcica, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma de acacia, goma de xantana, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sucrosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones

secos y azúcar pulverizado. Los agentes modificadores de superficie preferidos incluyen agentes modificadores de superficie no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de agentes modificadores de superficie incluyen, pero no se limitan a, poloxamer 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetosteárfico, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de magnesio y aluminio, y trietanolamina. Las formulaciones orales aquí pueden utilizar formulaciones de liberación retardada o con el tiempo estándar para alterar la absorción de los compuestos activos. La formulación oral también puede consistir en administrar el ingrediente activo en agua o un jugo de frutas, que contenga los solubilizantes o emulsificantes apropiados que sean necesarios. Las formulaciones orales preferidas para el éster de rapamicina 42 con ácido 3-hidroxí-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se describen en la Solicitud de Patente Estadounidense Publicada, US 2004-0077677 A1 (también USSN 10/663, 506), la cual se incorpora por lo tanto aquí como referencia.

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

Los compuestos también pueden ser administrados parenteral o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones de esos compuestos activos como base libre o sal

farmacológicamente aceptable pueden ser preparadas en agua mezclada adecuadamente con un tensoactivo como la hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden ser preparadas en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, esas preparaciones contienen un conservador para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado en que exista un flujo fácil en una jeringa. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe ser preservada contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El soporte o excipiente puede ser un solvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo agua, etanol, poliol (por ejemplo glicerol, propilen glicol y polietilen glicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. Las formulaciones inyectables preferidas para el éster de rapamicina 42 con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se describen en la US 2004-0167152 (también USSN 10/626,943), la cual se incorpora por lo tanto aquí como referencia.

En esta modalidad, la formulación inyectable útil en la invención proporciona un cosolvente de CCI-779 concentrado que contiene un solvente parenteralmente aceptable y un antioxidante como de describió anteriormente y una formulación parenteral que contiene una CCI_779, compuesto de un CCI-779, un cosolvente parenteralmente aceptable, un antioxidante, un solvente diluyente y un tensoactivo. Cualquier formulación dada útil en esta invención puede contener ingredientes múltiples de cada clase de componente. Por ejemplo, un solvente parenteralmente aceptable puede incluir un solvente no alcohólico, un solvente alcohólico o mezclas de los mismos. Los ejemplos de solventes no alcohólicos adecuados incluyen, por ejemplo, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo, o mezclas de los mismos. "Un solvente alcohólico", puede contener uno o más alcoholes como el componente del solvente alcohólico de la formulación. Los ejemplos de solventes útiles en las formulaciones de la invención incluyen, sin limitación, etanol, propilen glicol, polietilen glicol 300, polietilen glicol 400, polietilen glicol 600, polietilen glicol 1000, o mezclas de los mismos. Esos cosolventes son particularmente deseables debido a que la degradación vía oxidación y escisión de lactona ocurre en un menor grado por esos cosolventes. Además, el etanol y propilen glicol pueden ser combinados para producir un producto menos inflamable, pero

grandes cantidades de etanol en la mezcla generalmente dan como resultado una mejor estabilidad química. Se prefiere una concentración de 30 a 100% v/v de etanol en la mezcla.

En esta modalidad, la estabilidad de un CCI-779 en
5 cosolventes alcohólicos parenteralmente aceptables es mejorada por la adición de un antioxidante a la formulación. Los antioxidantes aceptables incluyen pero no se limitan a ácido cítrico, d,l, α -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico, galato de propilo y mezclas de los mismos.
10 De manera general, las formulaciones parenteralmente útiles en esta modalidad de la invención contendrán un componente antioxidante en una concentración que fluctúa de 0.01% a 1% p/v, ó 0.01% a 0.5% p/v, del cosolvente concentrado, aunque pueden ser deseables concentraciones más bajas o más altas.
15 De los antioxidantes, d,l, α -tocoferol es particularmente deseable y es usado a una concentración del 0.01 al 0.1% p/v con una concentración preferida de 0.075% p/v del cosolvente concentrado.

