



Indización

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

P.C.T.
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-129577

54. TÍTULO

Tratamiento con oxaliplatino y on inhibidor
del Egr

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 33/24; 31/47; A61P

71. SOLICITANTE

Hoffmann - la Roche AG

DOMICILIO

Basilea; Suiza

74. APODERADO

Alicia Irujo Ricarte T.p. 53-215

22. BOGOTÁ, D. C.,

27-DIC-2006

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-129577- -00000-0000
 Feo: 2006-12-27 16:54:06 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTE IVII
 Eve: 379 FASE NACIONAL II
 Act 411 PRESENTACION Folios: 127.

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070
 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

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: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **CHEN, Jianping; HIGGINS, Brian y KOLINSKY, Kenneth.**

Dirección: 10 Kerri Lane, Lincoln Park, New Jersey 07035; 69-14 Utopia
 Parkway, Fresh Meadows, New York 11365 y 22 Vreeland Avenue,
 Bloomingdale, New Jersey 07403.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005638

Fecha: 25/05/05

Publicación Internacional No. WO 2005/117915 A1

Fecha: 15/12/05

⑥

Título (54)

"TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO Y UN INHIBIDOR DEL EGFR"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 33/24, 31/47; A61P 35/04.

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

03/06/04

60/576,435

⑨

Comprobante de Pago No. 06-89,475

Fecha: 21 de Noviembre de 2006

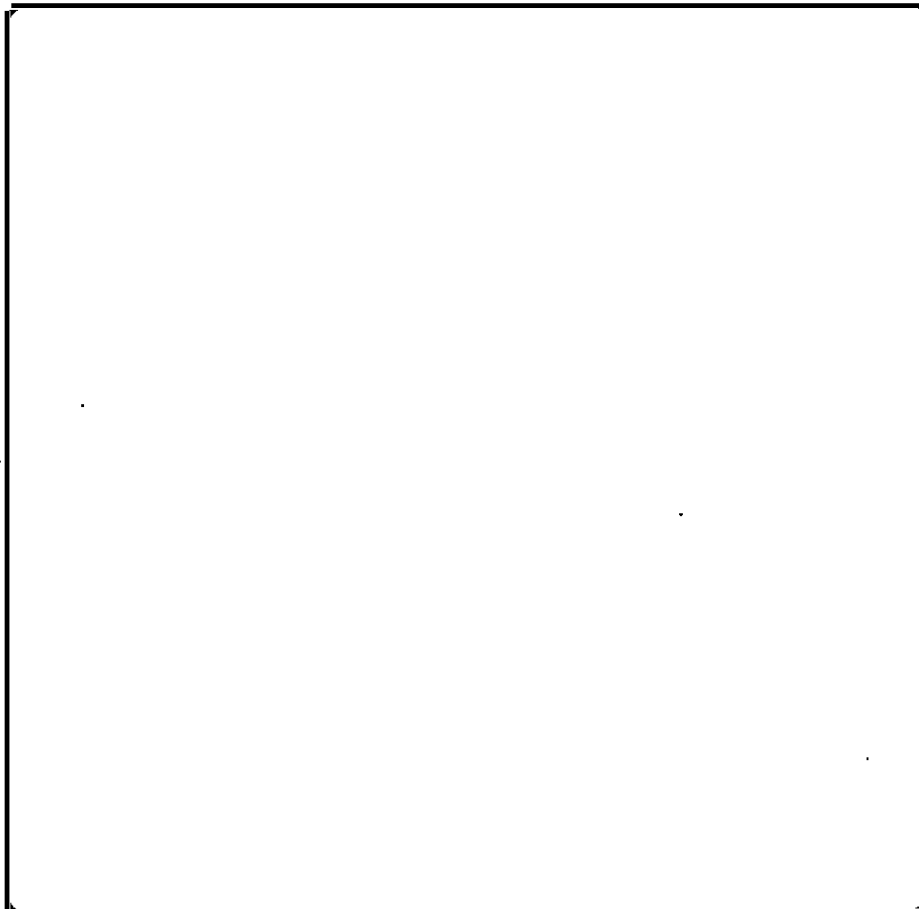
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89,475
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-129577- -00000-0000

Fec: 2006-12-27 15:54:05 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 379 FASENACIONALII

Act 411 PRESENTACION Folios: 127

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55643019	21/11/2006	6,793,200.00

***** C O N C E P T O *****

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

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3-

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

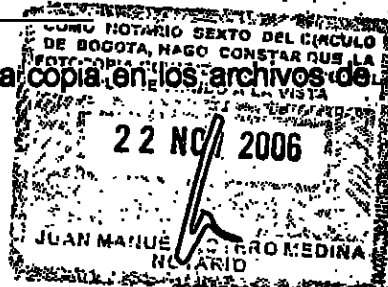
10. Firma

-Fdo.: firma ilegible

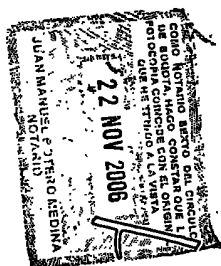
Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
Ramón Uribe
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 SET-3 P 12:12

UCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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

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

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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

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

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 11th day of August 2006.
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Ströbel
Mandatory

ARTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Sulza
Basilea

(ss)

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel, ambos ciudadanos y residentes suizos, de quienes me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Sulza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Sulza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Sulza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y verifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada, es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

(ss)

On this 17th day of August 2004 personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procurator/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired; - which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

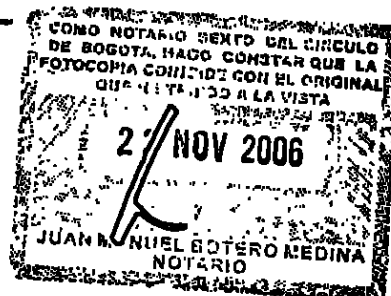
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



Allg. Prot. No. 20



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by P. Kuch

3. in his/her function as all. Moller

4. and certified by the seal of the Gander

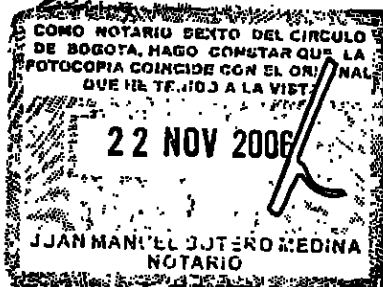
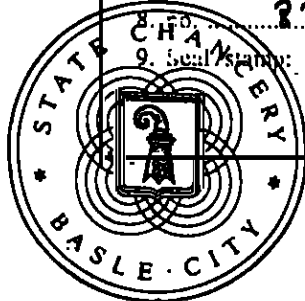
Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. 3335 / 13 336

9. Seal/Stamp: 10. Signature: P



2

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 33/24	
(22) Fecha de solicitud: 27-12-06		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/576,435	(32) Fecha 03-06-04	(33) País US
		(72) Inventor(es): CHEN, Jianping; HIGGINS, Brian y KOLINSKY, Kenneth.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-01-07		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15-12-05	
Fecha de presentación de la solicitud: 25-05-05		N° publicación: WO 2005/117915 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2005/005638			
(54) Título: TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO Y UN INHIBIDOR DEL EGFR			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1

Una composición farmacéutica, en particular para el uso en el cáncer, comprendiendo un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES	
		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 27-12-06	
(51) Clasificación Internacional: A61K 33/24			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): CHEN, Jianping; HIGGINS, Brian y KOLINSKY, Kenneth.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/576,435	03-06-04	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-01-07		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15-12-05	
Fecha de presentación de la solicitud: 25-05-05		N° publicación: WO 2005/117915 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2005/005638			
(54) Título: TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO Y UN INHIBIDOR DEL EGFR			

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO			
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION _____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____	
(21) N° de solicitud: _____		(22) Fecha de solicitud: 27-12-06	
(51) Clasificación Internacional: A61K 33/24			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): CHEN, Jianping; HIGGINS, Brian y KOLINSKY, Kenneth.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/576,435	03-06-04	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-01-07		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 15-12-05	
Fecha de presentación de la solicitud: 25-05-05		No. Publicación : WO 2005/117915 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2005/005638			
(54) Título:			
TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO Y UN INHIBIDOR DEL EGFR			
(57) Resumen:			
Reivindicación número 1			
Una composición farmacéutica, en particular para el uso en el cáncer, comprendiendo un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.			
CONTINUA AL RESPALDO ...			

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005638

Casilla No. II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 25-28 y 36 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados de 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 Nos.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. 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 BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005638

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 A61K33/24 A61K31/517 A61K31/5377 A61K31/519 A61K31/4706
A61P35/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

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-Internacional, WPI Dato, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Dato, SCISEARCH

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	VAN CUTSEM E Y COL.: "Tarceva (erlotinib) en combinación con xeloda y oxaliplatino en pacientes con cáncer colorectal (CRC) metastático – Un ensayo fase I de escalación de dosis" CLIN. CANCER RES., vol. 9:6095s, Suppl. Abstr., no. 109, 2003, XP001207073 el documento completo	1-36
X	JONES R. J. Y COL.: "Evaluación final de Tarceva (erlotinib) en combinación con FOLFOX4 en pacientes con tumores sólidos" CLIN. CANCER RES., vol. 9:6095s, Suppl., Abstr, no. 108, 2003, XP002341648 el documento completo	1-36

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.
° Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 23 de Agosto de 2005	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 12/09/2005
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Hornich, E

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005638

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	CASSIDY J Y COL: "Nuevas combinaciones basadas en oxaliplatino para el tratamiento de cáncer colorectal" COLORECTAL DISEASE 2003 REINO UNIDO, vol. 5, no. SUPPL. 3, 2003, páginas 1-9, XP009052592 ISSN: 1462-8910 resumen página 5 - página 6	5-10, 13-15, 19, 20, 25, 26, 28, 32, 34, 36
X	XU JIAN-MING Y COL: "El efecto de gefitinib (Iressa, ZD1839) en combinación con oxaliplatino es dependiente del horario en líneas celulares de cáncer de colon" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY. DEC 2003, vol. 52, no. 6, Diciembre de 2003 (2003-12), páginas 442-448, XP009052616 ISSN: 0344-5704 el documento completo	1, 5-10, 13, 16, 19, 20, 25, 26, 28-30, 32, 34, 36
X	CIARDIELLO F Y COL: "EFECTO ANTITUMORAL Y POTENCIACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE DROGAS CITOTÓXICAS EN CÉLULAS DE CÁNCER HUMANAS POR ZD-1839 (IRESSA), UN INHIBIDOR DE LA TIROSINA QUINASA SELECTIVO AL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 6, no. 5, Mayo de 2000 (2000-05), páginas 2053-2063, XP001009786 ISSN: 1078-0432 el documento completo	1, 5-10, 13, 16, 19, 20, 25, 26, 28-30, 32, 34, 36
P, X	WO 2005/018677 A (WYETH HOLDINGS CORPORATION; GREENBERGER, LEE, MARTIN; DISCAFANI-MARRO), 3 de Marzo de 2005 (2005-03-03) el documento completo	1, 5-10, 13-16, 19, 20, 23-26, 28-30, 32, 34, 36
P, X	LAKHAI W S Y COL.: "Ensayo fase I para determinar la seguridad y tolerabilidad de GW572016 en combinación con oxaliplatino (OX) / 5-fluorouracilo (5-FU) / leucovorina (LV) 'FOLFOX4' en pacientes con tumores sólidos" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 22, no. 14, Supp., 15 de Julio de 2004 (2004-07-15), página 138S, XP009052668 el documento completo	1, 5-10, 13-16, 19, 20, 23-26, 28-30, 32, 34, 36

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2005/005638

13

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	BALIN D Y COL: "Actividad antitumoral mejorada in vivo e in vitro de oxaliplatino 378 en combinación cetuximab (C225), un anticuerpo quimérico monoclonal anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico en un panel de xenoinjertos de tumor colorectal humano" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER. SUPPLEMENT, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 2, no. 8, Septiembre de 2004 (2004-09) páginas 113-114, XP004639821 ISSN: 1359-6349 el documento completo -----	1, 5-10, 13-16, 19, 20, 23-26, 28-30, 32, 34, 36

AB

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2005/005638

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO 2005018677 A	03-03-2005	US	2005026933 A1		03-02-2005
		WO	2005018677 A2		03-03-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/005638

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 25-28 and 36 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 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.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K33/24 A61K31/517 A61K31/5377 A61K31/519 A61K31/4706
 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K 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, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VAN CUTSEM E ETAL.: "Tarceva (erlotinib) in combination with xeloda and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) - A phase I dose escalation trial" CLIN. CANCER RES., vol. 9:6095s, Suppl. Abstr., no. 109, 2003, XP001207073 the whole document	1-36
X	JONES R. J. ET AL.: "Final evaluation of Tarceva (erlotinib) in combination with FOLFOX4 in patients with solid tumors" CLIN. CANCER RES., vol. 9:6095s, Suppl., Abstr, no. 108, 2003, XP002341648 the whole document	1-36
	-/-	

☒ 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.

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 August 2005

Date of mailing of the international search report

12/09/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Hornich, E

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CASSIDY J ET AL: "New oxaliplatin-based combinations in the treatment of colorectal cancer" COLORECTAL DISEASE 2003 UNITED KINGDOM, vol. 5, no. SUPPL. 3, 2003, pages 1-9, XP009052592 ISSN: 1462-8910 abstract page 5 - page 6	5-10, 13-15, 19,20, 25,26, 28,32, 34,36
X	XU JIAN-MING ET AL: "The effect of gefitinib (Iressa, ZD1839) in combination with oxaliplatin is schedule-dependent in colon cancer cell lines." CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY. DEC 2003, vol. 52, no. 6, December 2003 (2003-12), pages 442-448, XP009052616 ISSN: 0344-5704 the whole document	1,5-10, 13,16, 19,20, 25,26, 28-30, 32,34,36.
X	CIARDIELLO F ET AL: "ANTITUMOR EFFECT AND POTENTIATION OF CYTOTOXIC DRUGS ACTIVITY IN HUMAN CANCER CELLS BY ZD-1839 (IRESSA), AN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR-SELECTIVE TYROSINE KINASE INHIBITOR" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 6, no. 5, May 2000 (2000-05), pages 2053-2063, XP001009786 ISSN: 1078-0432 the whole document	1,5-10, 13,16, 19,20, 25,26, 28-30, 32,34,36
P,X	WO 2005/018677 A (WYETH HOLDINGS CORPORATION; GREENBERGER, LEE, MARTIN; DISCAFANI-MARRO,) 3 March 2005 (2005-03-03) the whole document	1,5-10, 13-16, 19,20, 23-26, 28-30, 32,34,36
P,X	LAKHAI W S ET AL.: "Phase I trial to determine the safety and tolerability of GW572016 in combination with oxaliplatin (OX) / 5-fluorouracil (5-FU) / leucovorin (LV) 'FOLFOX4' in patients with solid tumors" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 22, no. 14, Supp., 15 July 2004 (2004-07-15), page 138S, XP009052668 the whole document	1,5-10, 13-16, 19,20, 23-26, 28-30, 32,34,36
	-/-	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	BALIN D ET AL: "378 In vivo and in vitro enhanced antitumor activity of Oxaliplatin in combination with cetuximab (C225), a chimeric monoclonal antibody anti-epidermal growth factor receptor on a panel of human colorectal tumor xenografts" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER. SUPPLEMENT, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 2, no. 8, September 2004 (2004-09), pages 113-114, XP004639821 ISSN: 1359-6349 the whole document	1,5-10, 13-16, 19,20, 23-26, 28-30, 32,34,36

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005018677 A	03-03-2005	US 2005026933 A1	03-02-2005
		WO 2005018677 A2	03-03-2005

194

AA

(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
15 de Diciembre de 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/117915 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: A61K 33/24,
31/517, 31/5377, 31/519, 31/4706, A61P 35/00

(74) Agente: KLEIN, Thomas; Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/005638

(22) Fecha de Registro Internacional:
25 de Mayo de 2005 (25.05.2005)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/576,435 3 de Junio de 2004 (03.06.2004) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): F. HOFFMANN-LA ROCHE
AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para
cada tipo de 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, KM, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para
cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasíatica (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, IS, IT, LT, 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).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): CHEN, Jianping [US/US]; 10 Kerri Lane,
Lincoln Park, NJ 07035 (US). HIGGINS, Brian
[US/US]; 69-14 Utopia Parkway, Fresh Meadows, NY
11365 (US). KOLINSKY, Kenneth [US/US]; 22
Vreeland Avenue, Bloomingdale, NJ 07403 (US).

Publicada:

— 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: TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO Y UN INHIBIDOR DEL EGFR

(57) Resumen: La presente invención proporciona un método para la elaboración de un medicamento propuesto para tratar tumores o metástasis tumorales, caracterizado en que una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor quinasa EGFR y oxaliplatino es utilizada, con o sin agentes o tratamientos adicionales, tales como otros fármacos anticancerosos o radioterapia. La invención también abarca una composición farmacéutica que está compuesta por una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo preferido de un inhibidor de la quinasa del EGFR que puede ser utilizado en la práctica de esta invención es el compuesto erlotinib HCl (también conocido como Tarceva™).

20

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 December 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/117915 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 33/24,
31/517, 31/5377, 31/519, 31/4706, A61P 35/00

(74) Agent: KLEIN, Thomas; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/005638

(22) International Filing Date: 25 May 2005 (25.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/576,435 3 June 2004 (03.06.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Jianping
[US/US]; 10 Kerri Lane, Lincoln Park, NJ 07035 (US).
HIGGINS, Brian [US/US]; 69-14 Utopia Parkway,
Fresh Meadows, NY 11365 (US). KOLINSKY, Kenneth
[US/US]; 22 Vreeland Avenue, Bloomingdale, NJ 07403
(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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, 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, IS, IT, LT, 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).

Published:
— with international search report

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

(54) Title: TREATMENT WITH OXALIPLATIN AND AN EGFR-INHIBITOR

(57) Abstract: The present invention provides a method for manufacturing a medicament intended for treating tumors or tumor metastases, characterized in that a therapeutically effective amount of an EGFR kinase inhibitor and oxaliplatin is used, with or without additional agents or treatments, such as other anti-cancer drugs or radiation therapy. The invention also encompasses a pharmaceutical composition that is comprised of an EGFR kinase inhibitor and oxaliplatin combination in combination with a pharmaceutically acceptable carrier. A preferred example of an EGFR kinase inhibitor that can be used in practicing this invention is the compound erlotinib HCl (also known as TarcevaTM).

WO 2005/117915 A1

21

2A

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCIÓN**

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Una composición farmacéutica, en particular para el uso en el cáncer, comprendiendo un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino, en un vehículo farmacéuticamente
5 aceptable.

2. Una composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR es erlotinib.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2,
10 en donde el erlotinib en la composición está presente como una sal de clorhidrato.

4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, adicionalmente conteniendo otro u
otros agentes anticancerosos.

5. Un método para la elaboración de un medicamento
15 propuesto para el tratamiento de tumores o metástasis de tumor, caracterizado en que se utilizan un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino.

6. El método de la reivindicación 5, en donde el
20 medicamento es propuesto para el cáncer.

7. El método de la reivindicación 5 o 6, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino se encuentran en la misma formulación.

8. El método de la reivindicación 5 o 6, en donde el
25 inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino se encuentran en formulaciones diferentes.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR y

oxaliplatino son propuestos para ser administrados al paciente por la misma vía.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino son propuestos para ser administrados al paciente por diferente vía.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde se utiliza el inhibidor de la quinasa del EGFR erlotinib.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en donde erlotinib es propuesto para ser administrado al paciente por administración parenteral u oral.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en donde oxaliplatino es propuesto para ser administrado al paciente por administración parenteral.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, que contenga adicionalmente otro u otros agentes anticancerosos.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en donde los otros agentes anticancerosos son seleccionados a partir de un agente alquilante, ciclofosfamida, clorambucilo, cisplatino, busulfán, melfalán, carmustina, estreptozotocina, trietilenmelamina, mitomicina C, un anti-metabolito, metotrexato, etopósido, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracilo, capecitabina, dacarbazina, un antibiótico, actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, bleomicina, mitramicina, un alcaloide, vinblastina, paclitaxel, un

glucocorticoide, dexametasona, un corticosteroide, prednisona, inhibidores enzimáticos de nucleósidos, hidroxiaurea, una enzima de depleción de aminoácidos, asparaginasa, leucovorina, y derivados del ácido fólico.

5 16. Un método para la preparación de una composición farmacéutica útil para el tratamiento de tumores o metástasis tumoral en un paciente, implicando combinar oxaliplatino con un inhibidor de la quinasa del EGFR.

10 17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR es erlotinib.

18. El método de la reivindicación 17, que además comprende combinar un vehículo farmacéuticamente aceptable con el oxaliplatino y erlotinib.

15 19. Un kit que comprende un contenedor que contiene oxaliplatino y un inhibidor de la quinasa del EGFR.

20. El kit de la reivindicación 19, además comprendiendo un diluyente estéril.

21. El kit de la reivindicación 19, en donde el inhibidor quinasa EGFR es erlotinib.

20 22. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, que además comprende un inserto de paquete que contiene las instrucciones impresas que dirigen el uso de un tratamiento combinado de oxaliplatino y erlotonib para un paciente como método para tratar tumores, metástasis
25 tumorales u otros cánceres en un paciente.

23. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, adicionalmente comprende otro u otros agentes anticancerosos.

25

25

26

24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho otro agente anticanceroso es un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en fármacos alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de microtúbulos, 5 podofilotoxinas, antibióticos, nitrosoureas, terapias hormonales, inhibidores quinasa, activadores de la apoptosis de células tumorales, y agentes antiangiogénicos.

25. Un método para el tratamiento del cáncer, que comprende la administración a un sujeto con necesidad de 10 tal tratamiento (i) una primera cantidad efectiva de inhibidor de la quinasa del EGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; y (ii) una segunda cantidad efectiva de oxaliplatino.

26. Un método para el tratamiento del cáncer, que 15 comprende la administración a un sujeto con necesidad de tal tratamiento (i) una primera cantidad subterapéutica de un inhibidor de la quinasa del EGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; y (ii) una segunda cantidad subterapéutica de oxaliplatino.

20 27. Un método para el tratamiento del cáncer de acuerdo con las reivindicaciones 25 o 26, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR es erlotinib.

28. El método de la reivindicación 5, en donde los tumores o metástasis tumorales a ser tratadas son tumores 25 colorrectales o metástasis tumorales.

29. Una composición farmacéutica, en particular para uso en el cáncer, que comprende (i) una primera cantidad efectiva de inhibidor de la quinasa del EGFR, o una sal

26

farmacéuticamente aceptable de éste; y (ii) una segunda cantidad efectiva de oxaliplatino.

30. Una composición farmacéutica, en particular para uso en el cáncer, que comprende (i) una primera cantidad
5 subterapéutica de un inhibidor de la quinasa del EGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; y (ii) una segunda cantidad subterapéutica de oxaliplatino.

31. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29 o 30, en dónde el inhibidor de la quinasa
10 del EGFR es erlotinib.

32. Un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino para uso como medicamento, en particular para uso en cáncer.

33. Erlotinib y oxaliplatino para uso como
15 medicamento, en particular para uso en cáncer.

34. Uso de un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino para la elaboración de un medicamento para tratar tumores o metástasis tumorales.

35. Uso de acuerdo a la reivindicación 34, en dónde el
20 inhibidor quinasa EGFR es erlotinib.

36. Los nuevos compuestos, procesos, composiciones farmacéuticas, métodos y usos como se describen aquí.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical composition, in particular for use in cancer, comprising an EGFR kinase inhibitor and oxaliplatin, in a pharmaceutically acceptable carrier.
- 5 2. A pharmaceutical composition of claim 1, wherein the EGFR kinase inhibitor is erlotinib.
3. The pharmaceutical composition of claim 2, wherein the erlotinib in the composition is present as a hydrochloride salt.
4. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 3, additionally comprising
10 one or more other anti-cancer agents.
5. A method for manufacturing a medicament intended for treating tumors or tumor metastases, characterized in that an EGFR kinase inhibitor and oxaliplatin are used.
6. The method of claim 5, wherein the medicament is intended for cancer.
7. The method of claim 5 or 6, wherein the EGFR kinase inhibitor and oxaliplatin are
15 contained in the same formulation.
8. The method of claim 5 or 6, wherein the EGFR kinase inhibitor and oxaliplatin are contained in different formulations.
9. The method of any one of claims 5 to 8, wherein the EGFR kinase inhibitor and oxaliplatin are intended for administration to the patient by the same route.
- 20 10. The method of any one of claims 5 to 9, wherein the EGFR kinase inhibitor and oxaliplatin are intended for administration to the patient by different routes.
11. The method of any one of claims 5 to 10, wherein the EGFR kinase inhibitor erlotinib is used.
12. The method of any one of claims 5 to 11, wherein erlotinib is intended for
25 administration to the patient by parenteral or oral administration.
13. The method of any one of claims 5 to 12, wherein oxaliplatin is intended for administration to the patient by parenteral administration.
14. The method of any one of claims 5 to 13, additionally comprising one or more other anti-cancer agents.