En ciertas modalidades, el componente antioxidante
20 de la formulación de la invención también exhibe actividad quelante. Los ejemplos de esos agentes quelantes incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido acético y ácido ascórbico (los cuales pueden funcionar como un antioxidante clásico y un agente quelante en las formulaciones de la presente).
25 Otros agentes quelantes incluyen a aquellos materiales que

son capaces de unir iones metálicos en solución, como el ácido etilen diamin tetra acético (EDTA), sus sales, o aminoácidos como la glicina son capaces de mejorar la estabilidad de un CCI_779. En algunas modalidades, los
5 componentes con actividad quelante son incluidos en las formulaciones de la invención, como el único "componente antioxidante". Típicamente, esos componentes de unión de metal, cuando actúan como agentes quelantes son usados en el extremo inferior del intervalo de concentraciones para el
10 componente antioxidante proporcionado aquí. En un ejemplo, el ácido cítrico mejora la estabilidad del CCI-779 cuando se usa a una concentración menor de 0.01% p/v. Las concentraciones más altas son soluciones menos estables y de este modo, menos deseables para productos a ser sometidos a almacenamiento a
15 largo plazo en forma líquida. Adicionalmente, esos agentes quelantes pueden ser usados en combinaciones con otros antioxidantes como parte del componente antioxidante de la invención. Por ejemplo, una formulación aceptable puede contener ácido cítrico, d,l, α -tocoferol. Las concentraciones
20 óptimas para el antioxidante seleccionado pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica sobre la base de la información proporcionada aquí.

De manera ventajosa, en ciertas modalidades de las formulaciones parenterales útiles en la invención, la
25 precipitación de un CCI-779 tras dilución con soluciones de

infusión acuosas o sangre es evitada a través del uso de un tensoactivo contenido en la solución diluyente. El componente más importante del diluyente es un tensoactivo parenteralmente aceptable. Un tensoactivo particularmente deseables es el polisorbato 20 o el polisorbato 80. Sin embargo, un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente otros tensoactivos adecuados de entre sales de ácidos biliares (taurocolato, glicocolato, colato, deoxicolato, etc.) los cuales son combinados opcionalmente con lecitina. De manera alternativa, pueden ser usados aceites vegetales etoxilados, como el aceite de ricino pegilado (por ejemplo, como el aceite de ricino PEG-35 el cual es vendido, por ejemplo, bajo el nombre de Cremophor EL, BASF], succinato de vitamina E tocoferol propilen glicol (Vitamina E TGPS), y copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno en diluyente como el tensoactivo, así como otros miembros de la familia del polisorbato, como el polisorbato 20 ó 60. Otros componentes de diluyente pueden incluir agua, etanol, polietilen glicol 300, polietileno 400, polietileno 600, polietileno 1000, o mezclas que contengan uno o más de esos polietilen glicoles, propilen glicol y otros cosolventes o agentes parenteralmente aceptables para ajustar la osmolaridad de la solución como el cloruro de sodio, lactosa, manitol u otros azúcares, polioles y electrolitos parenteralmente aceptables. Se espera que el tensoactivo comprenda 2 al 100% p/v de la solución diluyente,

del 5 al 80% p/v, del 10 al 75% p/v, del 15 al 60% p/v, y de manera preferible al menos 5% p/v, o al menos 10% p/v, de la solución diluyente.

Una formulación parenteral útil en la invención
5 puede ser preparada como una sola solución, o puede ser preparada, preferiblemente, como cosolvente concentrado que contenga un CCI-779, un solvente alcohólico, y un antioxidante, el cual es combinado posteriormente con un diluyente que contiene un solvente diluyente y tensoactivo
10 adecuado. Antes de su uso, el cosolvente concentrado es mezclado con un diluyente que comprende un solvente diluyente, y un tensoactivo. Cuando el CCI-779 es preparado como un cosolvente concentrado de acuerdo a esta invención, el concentrado puede contener concentraciones de un CCI-779 de
15 0.05 mg/mL, de 2.5 mg/mL, de 5 mg/mL, de 10 mg/mL o de 25 mg/mL hasta aproximadamente 50 mg/mL. El concentrado puede ser mezclado con el diluyente hasta aproximadamente 1 parte del concentrado a 1 parte del diluyente, para dar formulaciones parenterales que tienen concentraciones de un
20 CCI-779 de 1 mg/mL, de 5 mg/mL, de 10 mg/mL, de 20 mg/mL, hasta aproximadamente 25 mg/mL. Por ejemplo la concentración de CCI-779 en la formulación parenteral puede ser de aproximadamente 2.5 a 10 mg/mL. Esta invención también cubre el uso de formulaciones que tienen concentraciones más bajas
25 de un CCI-779 en el cosolvente concentrado y formulaciones