~~28~~

15. The method of any one of claims 5 to 14, wherein the other anti-cancer agents are selected from an alkylating agent, cyclophosphamide, chlorambucil, cisplatin, busulfan, melphalan, carmustine, streptozotocin, triethylenemelamine, mitomycin C, an anti-metabolite, methotrexate, etoposide, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, cytarabine, 5-fluorouracil, capecitabine, dacarbazine, an antibiotic, actinomycin D, doxorubicin, daunorubicin, bleomycin, mithramycin, an alkaloid, vinblastine, paclitaxel, a glucocorticoid, dexamethasone, a corticosteroid, prednisone, a nucleoside enzyme inhibitors, hydroxyurea, an amino acid depleting enzyme, asparaginase, leucovorin, and a folic acid derivative.
16. A method of preparing a pharmaceutical composition useful for treating tumors or tumor metastases in a patient, comprising combining oxaliplatin with an EGFR kinase inhibitor.
17. A method according to claim 16, wherein the EGFR kinase inhibitor is erlotinib.
18. The method of claim 17, further comprising combining a pharmaceutically acceptable carrier with the oxaliplatin and erlotinib.
19. A kit comprising a container comprising oxaliplatin and an EGFR kinase inhibitor.
20. The kit of claim 19, further comprising a sterile diluent.
21. The kit of claim 19, wherein the EGFR kinase inhibitor is erlotinib.
22. The kit of any one of claims 19 to 21, further comprising a package insert comprising printed instructions directing the use of a combined treatment of oxaliplatin and erlotinib to a patient as a method for treating tumors, tumor metastases or other cancers in a patient.
23. The composition according to claim 1, additionally comprising one or more other anti-cancer agents.
24. A composition in accordance with claim 23, wherein said other anti-cancer agent is a member selected from the group consisting of alkylating drugs, antimetabolites, microtubule inhibitors, podophyllotoxins, antibiotics, nitrosoureas, hormone therapies, kinase inhibitors, activators of tumor cell apoptosis, and antiangiogenic agents.
25. A method for the treatment of cancer, comprising administering to a subject in need of such treatment (i) an effective first amount of an EGFR kinase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (ii) an effective second amount of oxaliplatin.

30

26. A method for the treatment of cancer, comprising administering to a subject in need of such treatment (i) a sub-therapeutic first amount of an EGFR kinase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (ii) a sub-therapeutic second amount of oxaliplatin.
- 5 27. A method for the treatment of cancer according to claim 25 or 26, wherein the EGFR kinase inhibitor is erlotinib.
28. The method of claim 5, wherein the tumors or tumor metastases to be treated are colorectal tumors or tumor metastases.
29. A pharmaceutical composition, in particular for use in cancer, comprising (i) an
10 effective first amount of an EGFR kinase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (ii) an effective second amount of oxaliplatin.
30. A pharmaceutical composition, in particular for use in cancer, comprising (i) a sub-therapeutic first amount of an EGFR kinase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (ii) a sub-therapeutic second amount of oxaliplatin.
- 15 31. A pharmaceutical composition according to claim 29 or 30, wherein the EGFR kinase inhibitor is erlotinib.
32. An EGFR kinase inhibitor and oxaliplatin for use as medicament, in particular for use in cancer.
33. Erlotinib and oxaliplatin for use as medicament, in particular for use in cancer.
- 20 34. Use of an EGFR kinase inhibitor and oxaliplatin for the manufacture of a medicament for treating tumors or tumor metastases.
35. Use according to claim 34, wherein the EGFR kinase inhibitor is erlotinib.
36. The novel compounds, processes, pharmaceutical compositions, methods and uses as described herein.

30

37

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22995	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																	
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/005638	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 25.05.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03.06.2004																
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. A61K33/24 A61K31/517 A61K31/5377 A61K31/519 A61K31/4706 A61P35/00																		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG y col.																		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 8 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0" style="width: 100%;"><tr><td>☒ Casilla No. I</td><td>Bases del reporte</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☒ Casilla No. III</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. IV</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>☒ Casilla No. V</td><td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td></tr><tr><td>☒ Casilla No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. VIII</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table>			☒ 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 el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones 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
☒ 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 el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones 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																	
Fecha de presentación de la demanda 15.12.2005	Fecha de terminación de este reporte 02.05.2006																	
Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Hornich, E Teléfono No. +49 89 2399-																	

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma , el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según las Reglas 12.3 y 23.1(b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este reporte se basó en *(hojas reemplazadas las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte)*:

Descripción, Páginas

1-40 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-36 como se presentaron originalmente

Dibujos, Hojas

1-5 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s) - ver Casilla Suplementaria en Relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ el listado de secuencia *(especificar)*:
☐ cualquier tabla(s) relacionada al listado de secuencia *(especificar)*:

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos modificados a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ el listado de secuencia *(especificar)*:
☐ alguna tabla(s) relacionada al listado de secuencia *(especificar)*:

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas de estas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

13

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

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

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 25-28, 36 (con respecto a aplicabilidad industrial)

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 25-28, 36 (con respecto a aplicabilidad industrial) se refieren a la siguiente materia objeto el cual no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

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

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

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

- ☐ el nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida no cumple con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

el formulario escrito

- ☐ no ha sido proporcionado
☐ no cumple con el estándar

la forma legible por computador

- ☐ no ha sido proporcionada
☐ no cumple con el estándar

- ☐ las tablas relacionadas con las listas de nucleótidos y/o secuencias de aminoácidos, si están en forma legible solamente por computador, no cumplen con los requerimientos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

35

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	2-4, 17, 18, 23, 24, 31
	No: Reivindicaciones	1, 5-16, 19-22, 25-30, 32-36
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-36
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-24, 29-35
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):
ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
y/o
2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)
ver hoja separada

SECCIÓN III

1. Esta Autoridad considera que la materia objeto con la que se relacionan las reivindicaciones 25-28 y 36 está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

SECCIÓN V

2. Referencias:

- D1: VAN CUTSEM E Y COLS.: "Tarceva (erlotinib) en combinación con xeloda y oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal metastático (CRC)- Un ensayo fase I de escalación de dosis" CLIN. CANCER RES., vol. 9:6095s, Suppl.Abstr., no. 109, 2003
- D2: JONES R.J Y COLS: "Evaluación final de Tarceva (erlotinib) en combinación con FOLFOX4 en pacientes con tumores sólidos" CLIN. CANCER RES., vol. 9:6095s, Suppl., Abstr. no. 108, 2003
- D3: CASSIDY J Y COLS: "Nuevas combinaciones basadas en oxaliplatino, en el tratamiento de cáncer colorrectal" COLORECTAL DISEASE 2003 REINO UNIDO, vol. 5, no. SUPPL. 3, 2003, páginas 1-9, ISSN: 1462-8910
- D4: XU JIAN MING Y COLS: "El efecto de gefitinib (Iressa, ZD1839) en combinación con oxaliplatino es dependiente del horario, en líneas celulares de cáncer de colon" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, DIC. 2003, vol. 52, no. 6 Diciembre 2003 (2003-12), páginas 442-448, ISSN: 0344-5704
- D5: CIARDELLO F Y COLS: "EFECTO ANTITUMORAL Y POTENCIACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE DROGAS CITOTOXICAS EN CÉLULAS DE CANCER HUMANO POR ZD-1839 (IRESSA), UN INHIBIDOR DE TIROSINA QUINASA SELECTIVO AL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 6. no. 5, Mayo 200 (2000-05), páginas 2053-2063, ISSN: 1078-0432
- D6: WO 2005/018677 A
- D7: LAKHAI W S Y COLS: " Ensayo Fase I para determinar la seguridad y tolerabilidad de GW572016 en combinación con oxaliplatino (OX)/ 5-fluorouracil (5-FU)/ leucovorina (LV) [FOLFOX4] en pacientes con tumores sólidos" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 22, no. 14, Supp., 15 Julio 2004 (2004-07-15), página 138S

D8: BALIN D Y COLS: "378 Actividad antitumoral de oxaliplatino mejorada in vivo e in vitro en combinación con cetuximab (C225), un anticuerpo quimérico monoclonal anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico en un panel de xenoinjertos de tumor colorrectal humano" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER. SUPPLEMENT, PERGAMON OXFORD, GB, vol. 2, no. 8, Septiembre 2004 (2004-09), pages 113-114, ISSN: 1359-6349.

3. Novedad (Art. 33(2) del PCT)

3.1. D1 y D2 reportan ensayos en donde se utilizó *tarceva* (*erlotinib*) en combinación con xeloda (capecitabina) y oxaliplatino o con FOLFOX4 (5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino), respectivamente. Los ensayos fueron llevados a cabo en pacientes con cáncer colorrectal metastático o con tumores sólidos (colorrectales), respectivamente.

Se administró Tarceva oralmente, los otros compuestos fueron administrados parenteralmente.

D1 y D2 *anticipan* la materia objeto de las reivindicaciones 5, 6, 8, 10-15, 19-22, 25-28 y 32-36.

3.2. D3 reporta combinaciones de oxaliplatino con o sin 5-FU/leucovorina con cetuximab o ZD 1839 (Iressa, gefitinib).

D3 *perjudica la novedad* de las reivindicaciones 5-10, 13-15, 19, 20, 25, 26, 28, 32, 34 y 36.

3.3. D4 y D5 reportan estudios sobre combinaciones de ZD 1839 (Iressa, gefitinib) con oxaliplatino.

D4 y D5 *anticipan* la materia objeto de las reivindicaciones 1, 5-10, 13, 16, 19, 20, 25, 26, 28-30, 32, 34 y 36.

4. Nivel Inventivo (Art. 33(3) del PCT)

Las reivindicaciones 2-4, 17, 18, 23, 24 y 31 parecen ser novedosas.

- 4.1. La materia objeto de las reivindicaciones 2-4 se relaciona con una composición farmacéutica que comprende erlotinib o su sal clorhidrato y oxaliplatino, en un vehículo farmacéuticamente aceptable. La reivindicación 4 define que la composición comprende además otro(s) agente (s) anticancerígenos.

La combinación de erlotinib y oxaliplatino, incluso con otros agentes anti-cancerígenos, ya es conocida en la terapia para el cáncer. Combinar los compuestos en una composición es cuestión de optimización de rutina y no involucra nivel inventivo.

Por la misma razón, la materia objeto de las reivindicaciones 17, 18 y 31 *no* se considera *inventiva*.

- 4.2. Básicamente lo mismo es cierto para las reivindicaciones 23 y 24. Las composiciones que comprenden un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y oxaliplatino son conocidas, por ejemplo, a partir de D4 y D5; Las combinaciones con otros agentes anticancerígenos son conocidas, por ejemplo, a partir de D3.
Hacer una composición a partir de componentes cuya administración combinada ya es conocida en el arte, *no* puede considerarse un acto *inventivo*.

5. Aplicabilidad Industrial (Art. 33(4) PCT)

- 5.1. Los requisitos de aplicabilidad industrial son cumplidos por la materia objeto de las reivindicaciones 1-24 y 29-35.

- 5.2. Para la evaluación respecto a la aplicabilidad industrial de las actuales reivindicaciones 25-28 y 36, no existe un criterio unificado en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico. Sin embargo, puede permitir reivindicaciones para el primer uso en tratamiento médico de un compuesto conocido, y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

38

SECCIÓN VI

6. Ciertos documentos publicados

Los siguientes documentos fueron *publicados entre la fecha de prioridad y la fecha de presentación* de la presente solicitud.

Asumiendo que la *prioridad* de la presente solicitud ha sido reivindicada de manera válida, D6 a D8 no son considerados arte previo. (R 33.1 y 64.1. del PCT).

Aplicación No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO2005018677 (D6)	2005-03-03	28/07/04	01/08/03

WO2005018677 (D6) revela combinaciones de una quinasa del EGFR con p. ejm., oxaliplatino o fluorouracilo/leucovorina/oxaliplatino. El inhibidor de la actividad quinasa es por ejm, EKB-569.

D7 reporta una combinación del inhibidor de la actividad quinasa del EGFR GW572016 con FOLFOX4 (oxaliplatino/ 5-FU /leucovorina).

D8 revela el uso combinado de cetuximab y oxaliplatino.

38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22995	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/EP2005/005638	International filing date (day/month/year) 25.05.2005	Priority date (day/month/year) 03.06.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K33/24 A61K31/517 A61K31/5377 A61K31/519 A61K31/4706 A61P35/00		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 15.12.2005	Date of completion of this report 02.05.2006.	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Hornich, E Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/005638

40

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations 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))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-40 as originally filed

Claims, Numbers

1-36 as originally filed

Drawings, Sheets

1-5 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

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

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

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

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

40

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

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

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 25-28, 36 (with regard to industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 25-28, 36 (with regard to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ 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

42

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2-4, 17, 18, 23, 24, 31
	No: Claims	1, 5-16, 19-22, 25-30, 32-36
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-36
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-24, 29-35
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

42

SECTION III

1. Claims 25-28 and 36 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

SECTION V

2. References:

- D1: VAN CUTSEM E ET AL.: "Tarceva (erlotinib) in combination with xeloda and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) - A phase I dose escalation trial" CLIN. CANCER RES., vol. 9:6095s, Suppl. Abstr., no. 109, 2003,
- D2: JONES R. J. ET AL.: "Final evaluation of Tarceva (erlotinib) in combination with FOLFOX4 in patients with solid tumors" CLIN. CANCER RES., vol. 9:6095s, Suppl., Abstr, no. 108, 2003,
- D3: CASSIDY J ET AL: "New oxaliplatin-based combinations in the treatment of colorectal cancer" COLORECTAL DISEASE 2003 UNITED KINGDOM, vol. 5, no. SUPPL. 3, 2003, pages 1-9, ISSN: 1462-8910
- D4: XU JIAN-MING ET AL: "The effect of gefitinib (Iressa, ZD1839) in combination with oxaliplatin is schedule-dependent in colon cancer cell lines." CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY. DEC 2003, vol. 52, no. 6, December 2003 (2003-12), pages 442-448, ISSN: 0344-5704
- D5: CIARDIELLO F ET AL: "ANTITUMOR EFFECT AND POTENTIATION OF CYTOTOXIC DRUGS ACTIVITY IN HUMAN CANCER CELLS BY ZD-1839 (IRESSA), AN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR-SELECTIVE TYROSINE KINASE INHIBITOR" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 6, no. 5, May 2000 (2000-05), pages 2053-2063, ISSN: 1078-0432
- D6: WO 2005/018677 A
- D7: LAKHAI W S ET AL.: "Phase I trial to determine the safety and tolerability of GW572016 in combination with oxaliplatin (OX) / 5-fluorouracil (5-FU) /

leucovorin (LV) [FOLFOX4] in patients with solid tumors" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 22, no. 14, Supp., 15 July 2004 (2004-07-15), page 138S.