en las cuales una parte del concentrado es mezclado con más de una parte del diluyente, por ejemplo, concentrado: diluyente en una relación de aproximadamente 1: 1.5, 1:2, 1:3, 1:4 1:5, 6 1:9 v/v y así sucesivamente, hasta formulaciones parenterales de CCI-779 que tienen concentraciones inferiores a los niveles más bajos de detección.

Típicamente, un antioxidante puede comprender de aproximadamente 0.0005 a 0.5% p/v de la formulación. El tensoactivo puede por ejemplo comprender de aproximadamente 10 0.5% hasta aproximadamente 10% p/v de la formulación. El solvente alcohólico puede comprender, por ejemplo, de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 90% p/v de la formulación.

Las formulaciones parenterales útiles en esta invención pueden ser usadas para producir una forma de dosificación que sea adecuada para la administración por inyección directa o por adición a fluidos de infusión estériles para infusiones intravenosas.

Para los propósitos de esta descripción, debe comprenderse que las administraciones transdérmicas incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los revestimientos internos de los pasajes corporales, incluyendo los tejidos epiteliales y mucosos. Esas administraciones pueden ser llevadas a cabo usando los compuestos de la presente, o sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales).

La administración transdérmica puede ser efectuada a través del uso de un parche transdérmico que contenga el compuesto activo y un soporte que sea inerte al compuesto activo, que no sea tóxico a la piel, y que permita proporcionar el agente para la absorción sistémica hacia el flujo sanguíneo vía la piel. El soporte puede tomar cualquier número de formas como cremas y ungüentos, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones líquidas o semisólidas viscosas del tipo aceite en agua o agua en aceite. Las pastas comprendidas de polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrofílico que contiene un ingrediente activo también pueden ser adecuadas. Puede ser usada una variedad de dispositivos oclusivos para liberar el ingrediente activo al flujo sanguíneo como una membrana semipermeable que cubra un reservorio que contenga el ingrediente activo con o sin un soporte, o una matriz que contenga el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos son conocidos en la literatura.

Las formulaciones en supositorio pueden ser producidas a partir de los materiales tradicionales, incluyendo la manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio y glicerina.

También pueden ser usadas bases para supositorios solubles, como polietilen glicol de varios pesos moleculares.

Los componentes de la invención pueden estar en forma de un equipo de partes. La invención incluye por lo
5 tanto un producto que contiene un CCI-779 para usarse en el tratamiento o inhibición del linfoma de células del manto en un sujeto mamífero que necesite del mismo. La invención también incluye un paquete farmacéutico que contiene un curso del tratamiento del linfomas de células del manto para un
10 sujeto mamífero individual, donde el paquete contiene unidades de un CCI-779 ó 42-O (2-hidroxi) etil rapamicina en forma de dosis unitaria. En una modalidad, el producto contiene un CCI-779 en forma lista para la administración. De manera alternativa el producto puede contener un CCI-779 como
15 un concentrado que puede ser mezclado con un diluyente adecuado que sea proporcionado opcionalmente en el producto. En otra modalidad más, el producto contiene un CCI-779 en forma sólida y opcionalmente, un recipiente separado con un solvente o soporte adecuado para el CCI-779. Otros
20 componentes más en el equipo, por ejemplo, las instrucciones para la dilución, mezclado y/o administración del producto, otros contenidos, jeringas, agujas, etc., serán fácilmente evidentes a un experto en la técnica.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la
25 presente invención pero no son una limitación de la misma.