D8: BALIN D ET AL: "378 In vivo and in vitro enhanced antitumor activity of Oxaliplatin in combination with cetuximab (C225), a chimeric monoclonal antibody anti-epidermal growth factor receptor on a panel of human colorectal tumor xenografts" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER. SUPPLEMENT, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 2, no. 8, September 2004 (2004-09), pages 113-114, ISSN: 1359-6349.

3. Novelty (Art. 33(2) PCT)

3.1 D1 and D2 report on trials where *tarceva* (*erlotinib*) was used in combination with *xeloda* (capecitabine) and oxaliplatin or with FOLFOX4 (5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin), respectively. The trials were carried out in patients with metastatic colorectal cancer or with solid tumours (colorectal), respectively.

Tarceva was administered orally, the other compounds were administered parenterally.

D1 and D2 **anticipate** the subject-matter of claims 5. 6. 8. 10-15. 19-22. 25-28 and 32-36.

3.2 D3 reports on combinations of oxaliplatin with or without 5-FU / leucovorin with cetuximab or ZD1839 (Iressa, gefitinib).

D3 is **prejudicial to the novelty** of claims 5-10. 13-15. 19. 20. 25. 26. 28. 32. 34 and 36.

3.3 D4 and D5 report on studies on combinations of ZD1839 (Iressa, gefitinib) with oxaliplatin.

D4. and D5 anticipate the subject-matter of claims 1. 5-10. 13. 16. 19. 20. 25. 26. 28-30. 32. 34 and 36.

4. Inventive Step (Art. 33(3) PCT)

Claims 2-4, 17, 18, 23, 24 and 31 appear to be novel.

- 4.1 The subject-matter of claims 2-4 relates to a pharmaceutical composition comprising erlotinib or its hydrochloride salt and oxaliplatin, in a pharmaceutically acceptable carrier. Claim 4 defines that the composition further comprises (an)other anti-cancer agent(s).

The combination of erlotinib and oxaliplatin, even with other anti-cancer agents, in cancer therapy is already known. Combining the compounds in one composition is a matter of routine optimisation and does not involve an inventive step.

For the same reason, the subject-matter of claims 17, 18 and 31 is **not** considered *inventive*.

- 4.2 Basically the same is true for claims 23 and 24. Compositions comprising an EGFR kinase inhibitor and oxaliplatin are for instance known from **D4** and **D5**; combinations with other anti-cancer agents are known from e.g. **D3**.
Making a composition from components of which the combined administration is already known in the art **cannot** be considered *inventive*.

5. Industrial Applicability (Art. 33(4) PCT)

- 5.1 The requirements of industrial applicability are fulfilled for the subject-matter of claims 1-24 and 29-35.
- 5.2 For the assessment of the present claims 25-28 and 36 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.

SECTION VI

6. Certain published documents:

The following documents were *published between the priority date and the filing date* of the present application.

On the assumption that the *priority* of the present application has been **validly claimed**, D6 to D8 are presently *not considered prior art* (R. 33.1 and 64.1 PCT).

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2005018677 (D6)	20050303	28/07/04	01/08/03

WO2005018677 (D6) discloses combinations of an EGFR kinase with e.g. oxaliplatin or fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin. The kinase inhibitor is e.g. EKB-569.

D7 reports on a combination of the EGFR kinase inhibitor GW572016 with FOLFOX4 (oxaliplatin / 5-FU / leucovorin).

D8 discloses the combined use of cetuximab and oxaliplatin.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

11

11

48

Tratamiento con Oxaliplatino y un Inhibidor del EGFR

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

5 La presente invención proporciona un método para la elaboración de un medicamento propuesto para tratar tumores o metástasis tumorales, caracterizado en que una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor quinasa EGFR y oxaliplatino es utilizada, con o sin agentes o tratamientos
10 adicionales, tales como otros fármacos anticancerosos o radioterapia. La invención también abarca una composición farmacéutica que está compuesta por una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
15 Un ejemplo preferido de un inhibidor de la quinasa del EGFR que puede ser utilizado en la práctica de esta invención es el compuesto erlotinib HCl (también conocido como Tarceva™).

N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amino clorhidrato.

48

[1] La presente invención está dirigida a composiciones y métodos de elaboración de medicamentos para tratar el cáncer. En particular, la presente invención está dirigida a métodos para la elaboración de medicamentos que comprenden oxaliplatino y un inhibidor de la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR).

[2] Cáncer es un nombre genérico para un amplio rango de malignidades celulares caracterizadas por un crecimiento irregular, indiferenciadas, y con capacidad para invadir tejidos locales y producir metástasis. Estas malignidades neoplásicas afectan, con varios grados de prevalencia, cada tejido y órgano en el cuerpo.

[3] Una multitud de agentes terapéuticos han sido desarrollados desde décadas pasadas para el tratamiento de varios tipos de cáncer. Los tipos de agentes anticancerosos más comúnmente usados incluyen: agentes alquilantes de DNA (p.ej., ciclofosfamida, ifosfamida), antimetabolitos (p.ej., metotrexato, un antagonista de folato, y 5-fluorouracilo, un antagonista de la pirimidina), disruptores de microtúbulos (p.ej., vincristina, vinblastina, paclitaxel), intercaladores de DNA (p.ej., doxorubicina, daunomicina, cisplatino), y terapia hormonal (p.ej., tamoxifeno, flutamida).

[4] El cáncer colorrectal está entre los líderes de causas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer en los Estados Unidos. El tratamiento de este cáncer depende mayormente del tamaño, de la localización y del estadio del tumor, si la malignidad se ha esparcido a otras

partes del cuerpo (metástasis), y del estado de salud general del paciente. Las opciones incluyen extirpación quirúrgica de tumores para enfermedades localizadas en estadio temprano, quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, la quimioterapia actualmente es el único tratamiento para enfermedades metastásicas. El 5-fluorouracilo actualmente es el agente individual más efectivo para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado, con un índice de respuesta de alrededor del 10 %. Además, agentes nuevos tales como el inhibidor de la topoisomerasa I irinotecan (CPT11), el agente citotóxico basado en platino oxaliplatino (p.ej. Eloxatin™), y el inhibidor de la quinasa del EGFR erlotinib ([6,7-bis(2-met-xietoxi)-4-quinazolin-4-il]-(3-etinilfenil) amina, p.ej. erlotinib HCl, Tarceva™) ha sido prometedor en el tratamiento.

[5] La sobreexpresión de la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR), o su ligando TGF-alfa, se asocia frecuentemente a muchos cánceres, incluyendo el de mama, el de pulmón, el colorrectal y el de cabeza y cuello (Salomon D.S., et al. (1995) Crit. Rev. Oncol. Hematol. 19:183-232; Wells, A. (2000) Signal, 1:4-11), y se cree que contribuye al crecimiento maligno de estos tumores. Una mutación de delección específica en el gen del EGFR también se ha descubierto que incrementa la tumorigenicidad celular (Halatsch, M-E. et al. (2000) J. Neurosurg. 92:297-305; Archer, G.E. et al. (1999) Clin. Cancer Res. 5:2646-2652). La activación del mecanismo de

señalización estimulado de EGFR promueve múltiples procesos que son potencialmente promotores de cáncer, p.ej. proliferación, angiogénesis, motilidad celular e invasión, apoptosis disminuida e inducción de resistencia a fármacos.

5 El desarrollo para el uso de compuestos que inhiben directamente la actividad quinasa del EGFR como agentes antitumorales, así como anticuerpos que reducen la actividad quinasa del EGFR bloqueando la activación del EGFR, son áreas de intensa investigación (de Bono J.S. y

10 Rowinsky, E.K. (2002) Trends in Mol. Medicine 8:S19-S26; Dancey, J. and Sausville, E.A. (2003) Nature Rev. Drug Discovery 2:92-313). Varios estudios han demostrado o revelado que algunos inhibidores de la quinasa del EGFR pueden mejorar la destrucción de células tumorales o de la

15 neoplasia cuando se usa en combinación con otros ciertos agentes o tratamientos anticancerosos o quimioterapéuticos (p.ej. Raben, D. et al. (2002) Semin. Oncol. 29:37-46; Herbst, R.S. et al. (2001) Expert Opin. Biol. Ther. 1:719-732; Magne, N et al. (2003) Clin. Can. Res. 9:4735-4732;

20 Magne, N. et al. (2002) British Journal of Cancer 86:819-827; Torrance, C.J. et al. (2000) Nature Med. 6:1024-1028; Gupta, R.A. y DuBois, R.N. (2000) Nature Med. 6:974-975; Tortora, et al. (2003) Clin. Cancer Res. 9:1566-1572; Solomon, B. et al (2003) Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.

25 55:713-723; Krishnan, S. et al. (2003) Frontiers in Bioscience 8, e1-13; Huang, S et al. (1999) Cancer Res. 59:1935-1940; Contessa, J. N. et al. (1999) Clin. Cancer Res. 5:405-411; Li, M. et al. Clin. (2002) Cancer Res.

SA

8:3570-3578; Ciardiello, F. et al. (2003) Clin. Cancer Res.
9:1546-1556; Ciardiello, F. et al. (2000) Clin. Cancer Res.
6:3739-3747; Grunwald, V. y Hidalgo, M. (2003) J. Nat.
Cancer Inst. 95:851-867; Seymour L. (2003) Current Opin.
5 Investig. Drugs 4(6):658-666; Khalil, M.Y. et al. (2003)
Expert Rev. Anticancer Ther.3:367-380; Bulgaru, A.M. et al.
(2003) Expert Rev. Anticancer Ther.3:269-279; Dancey, J. y
Sausville, E.A. (2003) Nature Rev. Drug Discovery 2:92-313;
Kim, E.S. et al. (2001) Current Opinion Oncol. 13:506-513;
10 Arteaga, C.L. y Johnson, D.H. (2001) Current Opinion Oncol.
13:491-498; Ciardiello, F. et al. (2000) Clin. Cancer Res.
6:2053-2063; Publicación de Patente Nos: US 2003/0108545;
US 2002/0076408; y US 2003/0157104; y Publicación de
Patente Internacional Nos: WO 99/60023; WO 01/12227; WO
15 02/055106; WO 03/088971; WO 01/34574; WO 01/76586; WO
02/05791; y WO 02/089842).

[6] Un fármaco antineoplásico mataría idealmente
las células cancerosas selectivamente, con un amplio índice
terapéutico relativo para que su toxicidad no afecte las
20 células no malignas. También se retendría su eficacia
frente a células malignas, incluso después de la exposición
prolongada al fármaco. Desafortunadamente, ninguna de las
quimioterapias habituales poseen un perfil ideal. Sino que
la mayoría poseen índices terapéuticos muy estrechos.
25 Además, células cancerosas expuestas a concentraciones
ligeramente subletales de un agente quimioterapéutico con
muchas frecuencia desarrollarían resistencia a tal agente, y

con bastante frecuencia resistencia cruzada también con otros agentes antineoplásicos.

[7] Así, se necesitan tratamientos más eficaces para la neoplasia y otras alteraciones proliferativas. Las estrategias para incrementar la eficacia terapéutica de fármacos existentes han supuesto cambios en el cronograma de su administración, y también en su uso en combinación con otros agentes anticancerosos o moduladores bioquímicos. La terapia de combinación se conoce como un método que puede resultar más eficaz y que disminuye los efectos adversos relacionados con el uso de dosis terapéuticamente relevantes de cada agente por separado. En algunos casos, la eficacia de la combinación de fármacos es aditiva (la eficacia de la combinación es aproximadamente equivalente a la suma de los efectos de cada fármaco por separado), pero en otros casos el efecto es sinérgico (la eficacia de la combinación es mejor que la suma de los efectos de cada fármaco dado por separado). Por ejemplo, cuando se combina con 5-FU y leucovorina, oxaliplatino presenta índices de respuesta de 25-40% como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal (Raymond, E. et al. (1998) Semin Oncol. 25(2 Suppl. 5):4-12).