EJEMPLO 1- Actividad Antitumoral de un solo Agente de CCI-779 para Linfoma de Células del Manto Reincidente: un Ensayo Fase II en el Grupo de Tratamiento de Cáncer Central del Norte

5 Un linfoma de células del manto (MCL) se caracteriza por un t(11;14) que da como resultado la sobreexpresión de ciclina D1, un número de la vía de la fosfatidilinosital 3 cinasa (PI3K). Este estudio probó si el CCI-779, el cual inhibe la vía de la PI3K a nivel del
10 mamífero blanco de la rapamicina (mTOR) podría producir respuestas del tumor en pacientes con MCL.

A. Pacientes y Métodos

 Este estudio se condujo a través del grupo de cooperación del Grupo de Tratamiento de Cáncer Central del
15 Norte (NCCTG). Los pacientes fueron elegibles para este ensayo si habían recibido previamente terapia y habían recaído. No hubo un límite sobre el número de terapias anteriores. Todas las histologías fueron confirmadas como linfoma de células del manto por la revisión patológica
20 central. Se requirió que la positividad de la ciclina D1 por inmunohistoquímica t(11;14) detectado por FISH. Se requirió que los pacientes tuvieran enfermedad medible con una masa del nodo linfático o tumor ≥ 2 cm o linfocitosis maligna con un ALC $\geq 5,000$; una expectativa de vida de ≥ 3 meses, estado
25 de desempeño ECOG de 0, 1 ó 2; conteo absoluto de neutrófilos

(ANC) $\geq 1,000$; plaquetas $\geq 75,000$; hemoglobina ≥ 8 g/dL; creatinina en suero $\leq 2x$ el límite superior de lo normal (UNL); bilirrubina en suero ≤ 1.5 UNL, colesterol en suero ≤ 350 mg/dL; y triglicéridos ≤ 400 mg/dL. Los pacientes no
5 deberían tener implicación del sistema nervioso central o infección por VIH conocida.

Los pacientes fueron tratados con una dosis plana de 250 mg de CCI-779 diluido en 250 mL de solución salina normal y se proporcionó IV durante 30 minutos. Los pacientes
10 fueron pretratados con 25-50 mg de difenhidramina IV. El tratamiento fue semanalmente y se consideró un ciclo de 4 semanas. Se efectuó un conteo sanguíneo completo cada semana y se proporcionó una dosis completa si el conteo de plaquetas era de $\geq 50,000$ y el ANC ≥ 1000 y no hubo toxicidad no
15 hematológica grado 3 (usando la versión de Criterios de Toxicidad Común 2 del NCI). Los pacientes que no llenaron los criterios de retratamiento tuvieron que mantener la dosis hasta la recuperación y entonces la dosis se modificó a una dosis plana de 175, 125, 75 ó 50 mg. Los pacientes no
20 recibieron factores del crecimiento de células sanguíneas blancas profilácticos para mantener la dosis pero pudieron recibirlos al momento de la neutropenia a discreción del médico. Pudo ser usada eritropoyetina.

Los pacientes fueron reclasificados después de 1, 3
25 y 6 ciclos y la respuesta evaluada como por el criterio de

trabajo internacional. [B. D. Cheson, et al., "Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas", *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, Issue 4 (Abril), 1999: 1244]. Los pacientes que
5 progresaron en cualquier momento o aquellos pacientes con enfermedad estable después de 6 ciclos abandonaron el estudio. Los pacientes que tuvieron una remisión completa (PR) o remisión parcial a los seis meses recibieron dos ciclos después de la CR o un total de 12 meses si hubo PR y
10 entonces se observaron sin terapia adicional.

Se condujo un estudio en fase II de una sola etapa con un análisis interino para evaluar la proporción de pacientes con linfomas de células del manto tratados previamente que lograron una PR o mejor después del
15 tratamiento con CCI-779. Este ensayo fue diseñado para probar la hipótesis nula de que el porcentaje de respuesta verdadero fue a lo más de 0.05. El porcentaje de respuesta más pequeño que indicaría que este régimen fue de un estudio adicional en esta población de pacientes de 0.20. El diseño se generó
20 sobre la base de los parámetros y suposiciones de un diseño MinMax^{MR} de Simon de dos etapas, pero donde no se suspendió la acumulación del análisis interino. Este diseño de estudio requirió un máximo de 32 pacientes evaluables, donde el análisis interino se efectuó después de que se habían
25 acumulado 18 pacientes y siguió durante al menos 24 semanas.