[8] Sin embargo, ahí queda una necesidad crítica de mejorar los tratamientos para el cáncer colorrectal y otros cánceres. Esta invención proporciona terapias anticancerosas que reducen las dosis de compuestos individuales requeridas para la eficacia, así disminuyendo los efectos adversos asociados con cada agente, mientras se

5 mantiene o incrementa el valor terapéutico. La invención descrita aquí proporciona combinaciones nuevas de fármacos, y métodos para usar combinaciones de fármacos en el tratamiento del cáncer colorrectal y otros cánceres.

5 **RESUMEN DE LA INVENCION**

[9] La presente invención proporciona un método para la elaboración de un medicamento que pretende tratar tumores o metástasis de tumores, caracterizado por el uso de un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino.
10 Preferiblemente, la combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino se propone para ser administrada al paciente simultáneamente o secuencialmente, con o sin agentes o tratamientos adicionales, tales como otros
15 fármacos anticancerosos o radioterapia.

[10] La invención también comprende una composición farmacéutica constituida por una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 [11] Un ejemplo preferido de inhibidor de la quinasa del EGFR que puede ser utilizado para practicar esta invención es el compuesto erlotinib HCl (también conocido como Tarceva™).

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

25 [12] **Figura 1:** Efecto de los tratamientos con fármacos sobre el peso del animal después de la implantación de tumor.

[13] **Figura 2:** Efecto de los tratamientos con

54

fármacos sobre el volumen del tumor en xenoinjerto de colon humano LoVo en ratón desnudo.

[14] **Figura 3:** Tumores tratados representativos del estudio de eficacia 540.

5 [15] **Figura 4:** Resumen de toxicidad para el estudio 540.

[16] **Figura 5:** Resumen de eficacia para el estudio 540.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 [17] El término "cáncer" en un animal se refiere a la presencia de células que poseen características típicas de células que causan cáncer, tales como proliferación incontrolada, inmortalidad, potencial metastático, índice de proliferación y crecimiento rápido,
15 y ciertos rasgos morfológicos característicos. A menudo, las células cancerosas estarán en forma de tumor, pero tales células pueden existir aisladas dentro de un animal, o pueden circular por el torrente sanguíneo como células independientes, tales como las células leucémicas.

20 [18] "Crecimiento celular anormal", como se utiliza aquí, sino se indica lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos normales de regulación (p.ej., pérdida de la inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1)
25 células tumorales (tumores) que proliferan por expresión de una tirosín quinasa mutada o sobreexpresión de un receptor de tirosín quinasa; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que ocurre una

activación aberrante de la tirosín quinasa; (4) cualquier tumor que prolifera por el receptor de tirosín quinasa; (5) cualquier tumor que prolifera por la activación aberrante de la quinasa de serina/treonina; y (6) células benignas y 5 malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se activa de forma aberrante la quinasa de serina/treonina.

[19] El término "tratar" como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, significa invertir, aliviar, inhibir el proceso de, o prevenir, parcial o 10 completamente, el crecimiento de tumores, metástasis de tumores, u otros causantes de cáncer o células neoplásicas en un paciente. El término "tratamiento" como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, se refiere a la acción de tratar.

15 [20] La frase "un método para tratar" o su equivalente, cuando se aplica, por ejemplo, en un cáncer se refiere a un procedimiento o mecanismo de acción que se designa para reducir o eliminar el número de células en un animal, o para aliviar los síntomas de un cáncer. "Un 20 método para tratar" cáncer u otra alteración proliferativa no significa necesariamente que las células cancerosas u otra alteración serán, en efecto, eliminadas, que el número de células o alteración, en efecto, será reducido, o que los síntomas de un cáncer, en efecto, serán aliviados. A 25 menudo, un método para tratar el cáncer se desempeñará incluso con una probabilidad baja de éxito, pero que, dado el historial médico y expectativa de supervivencia estimada

26

57

de un animal, se estima no obstante un beneficio global del mecanismo de acción.

[21] El término "agente terapéuticamente efectivo" significa una composición que elicitará la
5 respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se está buscando por el investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico.

[22] El término "método para elaborar un medicamento" se refiere a la elaboración de un medicamento
10 para el uso en la indicación especificada aquí y en particular para el uso en tumores, metástasis de tumores, o cáncer en general. El término se refiere al formato de reivindicación llamado "tipo-suizo" en la indicación especificada.

[23] El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" significa la cantidad del
15 compuesto sujeto o combinación que elicitará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se está buscando por el investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico.
20

[24] Los datos presentados en los Ejemplos aquí
más adelante demuestran que la co-administración de
oxaliplatino con un inhibidor de la quinasa del EGFR es
efectiva para el tratamiento de cánceres avanzados, tales
25 como el cáncer colorrectal. Consecuentemente, la presente invención proporciona un método para la elaboración de un medicamento a medicamento propuesto para tratar tumores o metástasis de tumores en un paciente, caracterizado por

57

usar una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación del inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino. Preferiblemente, tal combinación se propone para la administración al paciente simultánea o
5 secuencialmente. En una realización los tumores o metástasis de tumores para ser tratados son tumores colorrectales o metástasis de tumores

[25] Preferiblemente, tales sustancias se proponen para la administración al paciente simultánea o
10 secuencialmente. Consecuentemente, la presente invención además proporciona un método para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores o metástasis de tumores, caracterizado por usar una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación del inhibidor
15 de la quinasa del EGFR y oxaliplatino y se propone para la administración al paciente simultánea o secuencialmente. Preferiblemente, además, se usa otro o otros más citotóxicos, agentes quimioterapéuticos o anticancerosos, o compuestos que incrementan los efectos de tales agentes.

20 [26] En el contexto de esta invención, otros agentes citotóxicos, quimioterapéuticos o anticancerosos adicionales, o compuestos que incrementan los efectos de tales agentes, incluyen, por ejemplo: agentes alquilantes o agentes con una acción alquilante, tales como
25 ciclofosfamida (CTX; p.ej. cytoxan®), clorambucil (CHL; p.ej. leukeran®), cisplatino (CisP; p.ej. platinol®) busulfán (p.ej. myleran®), melfalán, carmustina (BCNU), estreptozotocina, trietilenmelamina (TEM), mitomicina C, y

78

similares; anti-metabolitos, tales como metotrexato (MTX), etopósido (VP16; p.ej. vepesid®), 6-mercaptopurina (6MP), 6-tioguanina (6TG), citarabina (Ara-C), 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (p.ej. Xeloda®), dacarbazina (DTIC), y
5 similares; antibióticos, tales como actinomicina D, doxorubicina (DXR; p.ej. adriamycin®), daunorubicina (daunomicina), bleomicina, mitramicina y similares; alcaloides, tales como alcaloides de la vinca como vincristina -(VCR), vinblastina, y similares; y otros
10 agentes antitumorales, tales como paclitaxel (p.ej. taxol®) y derivados de pactitaxel, los agentes citostáticos, glucocorticoides tales como dexametasona (DEX; p.ej. decadron®) y corticosteroides tales como prednisona, inhibidores enzimáticos de nucleósidos tales como
15 hidroxiaurea, enzimas para la depleción de aminoácidos tales como asparaginasa, leucovorina, ácido folínico, raltitrexed, y otros derivados del ácido fólico, y similares, diversos agentes antitumorales. Los siguientes agentes se pueden usar también como agentes adicionales: arnifostina
20 (p.ej. ethyol®), dactinomicina, mecloretamina (mostaza de nitrógeno), estreptozocina, ciclofosfamida, lornustina (CCNU), doxorubicina lipo (p.ej. doxil®), gemcitabina (p.ej. gemzar®), daunorubicina lipo (p.ej. daunoxome®), procarbazona, mitomicina, docetaxel (p.ej. taxotere®),
25 aldesleucina, carboplatino, cladribina, camptotecina, CPT 11 (irinotecán), 10-hidroxi 7-etil-camptotecina (SN38), floxuridina, fludarabina, ifcsfamida, idarubicina, mesna, interferón alfa, interferón beta, mitoxantrona, topotecan,

leuprolida, megestrol, melfalán, mercaptopurina,
plicamicina, mitotano, pegaspargasa, pentostatina,
pipobromán, plicamicina, tamoxifeno, teniposido,
testolactona, tioguanina, tiotepa, mostaza de uracilo,
5 vinorelbina, clorambucil.

[27] También más preferido es el método para
elaborar un medicamento para tratar tumores o metástasis de
tumores, caracterizado por usar una cantidad
terapéuticamente efectiva de una combinación de un
10 inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino y se
propone para la administración al paciente simultánea o
secuencialmente, en donde además, se usan uno o más agentes
anti-hormonales. Como se usa aquí, el término "agente anti-
hormonal" incluye compuestos naturales o sintéticos
15 orgánicos o péptidicos que actúan para regular o inhibir la
acción hormonal en tumores.

[28] Agentes antihormonales incluyen, por
ejemplo: antagonistas del receptor esteroideo, anties-
trógenos tales como tamoxifeno, raloxifeno, aromatasa
20 inhibiendo 4(5)-imidazoles, otros inhibidores de aromatasa,
42-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018,
onapristona, y toremifeno (p.ej. Fareston®); anti-
andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida,
leuprolida, y goserelina; y sales farmacéuticamente
25 aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los de más
adelante; agonistas y/o antagonistas de hormonas
glicoproteicas tales como la hormona folicular estimulante
(FSH), hormona estimulante de tiroides (TSH), y la hormona

61

luteinizante (LH) y LHRH (hormona de liberación de la hormona leuteinizante); el acetato de goserelina agonista de LHRH, comercialmente disponible como Zoladex® (Astra-Zeneca); el antagonista de LHRH D-alaninamida N-acetil-3-
5 (2-naftalenil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridinil)-D-alanil-L-seril-N6-(3-piridinilcarbonil)-L-lisil-N6-(3-piridinilcarbonil)-D-lisil-L-leucil-N6-(1-metiletil)-L-lisil-L-prolina (p.ej Antide®, Ares-Serono); el antagonista de LHRH acetato de ganirelix; el antiandrógeno acetato de
10 ciproterona esferoidal (CPA) y acetato de megestrol, comercialmente disponible como Megace® (Bristol-Myers Oncology); el antiandrógeno no esterooidal flutamida (2-metil-N-[4,20-nitro-3-(trifluorometil) fenilpropanamida), comercialmente disponible como Eulexin® (Schering Corp.);
15 el anti-andrógeno no esterooidal nilutamida, (5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-imidazo-lidina-diona); y antagonistas para otros receptores no-permisivos, tales como antagonistas para RAR, RXR, TR, VDR, y similares.

20 [29] El uso del citotóxico y otros agentes anticancerosos descritos más adelante en regímenes quimioterapéuticos está generalmente bien caracterizado en el campo de la terapia del cáncer, y su uso aquí permanece bajo las mismas consideraciones de monitorización de
25 tolerancia y efectividad y para controlar las vías de administración y dosis, con algunos ajustes. Por ejemplo, las dosis actuales de agentes citotóxicos pueden variar dependiendo de la respuesta de las células cultivadas del

6A

paciente usando métodos de histocultivos. Generalmente, la dosis será reducida comparado con la cantidad usada en ausencia de otros agentes adicionales.

[30] Las dosis habituales de un agente citotóxico
5 efectivo pueden estar entre los límites recomendados por el fabricante, y donde indicados por respuestas *in vitro* o respuestas de modelos animales, se pueden reducir hasta alrededor de un orden de magnitud concentración o cantidad. Así, la dosis actual dependerá de la valoración del físico,
10 de la condición del paciente, y de la efectividad del método terapéutico basado en la sensibilidad de las células malignas de cultivo primario o en la muestra de tejido histocultivado, o de las respuestas observadas en los modelos animales apropiados.

15 [31] En el contexto de esta invención, de los otros citotóxicos adicionados, quimioterapéuticos o anticancerosos se prefiere el compuesto 5-fluorouracilo. Convenientemente, una combinación de 5-fluorouracilo y leucovorano se puede usar con la combinación del inhibidor
20 de la quinasa del EGFR y oxaliplatino de esta invención. Una combinación de 5-fluorouracilo, leucovorano y oxaliplatino se refiere con frecuencia a FOLFOX4.

[32] También más preferido es el método de elaboración de un medicamento para tratar tumores o
25 metástasis de tumores, caracterizado por usar una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación del inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino y se propone para la administración al paciente simultánea o secuencialmente, en

62

donde además, se usa uno o más inhibidores de la angiogénesis.

[33] Agentes anti-angiogénicos incluyen, por ejemplo: inhibidores del VEGFR, tales como SU-5416 y SU-
5 6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, Calif., USA), o como está descrito en, por ejemplo las Solicitudes Internacionales Nos. WO 99/24440, WO 99/62890, WO 95/21613, WO 99/61422, WO 98/50356, WO 99/10349, WO 97/32856, WO 97/22596, WO 98/54093, WO 98/02438, WO 99/16755, y WO
10 98/02437, y Patentes Estadounidenses Nos. 5,883,113, 5,886,020, 5,792,783, 5,834,504 y 6,235,764; inhibidores de VEGF tales como IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Wash., USA); angiozima, una ribozima sintética de Ribozyma (Boulder, Colo.) y anticuerpos para el VEGF, tales como
15 bevacizumab (p.ej. Avastin™, Genentech, South San Francisco, CA), un anticuerpo humanizado recombinante para VEGF; antagonistas del receptor de la integrina y antagonistas de la integrina, tales como para las integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, y subtipos de las mismas, p.ej.
20 cilengitide (EMD 121974), o los anticuerpos de la integrina, tales como por ejemplo anticuerpos humanizados específicos $\alpha_v\beta_3$ (p.ej. Vitaxin®); factores tales como IFN-alfa (Patente Estadounidense Nos. 4,153,901, 4,503,035, y 5,231,176); angiostatina y fragmentos de plasminógeno
25 (p.ej. kringle 1-4, kringle 5, kringle 1-3 (O'Reilly, M. S. et al. (1994) Cell 79:315-328; Cao et al. (1996) J. Biol. Chem. 271: 29461-29467; Cao et al. (1997) J. Biol. Chem. 272:22924-22928); endostatina (O'Reilly, M. S. et al.

(1997) Cell 88:277; y Publicación de Patente Internacional No. WO 97/15666); trombospondina (TSP-1; Frazier, (1991) Curr. Opin. Cell Biol. 3:792); factor plaquetario 4 (PF4); activador del plasminógeno /inhibidores de la uroquinasa; antagonistas del receptor de la uroquinasa; heparinasas; análogos de fumagilina tales como TNP-4701; suramina y análogos de la suramina; esteroides angiostáticos; antagonistas del bFGF; antagonistas de flk-1 y flt-1; agentes anti-angiogénesis tales como inhibidores de MMP-2
10 (metaloproteinasa de matriz 2) e inhibidores de MMP-9 (metaloproteínasa de matriz 9). Ejemplos útiles de inhibidores de las metaloproteinasas de matriz descritos en la Publicación de Patente Internacional Nos. WO 96/33172, WO 96/27583, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO
15 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, y WO 99/07675, Publicación de Patente Europea Nos. 818,442, 780,386, 1,004,578, 606,046, y 931,788; Publicación de Patente de Gran Bretaña No. 9912961, y Patente Estadounidense Nos.
20 5,863,949 y 5,861,510. Inhibidores de la MMP-2 y la MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o no tienen actividad inhibidora en MMP-1. Más preferidos, son esos que selectivamente inhiben MMP-2 y/o MMP-9 relativos a la otra metaloproteínasa de matriz (i.e. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-
25 5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13).

[34] También más preferido es un método para elaborar un medicamento para tratar tumores o metástasis de tumores, caracterizado por usar una cantidad

SK

65

terapéuticamente efectiva de una combinación de inhibidor de la quinasa del EGFR y oxiliplatino y se propone para la administración al paciente simultánea o secuencialmente, en donde además, se usan uno o más agentes pro-apoptoicos de
5 células tumorales o agentes estimulantes de la apoptosis

[35] También más preferido es un método para elaborar un medicamento para tratar tumores o metástasis de tumores, caracterizado por usar la cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un
10 inhibidor quinasa de EGFR y oxaliplatino y se propone para la administración al paciente simultánea o secuencialmente, en donde además, se usan uno o más inhibidores de la transducción de señales.

[36] Inhibidores de la transducción de señales
15 incluyen, por ejemplo: inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas, o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, por ejemplo, trastuzumab (p.ej. Herceptin®); inhibidores de otras proteínas tirosín-quinazas, p.ej. imitinib (p.ej. Gleevec®); inhibidores ras;
20 inhibidores raf; inhibidores MEK; inhibidores mTOR; inhibidores dependientes de ciclín-quinazas; inhibidores de proteína-quinasa C ; e inhibidores de PDK-1 (ver Dancey, J. and Sausville, E.A. (2003) Nature Rev. Drug Discovery 2:92-313, para una descripción de varios ejemplos de tales
25 inhibidores , y su uso en ensayos clínicos para el tratamiento de cáncer).

[37] Inhibidores del receptor ErbB2 incluyen, por ejemplo: inhibidores del receptor ErbB2, tales como GW-

65

66

282974 (Glaxo Wellcome plc), anticuerpos monoclonales tales como AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Tex., USA), e inhibidores de erbB2 tales como están descritos en la Publicación Internacional Nos. WO 98/02434, 5 WO 99/35146, WO 99/35132, WO 98/02437, WO 97/13760, y WO 95/19970, y en la Patente estadounidense Nos. 5,587,458, 5,877,305, 6,465,449 y 6,541,481.

[38] También más preferido es un método para elaborar un medicamento para tratar tumores o metástasis de 10 tumores, caracterizado por usar una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino y se propone para la administración al paciente simultánea o secuencialmente, en donde además, se usa un anticuerpo 15 anti-HER2 o un fragmento inmunoterapéuticamente activo del mismo.

[39] También más preferido es un método para elaborar un medicamento para tratar tumores o metástasis de tumores, caracterizado por el uso de una cantidad 20 terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino y se propone para la administración al paciente simultánea o secuencialmente, en donde además, se usan uno o más agentes antiproliferativos adicionales.

25 [40] Agentes antiproliferativos adicionales incluyen, por ejemplo: Inhibidores de la enzima farnesil proteín-transferasa e inhibidores del receptor tirosín-quinasa del PDGFR, incluyendo los compuestos anunciados y

76

reivindicados en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,080,769, 6,194,438, 6,258,824, 6,586,447, 6,071,935, 6,495,564, 6,150,377, 6,596,735 y 6,479,513, y Publicación de Patente Internacional WO 01/40217.

5 [41] También más preferido es un método para elaborar un medicamento para tratar tumores o metástasis de tumores, caracterizados por usar una cantidad de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino y se propone para la administración al
10 paciente simultánea o secuencialmente, en donde además, un inhibidor de la COX II (ciclooxigenasa II). Ejemplos de inhibidores de la COX II útiles incluyen alecoxib (p.ej. Celebrex™), valdecoxib, y rofecoxib.

[42] También más preferido es un método para
15 elaborar un medicamento para tratar tumores o metástasis de tumores, caracterizados por usar una cantidad de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino y se propone para la administración al paciente simultánea o secuencialmente, en donde además, se
20 usa un producto radiofarmacéutico. En lugar de añadir un producto radiofarmacéutico o adicional, se puede llevar a cabo un tratamiento con radiación.

[43] Para que el paciente sea tratado el origen de la radiación puede ser tanto externo como interno.
25 Cuando el origen es externo al paciente, la terapia se conoce como terapia de radiación externa (EBRT). Cuando el origen de la radiación es interno al paciente, el tratamiento se llama braquiterapia (BT). Átomos radiactivos

82

6A

para el uso en el contexto de esta invención pueden ser seleccionados del grupo que incluyen, pero no se limitan a, radio, cesio-137, iridio-192, americio-241, oro-198, cobalto-57, cobre-67, tecnecio-99, yodo-123, yodo-131, e
5 indio-111. Donde el inhibidor de la quinasas del EGFR de acuerdo con esta invención es un anticuerpo, también es posible marcar el anticuerpo con tales isótopos radioactivos.

[44] La terapia de radiación es un tratamiento
10 estándar para controlar tumores y/o metástasis de tumores sin posibilidad de ser extirpados o operados. Se han visto resultados mejorados cuando la terapia de radiación se ha combinado con quimioterapia. La terapia de radiación se basa en el principio de que la radiación liberada a altas
15 dosis a un área diana resultará en la muerte de células reproductivas tanto en tumores como en tejidos normales. El régimen de dosis de radiación se define generalmente en términos de dosis de radiación absorbida (Gy), tiempo y fraccionamiento, y puede ser definida cuidadosamente por el
20 oncólogo. La cantidad de radiación que un paciente recibe dependerá de varias consideraciones, pero las dos más importantes son la localización del tumor en relación a otras estructuras u órganos del cuerpo, y la extensión de dispersión de los tumores. Un curso típico de tratamiento
25 para un paciente que experimenta terapia de radiación será un programa de tratamiento sobre un periodo de 1 a 6 semanas, con una dosis total de entre 10 y 80 Gy administrados al paciente en una fracción individual diaria

6B

69

de alrededor de 1,8 a 2,0 Gy, 5 días a la semana. En una realización preferida de esta invención hay sinergia cuando los tumores en pacientes humanos se tratan con el tratamiento de combinación de la invención y radiación. En
5 otras palabras, la inhibición del crecimiento del tumor por medio de los agentes que comprenden la combinación de la invención se mejora cuando se combina con radiación, opcionalmente con quimioterapéuticos adicionales o agentes anticancerosos. Los parámetros de las terapias de radiación
10 adyuvantes están, por ejemplo, contenidos en la Publicación de Patente Internacional WO 99/60023.

[45] También más preferido es un método para elaborar un medicamento para tratar tumores o metástasis de tumores, caracterizados por usar una cantidad de una
15 combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino y se propone para la administración al paciente simultánea o secuencialmente, en donde además, se usan uno o más agentes capaces de incrementar las respuestas inmunes antitumorales.

20 [46] Agentes capaces de incrementar las respuestas inmunes antitumorales incluyen, por ejemplo: anticuerpos de CTLA4 (antígeno linfocitario citotóxico 4) (p.ej. MDX-CTLA4), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4. Anticuerpos específicos de CTLA4 que se pueden usar
25 en la presente invención incluyen aquellos descritos en la Patente estadounidense No. 6,682,736.

[47] También más preferido es un método para elaborar un medicamento para reducir los efectos adversos

69

causados por el tratamiento de tumores o metástasis de tumores, caracterizado por usar una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino y se
5 propone para la administración al paciente simultáneamente o secuencialmente en cantidades que sean efectivas para producir un efecto antitumoral aditivo, o superaditivo o sinérgico, y que sea efectivo inhibiendo el crecimiento del tumor.

10 [48] La presente invención además proporciona un método para el tratamiento de cáncer, que comprende la administración a un sujeto en necesidad de tal tratamiento (i) una primera cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa de EGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo; y (ii) una segunda cantidad efectiva de oxaliplatino.

[49] La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer, que comprende la administración a un sujeto con necesidad de tal tratamiento
20 (i) una primera cantidad subterapéutica del inhibidor de la quinasa del EGFR erlotinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) una segunda cantidad efectiva de oxaliplatino.

[50] Adicionalmente, la presente invención
25 proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor del EGFR y oxaliplatino en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[51] La presente invención además proporciona una composición farmacéutica, en particular, para el uso en el cáncer, que comprende (i) una primera cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa del EGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad efectiva de oxaliplatino. De forma opcional esta composición comprende vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

[52] La presente invención además proporciona una composición farmacéutica, en particular para el uso en el cáncer, que comprende (i) una primera cantidad subterapéutica de erlotinib inhibidor de la quinasa del EGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; y (ii) una segunda cantidad subterapéutica de oxaliplatino. De forma opcional esta composición comprende vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

[53] Como se usa aquí, el término "paciente" se refiere preferiblemente a un humano que necesita tratamiento con un inhibidor de quinasa para cualquier propósito, y más preferiblemente a un humano que necesite tal tratamiento para tratar cáncer, o una condición o lesión precancerosa. No obstante, el término "paciente" también puede referirse a animales no humanos, preferiblemente mamíferos tales como perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas y primates no humanos, entre otros, que necesiten el tratamiento con un inhibidor de la quinasa del EGFR.

[54] En una realización preferida, el paciente es un humano que necesita el tratamiento para el cáncer, o una condición o lesión precancerosa.

[55] El cáncer es preferiblemente cualquier
5 cáncer tratable, ya sea parcial o totalmente, por administración de un inhibidor de la quinasa del EGFR. El cáncer puede ser, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCL), cáncer de pulmón de células bronquioloalveolares, cáncer de huesos, cáncer pancreático,
10 cáncer de piel, cáncer de cabeza o de cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio,
15 carcinoma del endometrio, carcinoma de cuello de útero, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, Enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la
20 glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de célula renal, carcinoma de la pelvis renal, mesotelioma, cáncer hepatocelular, cáncer biliar, leucemia crónica o aguda,
25 linfomas linfocíticos, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), tumores de la espina axial, glioma del tronco cerebral, glioblastoma multiforme, astrocitomas, schwannomas, ependimomas, meduloblastomas, meningiomas,

carcinomas de células escamosas, adenoma pituitario, incluyendo versiones refractarias de los cánceres anteriores, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. La condición o lesión precancerosa incluye, por ejemplo, el grupo que consiste en leucoplaquia oral, queratosis actínica (queratosis solar), pólipos precancerosos de colon o recto, displasia epitelial gástrica, displasia adenomatosa, síndrome de cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP), esófago de Barrett, displasia de vejiga, y condiciones cervicales precancerosas. Preferiblemente, el cáncer es cáncer de colon y más preferiblemente cáncer colorrectal. También preferiblemente, el cáncer es cáncer de pulmón y más preferiblemente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCL).