Se acumularon 3 pacientes adicionales a este grupo (para un máximo de 35 pacientes en total) para considerar las posibilidades de ineligibilidad, el retiro del estudio antes de la administración del fármaco o violaciones mayores. Sin embargo, únicamente los primeros 32 pacientes evaluables fueron usados para evaluar criterios de decisión para este diseño. Al menos una respuesta en los primeros 18 pacientes evaluables necesito ser observada en el análisis interino para continuar la acumulación. Al momento del análisis final, se requirió un total de cuatro o más respuestas para indicar que este régimen garantiza la evaluación adicional en esta población de pacientes. Se calculó la proporción de respuesta, y se calculó el intervalo de confianza (CI) binomial exacto del 90% para el porcentaje de respuesta (con todos los pacientes elegibles acumulados) suponiendo que el número de respuestas se distribuyó binomialmente.

La duración de la respuesta fue definida con el tiempo desde la fecha de respuesta documentada a la fecha de progreso. Los pacientes que abandonaron el tratamiento debido a otras razones (por ejemplo, reacciones adversas, rechazo del tratamiento adicional) fueron censados en ese momento. El tiempo de progreso fue definido como el tiempo a partir del registro a la fecha de progreso. Los pacientes que murieron sin progreso de la enfermedad fueron censados a la fecha de su última evaluación. Si un paciente murió sin documentación

del progreso de la enfermedad, se consideró que el paciente tenía un progreso de la enfermedad al momento de la muerte a menos que hubiera suficiente evidencia documentada para concluir que no ocurrió el progreso antes de la muerte. El tiempo hasta la discontinuación del tratamiento activo fue definido con el tiempo a partir del registro hasta la fecha en que se tomó la decisión de retirar al paciente del tratamiento activo. Los pacientes que estaban recibiendo un tratamiento al momento de sus análisis fueron censados hasta la fecha de su última evaluación. La sobrevivencia final fue definida con el tiempo a partir del registro hasta la muerte resultante por cualquier causa. La distribuciones de esos puntos finales al momento del evento fueron estimadas usando el método de Kaplan-Meier [JM Bland and DG Altman, "Survival probabilities (the Kaplan-Meier method)", *BMJ*, 317 (7172) : 1572 (Dec 5 1998)].

B. Características del Paciente

Se enroló un total de 35 pacientes en este ensayo. Un paciente fue declarado inelegible después de que una revisión patológica indicó aunque la histología fue consistente con MCL y la tinción de ciclina D1 fue negativa. Los pacientes tendieron a ser adultos más viejos con una edad promedio de 70 años (intervalo: 38-89). La mayoría de los

pacientes (91%) tenía enfermedad en etapa IV y fueron fuertemente pretratados con un número medio de 3 terapias anteriores (media, 4; intervalo, 1-11). En la mayoría de los pacientes había fallado el rituximab, un agente alquilante como la ciclofosfamida, y una antraciclina como la doxorubicina. Toda la mitad de pacientes había recibido un análogo nucleósido de purina.

C. Resultados Clínicos

El porcentaje de respuesta total (ORR) fue de 38% (13/34; 90% CI: 24%-54%) con 1 CR y 12 PRs. Las respuestas tumorales ocurrieron rápidamente, donde el tiempo medio para la respuesta fue de 1 mes (intervalo, 1-8). Ocurrieron ocho respuestas después del primer ciclo de evaluación, tres fueron documentadas después de 3 ciclos y una después de evaluaciones de 4 y 8 meses cada una. La duración media de la respuesta para los 13 que respondieron fue de 5.7 meses (95% CI: 4- 13.2 meses). Al momento de esos análisis, 3 pacientes seguían en tratamiento.

El seguimiento medio sobre los pacientes sobrevivientes fue de 11 meses (intervalo: 6.7- 24.6 meses). En total 29 pacientes tuvieron progreso de la enfermedad y 22 pacientes murieron. No se ha documentado la muerte de pacientes sin progreso de la

enfermedad. El tiempo medio para el progreso fue de 6.2 meses (95% CI: 3.8 - 9.4 meses). La sobrevivencia total media fue de 12 meses (95% CI: no se han alcanzado aún 6.7).