[56] Para propósitos de la presente invención, "co-administración de" y "co-administrando" oxaliplatino con inhibidor de la quinasa del EGFR (ambos componentes referidos aquí más adelante como los "dos agentes activos") se refieren a cualquier administración de los dos agentes activos, ya sea separadamente o juntos, donde los dos agentes activos son administrados como parte de un régimen de dosis diseñado para obtener el beneficio de la terapia combinada. En consecuencia, los dos agentes activos pueden ser administrados ya sea como una parte de la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas por separado. El oxaliplatino puede ser administrado previo a, al mismo tiempo que, o subsiguiente a la administración

del inhibidor de la quinasa del EGFR, o en alguna combinación del mismo. Donde el inhibidor de la quinasa del EGFR es administrado al paciente en intervalos repetidos, p.ej., durante el curso estándar de tratamiento, 5 oxaliplatino puede ser administrado previo a, al mismo tiempo que, o subsiguiente a, cada administración del inhibidor de la quinasa del EGFR, o alguna combinación de éstos, o a distintos intervalos en relación al tratamiento con un inhibidor de la quinasa del EGFR, o en una única 10 dosis previa a, en cualquier momento durante, o subsiguiente al curso del tratamiento con el inhibidor de la quinasa del EGFR.

[57] El inhibidor de la quinasa del EGFR será normalmente administrado al paciente en un régimen de dosis 15 que proporcione el tratamiento más efectivo del cáncer (a partir de ambas perspectivas eficacia y seguridad) para el cual el paciente está siendo tratado, como se conoce en el campo, y como se comunica, p.ej. en la Publicación de Patente Internacional No. WO 01/34574. Dirigiendo el método 20 de tratamiento de la presente invención, el inhibidor de la quinasa del EGFR puede ser administrado de cualquier manera efectiva conocida en el campo, tales como por vía oral, tópica, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intrarticular, subcutánea, intranasal, intraocular, 25 vaginal, rectal, o intradermal, según el tipo de cáncer a ser tratado, el tipo de inhibidor de la quinasa del EGFR utilizado (p.ej., molécula pequeña, anticuerpo, RNAi o constructo antisentido), y el juicio médico del facultativo

proscriptor basado en, p.ej., en los resultados de ensayos clínicos publicados.

[58] La cantidad del inhibidor de la quinasa del EGFR administrada y el tiempo de administración del inhibidor de la quinasa del EGFR dependerán del tipo (especie, género, edad, peso, etc.) y la condición del paciente a ser tratado, la severidad de la enfermedad o la condición a ser tratada, y de la vía de administración. Por ejemplo, moléculas pequeñas inhibidoras de la quinasa del EGFR pueden ser administradas al paciente en dosis que van de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal por día o por semana en dosis única o divididas, o por infusión continua (ver por ejemplo, Publicación de Patente Internacional No. WO 01/34574). En particular, erlotinib HCl puede ser administrado a un paciente en dosis de un rango de 5-200 mg por día, o 100-1600 mg por semana, en dosis individuales o divididas, o por infusión continua. Una dosis preferida es 150 mg/día. Inhibidores de la quinasa del EGFR basados en anticuerpos, o antisentido, constructos de ribozyma o RNAi, pueden ser administrados al paciente en dosis que oscilan de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal por día o por semana en dosis individuales o en dosis repetidas, o por infusión continua. En algunos casos, niveles de dosis por debajo del límite inferior del rango antes mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos una dosis aún mayor puede ser utilizada sin causar ningún efecto adverso dañino, a condición que tales dosis altas primero sean

divididas en varias dosis pequeñas para administración a lo largo del día.

[59] Los inhibidores de la quinasa del EGFR y oxaliplatino pueden ser administrados sea separadamente o
5 juntos por la misma o diferente vía, y en una amplia variedad de formas de dosificación. Por ejemplo, el inhibidor de la quinasa del EGFR es preferiblemente administrado vía oral o parenteral, mientras que el oxaliplatino es preferiblemente administrado vía
10 parenteral. Donde el inhibidor de la quinasa del EGFR es erlotinib HCl (Tarceva™), es preferible la administración oral.

[60] El inhibidor de la quinasa del EGFR puede ser administrado con varios vehículos inertes
15 farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, grageas, comprimidos medicinales, caramelos duros, polvos, aerosoles, cremas, pomadas, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, ungüentos, elixires, jarabes, y similares. La administración de tales formas de
20 dosificación se puede llevar a cabo en dosis individuales o múltiples. Los vehículos incluyen diluyentes sólidos o rellenos, medio acuoso estéril y varios solventes orgánicos no tóxicos, etc. Las composiciones farmacéuticas orales pueden ser edulcoradas y/o aromatizadas convenientemente.

[61] El inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino pueden ser combinados junto con varios
25 vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de aerosoles, cremas, pomadas, supositorios, gelatinas, geles,

pastas, lociones, ungüentos, y similares. La administración de tales formas de dosificación se puede llevar a cabo en dosis individuales o múltiples. Los vehículos incluyen diluyentes sólidos o rellenos, medio acuoso estéril, y
5 varios solventes orgánicos no tóxicos, etc.

[62] Todas las formulaciones que comprenden inhibidores de la quinasa del EGFR proteínicos deberían ser seleccionadas para evitar la desnaturalización y/o degradación y pérdida de la actividad biológica del
10 inhibidor.

[63] Métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la quinasa del EGFR son conocidos en el campo, y están descritos, p.ej. en la Publicación de Patente Internacional No. WO 01/34574.
15 Métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden oxaliplatino también son bien conocidos en el campo. En vista de la docencia de la presente invención, métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden tanto un inhibidor quinasa EGFR como
20 oxaliplatino serán aparentes a partir de las publicaciones antes citadas y a partir de nuevas referencias, tales como el Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 18ª edición (1990).

[64] Para la administración oral de inhibidores
25 de la quinasa del EGFR, comprimidos que contengan uno o ambos de los agentes activos se combinan con cualquiera de los varios excipientes tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato

28

dicálcico y glicina, junto con varios disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos compuestos silicatos, junto con aglutinantes de granulación como polivinil
5 pirrolidona, sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato magnesio, lauril sulfato sódico y talco son a menudo muy útiles para finalidades de compresión. Composiciones sólidas de tipo similar también pueden ser utilizadas como relleno en
10 cápsulas de gelatina; materiales preferidos para este propósito incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el inhibidor de la quinasa del EGFR debe ser
15 combinado con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o tinte, y, si se desea, también agentes emulsificantes y/o de suspensionantes, junto con tales diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y varias combinaciones similares de éstos.

20 [65] Para la administración parenteral de uno o ambos agentes activos, se pueden emplear soluciones de aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles que comprendan el agente activo o una sal soluble en agua correspondiente de
25 éste. Tales soluciones acuosas estériles son preferiblemente tamponadas, y son también preferiblemente isotonizadas, p.ej., con suficiente salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas

para propósitos de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal. Las soluciones oleosas son adecuadas para propósitos de inyección intrarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas
5 soluciones bajo condiciones estériles se consigue fácilmente con las técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en el campo. Cualquier formulación parenteral seleccionada para la administración de inhibidores de la quinasa del EGFR proteínicos deberían
10 ser seleccionados para evitar la desnaturalización y pérdida de actividad biológica del inhibidor.

[66] Adicionalmente, es posible administrar tópicamente uno o ambos de los agentes activos, a través de, por ejemplo, cremas, lociones, gelatinas, geles,
15 pastas, ungüentos, pomadas y similares, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas estándar. Por ejemplo, se puede preparar una formulación tópica que comprenda ya sea un inhibidor quinasa EGFR o oxaliplatino a una concentración alrededor de 0,1% (p/v) a alrededor de 5% (p/v)

20 [67] Para uso veterinario, los agentes activos pueden ser administrados separadamente o juntos a los animales utilizando cualquiera de las formas y por cualquiera de las vías anteriormente descritas. En una realización preferida, el inhibidor de la quinasa del EGFR
25 es administrado en forma de una cápsula, bolus, comprimido, solución oral para animales, por inyección o como implante. Como alternativa, el inhibidor de la quinasa puede ser administrado junto con la comida del animal, y para este

79

propósito un aditivo concentrado de la comida o una premezcla debe ser preparada para la comida normal del animal. El oxaliplatino es preferiblemente administrado en la forma de solución oral para animales, por inyección o
5 como un implante. Tales formulaciones se preparan de una manera convencional de acuerdo con la práctica veterinaria estándar.

[68] La presente invención además proporciona un kit que comprende un envase simple que comprende un
10 inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino. La presente invención además proporciona un kit que comprende un primer envase que comprende un primer envase comprendiendo un inhibidor de la quinasa del EGFR y un segundo envase que comprende oxaliplatino. En una
15 realización preferida, el kit de envases además incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable. El kit además puede incluir un diluyente estéril, el cual se guarda preferiblemente en un envase adicional separado. El kit puede además incluir unas instrucciones de empleo que
20 contengan instrucciones impresas dirigiendo el uso del tratamiento combinado como un método para el tratamiento de cáncer.

[69] Como se usa aquí, el término "inhibidor de la quinasa del EGFR" se refiere a cualquier inhibidor de la
25 quinasa del EGFR que se conoce actualmente en el campo o que será identificado en el futuro, e incluye cualquier entidad química que, bajo la administración a un paciente, resulta en la inhibición de la actividad biológica asociada

81

a la activación del receptor EGF en el paciente, incluyendo cualquiera de los efectos biológicos corriente abajo que resultan de la unión de EGFR a su ligando natural. Estos inhibidores de la quinasa del EGFR incluyen cualquier

5 agente que pueda bloquear la activación de EGFR o cualquiera de los efectos biológicos corriente abajo de la activación de EGFR que son relevantes para el tratamiento de cáncer en un paciente. Tal inhibidor puede actuar uniéndose directamente al dominio intracelular del receptor

10 e inhibiendo su actividad quinasa. Alternativamente, tal inhibidor puede actuar ocupando el sitio de unión a ligando o una porción de éste del receptor de EGFR, así haciendo el receptor inaccesible por su ligando natural y entonces su actividad biológica normal se previene o se reduce.

15 Alternativamente, tal inhibidor puede actuar por modulación de la dimerización de los polipéptidos EGFR, o la interacción del polipéptido EGFR con otras proteínas, o potenciación de la ubiquitinación y la degradación endocítica de EGFR. Inhibidores de la quinasa del EGFR

20 incluyen pero no se limitan a inhibidores de bajo peso molecular, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, constructos antisentido, pequeños RNAs inhibitorios (i.e. interferencia del RNA por dsRNA; RNAi), y ribozimas. En una realización preferida, el inhibidor de la quinasa del EGFR

25 es una pequeña molécula orgánica o un anticuerpo que se une específicamente al EGFR humano.

[70] Inhibidores de la quinasa del EGFR que incluyen, por ejemplo inhibidores de la quinasa del EGFR de

81

quinazolina, inhibidores de la quinasa del EGFR de pirido-
pirimidina, inhibidores de la quinasa del EGFR de pirimido-
pirimidina, inhibidores de la quinasa del EGFR de pirrolo-
pirimidina, inhibidores de la quinasa del EGFR de pirazolo-
5 pirimidina, inhibidores de la quinasa del EGFR de
fenilamino-pirimidina, inhibidores de la quinasa del EGFR
de oxindol, inhibidores de la quinasa del EGFR de
indolocarbazol, inhibidores de la quinasa del EGFR de
ftalazina, inhibidores de la quinasa del EGFR de
10 isoflavonas, inhibidores de la quinasa del EGFR de
quinalconas e inhibidores de la quinasa del EGFR de
tirfostina, tal como aquellos descritos en las siguientes
publicaciones de patente, y todas las sales
farmacéuticamente aceptables y solvatos de dichos
15 inhibidores de la quinasa del EGFR: Publicación
internacional de patentes Nos. WO 96/33980, WO 96/30347,
WO 97/30034, WO 97/30044, WO 97/38994, WO 97/49688, WO
98/02434, WO 97/38983, WO 95/19774, WO 95/19970, WO
97/13771, WO 98/02437, WO 98/02438, WO 97/32881, WO
20 98/33798, WO 97/32880, WO 97/3288, WO 97/02266, WO
97/27199, WO 98/07726, WO 97/34895, WO 96/31510, WO
98/14449, WO 98/14450, WO 98/14451, WO 95/09847, WO
97/19065, WO 98/17662, WO 99/35146, WO 99/35132, WO
99/07701, y WO 92/20642; Solicitud de Patente Europea Nos.
25 EP 520722, EP 566226, EP 787772, EP 837063, y EP 682027;
Patente Estadounidense Nos. 5,747,498, 5,789,427,
5,650,415, y 5,656,643; y Solicitud de patente alemana No.
DE 19629652. Ejemplos adicionales no limitantes de

inhibidores de la quinasa del EGFR de bajo peso molecular incluyen cualquiera de los inhibidores de la quinasa del EGFR descritos en Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8(12):1599-1625.