D. Seguridad y Tolerancia

5 Fueron incluidos los 35 pacientes en el análisis de
seguridad y tolerancia. Durante la infusión de 30 minutos, el
CCI-779 fue bien tolerado y no notó que ocurrieran
toxicidades significativas. La trombocitopenia fue la causa
de la mayoría de las reducciones de dosis y fue rápidamente
10 reversible con retrasos del fármaco que típicamente son una
semana. Unicamente tres pacientes requirieron transfusiones
de plaquetas, y cuatro pacientes requirieron transfusiones de
células sanguíneas rojas. Trece pacientes experimentaron
infecciones de grado 3 sin neutropenia concomitante; dos
15 pacientes tuvieron neutropenia febril y tres tuvieron
infección (grado 3) con neutropenia. Un paciente desarrolló
parálisis facial de las neuronas motoras inferiores derechas
y (parálisis de Bell) y cambios en el estado mental y fueron
sometidos a una exploración MRI y análisis de fluido cerebro
20 espinal que no rebelaron evidencia de implicación con el MCL.
La conclusión que esta fue una parálisis de Bell idiopática y
en realidad se resolvió eventualmente. No pudo ser
establecida ni eliminada una posible relación con las CCI-
779. El paciente que experimentó visión borrosa fue
25 diagnosticado con retinitis debido a la reactivación de

65

infección por citomegalovirus (CMV). El paciente tenía una historia de retinitis CMV antes de enrolarse en este estudio pero la infección no fue evidente al momento de su entrada en el estudio.

5 Los eventos adversos más comunes de todos los grados fueron la de trombocitopenia (100%), hiperglicemia (91%), anemia (66%), neutropenia (77%), triglicéridos incrementados (77%), mucositis (71%), fatiga (66%), infección sin neutropenia concomitante (63%), salpullido (51%), náuseas
10 (49%), pérdida de peso (46%), elevaciones de AST (43%), sabor anormal (43%), pérdida de apetito (40%), hipercolesterolemia (40%), y neuropatía sensorial (37%). No se reportaron eventos de grado 5 (muertes durante el tratamiento).

 En términos de la tolerancia del régimen de
15 tratamiento, únicamente 4 pacientes completaron el estudio como se diseñó (1 CR, 2 PR, y un paciente con enfermedad estable que completó los 12 ciclos). De los 28 pacientes restantes que descontinuaron el tratamiento, un paciente fue tratado con terapia alternativa sin progreso, 7 fueron
20 retirados del tratamiento debido a reacciones adversas, 4 rechazaron tratamiento adicional, un paciente fue removido debido a otros problemas médicos, y 15 progresaron durante la terapia. Debe notarse que aquellos pacientes que rechazaron tratamiento adicional o que se retiraron por otros problemas
25 médicos descontinuaron este régimen de tratamiento a gran

66

medida debido a eventos adversos de bajo grado y una declinación percibida en la calidad de vida. El tiempo medio hasta discontinuación del tratamiento fue de 3.7 meses (95% CI:3 - 6.2 meses).

5 Las reducciones de dosis fueron necesarias en todos excepto 4 pacientes. 9 pacientes pudieron recibir 250 mg semanalmente durante una media de 2.5 ciclos (intervalo, 1-8); los otros requirieron reducciones de dosis en el primer ciclo. De los 6 pacientes que recibieron más de un ciclo, 2
10 requirieron eventualmente una reducción de dosis. La dosis media recibida por mes de estudio fue de 175 mg en todos los pacientes; 125 mg en los pacientes que responden; y 175 mg en los que no respondieron.

Los pacientes que respondieron y permanecieron con
15 CCI-779 durante periodos prolongados experimentaron un sabor anormal, el cual dio como resultado una disminución de apetito y pérdida de peso. Un paciente con una respuesta parcial tuvo una pérdida de peso grado 3 debido a la disgresia y no pudo reiniciar el CCI-779. Aunque la mucositis
20 fue común, todos excepto dos casos fueron grado 1 ó 2.

Se sabe que el CCI-779 puede producir trombocitopenia y en realidad en este estudio este fue el efecto lateral más común. Hubo varias razones por lo que la trombocitopenia fue muy comúnmente encontrada en este
25 estudio. En primer lugar, los pacientes pudieron entrar al

protocolo con trombocitopenia grado 1 ($\geq 75,000$) y pudieron recibir 100% de la dosis de CCI-779 si el conteo de plaquetas era de $\geq 50,000$ (grado 2). En segundo lugar, los pacientes que se enrolaron en este estudio fueron previamente pretratados, y en tercer lugar la mayoría de los pacientes tuvieron infiltración de médula ósea con células MCL lo que dio resultado una pobre reserva de médula ósea.

Un solo agente, el CCI-779 tuvo actividad antitumoral sustancial en el MCL reincidente. Este estudio demostró que el CCI-779 produce beneficios terapéuticos.

Ejemplo 2- Actividad AntiTumoral de la Dosis Baja de un Solo Agente CCI-779 para el Linfoma de Células del Manto Reincidente

Se enrolaron 11 pacientes (4 refractarios, 7 reincidentes, fluctuando de 55 a 85 años de edad) con MCL en un estudio Fase II de CCI-779 y fueron tratados como se describió en el Ejemplo 1 anteriormente, con la excepción de que recibieron una dosis 10 veces menor que en el Ejemplo 1, es decir, 25 mg/semana. Ocho pacientes (73%) estaban en etapa 4, dos (18%) en etapa 3 y 4 (36%) tuvieron ≥ 2 sitios extranodales. Los pacientes recibieron una media de 3 terapias anteriores (intervalo, 1-7) y 3 fueron refractarios a su último tratamiento.

El porcentaje de respuesta total fue de 64% (7/11) con 7 PR (64%).

Ejemplo 3 - Una dosis de CCI-779 como se mencionó en el Ejemplo 1 o en el Ejemplo 2 se empacó en un recipiente para proporcionar un curso de tratamiento para un paciente.

Todos los documentos identificados aquí se
5 incorporan como referencia. Un experto en la técnica reconocerá que las modificaciones menores a las condiciones y técnicas descritas en las modalidades específicas descritas aquí pueden hacerse variar sin apartarse de la presente invención. Esas modificaciones y variaciones menores están
10 dentro del alcance de la invención de acuerdo a lo definido por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento o inhibición del linfoma de células del manto en un mamífero que necesita del mismo, caracterizado porque comprende proporcionar al mamífero una cantidad efectiva de un CCI-779.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el CCI-779 es administrado intravenosamente.

10 3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el CCI-779 es administrado semanalmente durante uno a doce meses.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el CCI-779 es administrado a una
15 dosis de 10 a 100 mg por semana.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el CCI-779 es administrado intravenosamente a una dosis de 25 mg por semana.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el CCI-779 es administrado oralmente
20 a una dosis de 100 mg a 250 mg por semana.

7. El uso de un CCI-779 en la preparación de un medicamento para tratar o inhibir el linfoma de las células del manto en un sujeto.

25 8. El uso de conformidad con la reivindicación 7,

donde el CCI-779 es formulado para administración oral.

9. El uso de conformidad con la reivindicación 7, donde el CCI-779 es formulado para administración intravenosa.

5 10. Una composición farmacéutica útil para tratar o inhibir el linfoma de las células del manto en un mamífero que necesita del mismo, caracterizada porque comprende un CCI-779 en una forma de dosis unitaria en asociación con un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 11. Un paquete farmacéutico, caracterizado porque contiene un curso de tratamiento del linfoma de células del manto para un mamífero individual, el paquete comprende un recipiente que tiene una unidad de CCI-779 en una forma de dosis unitaria.

15 12. El paquete farmacéutico de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el paquete contiene de una a cuatro unidades de CCI-779.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**PATENTE DE INVENCION ☒ [X]MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [X] 1
- ♦ Descripción de la invención ☒ [X] 38
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [X] 2

COMPLETA ☒ [X]INCOMPLETA ☐ []DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

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

COMPLETA ☐ []INCOMPLETA ☐ []ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

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

COMPLETA ☐ []INCOMPLETA ☐ []

Firma Responsable

Fecha

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