5 [71] Ejemplos específicos preferidos de
inhibidores quinasa de EGFR de bajo peso molecular que
pueden ser usados de acuerdo con la presente invención
incluyen [6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolin-4-il]-(3-
etinilfenil) amina (también conocido como OSI-774,
10 erlotinib, o Tarceva™ (erlotinib HCl); OSI
Pharmaceuticals/Genentech/Roche) (Patente Estadounidense.
No. 5,747,498; Publicación internacional de patentes No. WO
01/34574, y Moyer, J.D. et al. (1997) Cancer Res. 57:4838-
4848); CI-1033 (anteriormente conocida como PD183805;
15 Pfizer) (Sherwood et al., 1999, Proc. Am. Assoc. Cancer
Res. 40:723); PD-158780 (Pfizer); AG-1478 (University of
California); CGP-59326 (Novartis); PKI-166 (Novartis); EKB-
569 (Wyeth); GW-2016 (también conocido como GW-572016 o
lapatinib ditosilato ; GSK); y gefitinib (también conocido
20 como ZD1839 o Iressa™; Astrazeneca) (Woodburn et al., 1997,
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 38:633). Un inhibidor de la
quinasa del EGFR de bajo peso molecular particularmente
preferido que puede ser usado de acuerdo con la presente
invención es [6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolin-4-il]-(3-
25 etinilfenil) amina (i.e. erlotinib), su sal clorhidrato
(i.e. erlotinib HCl, Tarceva™), u otras formas de sal
(p.ej. erlotinib mesilato).

[72] Anticuerpos basados en inhibidores quinasa de EGFR incluyen cualquier anticuerpo anti-EGFR o fragmento de anticuerpo que pueda bloquear la activación de EGFR parcialmente o completamente por su ligando natural.

5 Ejemplos no limitantes de anticuerpos basados en inhibidores quinasa de EGFR incluyen aquellos descritos en Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77:639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1:1311-1318; Huang, S. M., et

10 al., 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40; y Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59:1236-1243. Así, el inhibidor de la quinasa del EGFR puede ser un anticuerpo monoclonal Mab E7.6.3 (Yang, X.D. et al. (1999) Cancer Res. 59:1236-43), o Mab C225 (ATCC Accession No. HB-8508), o un anticuerpo o

15 fragmento de anticuerpo que tiene la especificidad de unión del mismo. Anticuerpos adecuados monoclonales inhibidores de la quinasa de EGFR incluyen, pero no se limitan a, IMC-C225 (también conocido como cetuximab o Erbitux™; Imclone Systems), ABX-EGF (Abgenix), EMD 72000 (Merck KgaA, Darmstadt), RH3 (York Medical Bioscience Inc.), y MDX-447

20 (Medarex/ Merck KgaA).

[73] Anticuerpos adicionales basados en inhibidores de la quinasa del EGFR pueden ser incrementados de acuerdo con métodos conocidos administrando el antígeno

25 o epítipo apropiado a un animal huésped seleccionado, p.ej., de cerdos, vacas, caballos, conejos, cabras, ovejas, y ratones, entre otros. Varios adyuvantes conocidos en el

campo pueden ser usado para incrementar la producción de anticuerpos.

[74] Aunque anticuerpos útiles en la práctica de la invención pueden ser anticuerpos policlonales, son preferidos los anticuerpos monoclonales. Anticuerpos monoclonales contra EGFR pueden ser preparados y aislados usando alguna técnica que proporcione la producción de moléculas de anticuerpo por líneas celulares continuas en cultivo. Técnicas para la producción y aislamiento incluyen pero no se limitan a la técnica hibridoma originalmente descrita por Kohler y Milstein (Nature, 1975, 256: 495-497); la técnica hibridoma célula B humano (Kosbor et al., 1983, Immunology Today 4:72; Cote et al., 1983, Proc. Nati. Acad. Sci. USA 80: 2026-2030); y la técnica hibridoma EBV (Cole et al, 1985, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96).

[75] Alternativamente, técnicas descritas para la producción de anticuerpos de cadena simple (ver, p.ej., Patente Estadounidense No. 4,946,778) pueden estar adaptados para producir anticuerpos de cadena simple anti-EGFR. Anticuerpos basados en inhibidores de la quinasa del EGFR útiles en la práctica de la presente invención también incluyen fragmentos de anticuerpo anti-EGFR incluyendo pero no se limitan a fragmentos $F(ab')_2$, que pueden ser generados por la digestión de pepsina de una molécula de anticuerpo intacto, y fragmentos Fab, que pueden ser generados reduciendo los puentes disulfato de los fragmentos $F(ab')_2$. Alternativamente, se pueden

86
construir bibliotecas de expresión de Fab y/o scFv (ver, p.ej., Huse et al., 1989, Science 246: 1275-1281) para permitir la rápida identificación de fragmentos que tienen la especificidad deseada para EGFR.

5 [76] Técnicas para la producción y aislamiento de anticuerpos monoclonales y fragmentos de anticuerpo son bien conocidas en el campo, y están descritas en Harlow y Lane, 1988, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, y en J. W. Goding, 1986, Monoclonal
10 Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, London. Anticuerpos anti-EGFR y fragmentos de anticuerpo humanizados también pueden estar preparados de acuerdo con técnicas conocidas tales como aquellas descritas en Vaughn, T. J. et al., 1998, Nature Biotech. 16:535-539 y
15 referencias citadas ahí, y tales anticuerpos o fragmentos de los mismos también son útiles en la práctica de la presente invención

 [77] Inhibidores de la quinasa del EGFR para el uso en la presente invención puede alternativamente estar
20 basado en construcciones oligonucleótidas antisentido. Oligonucleótidos antisentido, incluyendo moléculas de RNA antisentido y moléculas de DNA antisentido, actuarían para bloquear directamente la traducción del mRNA de EGFR por unión a ello y así previenen la traducción de proteínas o
25 incrementan la degradación de mRNA, de esa manera disminuyendo el nivel de proteína quinasa del EGFR, y así la actividad, en una célula. Por ejemplo, oligonucleótidos antisentido de al menos alrededor de 15 bases y

86

complementarias a regiones únicas de la secuencia del transcrito de mRNA que codifica EGFR pueden ser sintetizados, p.ej., por técnicas convencionales de fosfodiéster y administrados por p.ej., inyección intravenosa o infusión. Métodos que usan técnicas antisentido para inhibir específicamente la expresión de genes cuya secuencia es conocida son bien conocidos en el campo (p.ej. ver Patente Estadounidense Nos. 6,566,135; 6,566,131; 6,365,354; 6,410,323; 6,107,091; 6,046,321; y 5,981,732).

[78] Pequeños RNAs inhibitorios (siRNAs) pueden también funcionar como inhibidores de la quinasa del EGFR para utilizar en la presente invención. La expresión del gen EGFR puede ser reducida por contacto del tumor, sujeto o célula con un RNA pequeño de doble cadena (dsRNA), o un vector o constructo que cause la producción de un RNA pequeño de doble cadena, de forma que la expresión de EGFR es inhibida específicamente (esto es, RNA de interferencia o RNAi). Métodos para seleccionar un dsRNA apropiado o un vector codificante para un dsRNA son bien conocidos en el campo para genes cuya secuencia es conocida (p.ej. ver Tuschli, T., et al. (1999) Genes Dev. 13(24):3191-3197; Elbashir, S.M. et al. (2001) Nature 411:494-498; Hannon, G.J. (2002) Nature 418:244-251; McManus, M.T. y Sharp, P. A. (2002) Nature Reviews Genetics 3:737-747; Bremmelkamp, T.R. et al. (2002) Science 296:550-553; Patente Estadounidense Nos. 6,573,099 y 6,506,559; y Publicación de

Patente Internacional Nos. WO 01/36646, WO 99/32619, y WO 01/68836).

[79] Ribozimas también pueden funcionar como inhibidores quinasa EGFR para uso en la presente invención.

5 Ribozimas son moléculas de RNA capaces de catalizar el fraccionamiento específico del RNA. El mecanismo de acción del ribozima implica la hibridación específica de secuencia de la molécula del ribozima con su RNA diana complementario, seguido de fraccionamiento

10 endonucleolítico. Moléculas ribozima con motivos cabeza de martillo hechos por ingeniería que catalizan específicamente y eficientemente el fraccionamiento endonucleolítico de secuencias mRNA de EGFR son por esa razón útiles dentro del objetivo de la presente invención.

15 Los sitios de fraccionamiento del ribozima específicos en cualquier diana RNA potencial son inicialmente identificados por escaneado de la molécula diana para sitios de fraccionamiento ribozima, que típicamente implican las siguientes secuencias, GUA, GUU, y GUC. Una

20 vez identificadas, secuencias cortas de RNA entre 15 y 20 ribonucleótidos correspondientes a la región del gen diana que contiene el lugar de fraccionamiento pueden ser evaluadas por rasgos estructurales predichos, tales como la estructura secundaria, que puede hacer la secuencia

25 polinucleótida inadecuada. La idoneidad de las dianas candidatas también puede ser evaluada ensayando la accesibilidad a la hibridación con oligonucleótidos

complementarios, utilizando, p.ej., ensayos de protección ribonucleasa.

[80] Ambos los oligonucleótidos antisentido y ribozimas útiles como inhibidores de la quinasa del EGFR
5 pueden ser preparados por métodos conocidos. Esto incluye técnicas para síntesis química tales como, p.ej., síntesis química de fosforamidato en fase sólida. Alternativamente, moléculas RNA antisentido pueden ser generadas por transcripción in vitro o in vivo de secuencias de DNA
10 codificantes de moléculas de RNA. Tales secuencias de DNA pueden ser incorporadas en una amplia variedad de vectores que incluyen promotores de RNA polimerasa adecuados tales como los promotores de polimerasa T7 o SP6. Varias modificaciones de los oligonucleótidos de la invención
15 pueden ser introducidas como recursos para aumentar la estabilidad intracelular y la semivida. Posibles modificaciones incluyen pero no se limitan a la adición de secuencias flanqueantes de ribonucleótidos o deoxiribonucleótidos para los extremos 5' y/o 3' de la
20 molécula, o el uso de fosforotioato o 2'-O-metil en lugar de uniones fosfodiesterasa dentro del esqueleto de oligonucleótidos.

[81] La invención también abarca una composición farmacéutica que comprende una combinación de un inhibidor
25 de la quinasa del EGFR y oxaliplatino en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[82] Preferiblemente la composición comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad

89

terapéuticamente efectiva no tóxica de combinación de compuesto inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de ésta).

5 [83] Además, en esta realización preferida, la invención abarca una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, el uso de la cual resulta en la inhibición del crecimiento de células neoplásicas, tumores benignos o malignos, o metástasis, que comprende un
10 vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva no tóxica de combinación de compuesto inhibidor quinasa EGFR y oxaliplatino (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de ésta).

15 [84] El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas con ácidos o bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Cuando un compuesto de la presente invención es ácido, su correspondiente sal puede ser convenientemente preparada a
20 partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre (cúprico y cuproso), férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso (mangánico y
25 manganoso), potasio, sodio, zinc y sales similares. Particularmente preferidas son las sales de calcio, magnesio, potasio y sodio. Sales derivadas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables

20

incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas de aparición natural y sintéticas. Otras bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaina, cafeína, colina, N',N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

[85] Cuando un compuesto de la presente invención es básico, su correspondiente sal puede ser convenientemente preparada con ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetionico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucic, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Particularmente preferidos son el ácido cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

[86] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una combinación de compuesto inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de ésta) como ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Otros agentes terapéuticos pueden incluir aquellos agentes citotóxicos, quimioterapéuticos o anticancerosos, o agentes que potencian los efectos de tales agentes, como se listan anteriormente. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, y intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del huésped particular, y de la naturaleza y severidad de las condiciones para las cuales los ingredientes activos son administrados. Las composiciones farmacéuticas deben ser convenientemente presentadas en forma de dosis unitaria y preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el campo de la farmacia.

[87] En la práctica, los compuestos representados por una combinación de un compuesto inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los componentes de ésta) de esta invención pueden ser combinados como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las técnicas de formulación farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una

amplia variedad de formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para la administración, p.ej. oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser presentadas como unidades discretas adecuadas para la administración oral tales como cápsulas, sellos (cachets) o comprimidos cada uno conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones pueden ser presentadas como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión aceite en agua, o como una emulsión líquida agua en aceite. En adición a las formas de dosificación expuestas anteriormente, una combinación de un compuesto inhibidor de la quinasas del EGFR y oxaliplatino (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de ésta) también pueden ser administradas por medios de liberación controlada y/o dispositivos de liberación. Las composiciones de combinación pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen un paso de asociar los ingredientes activos con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, Las composiciones se preparan uniformemente y mezclando íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. Luego al producto se le puede dar la forma conveniente según la presentación deseada.

69

[88] Así pues, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y una combinación de un compuesto inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de ésta). Una combinación de un compuesto inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de ésta), también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más compuestos activos. Otros compuestos terapéuticamente activos pueden incluir aquellos agentes citotóxicos, quimioterapéuticos o anticancerosos, o agentes que potencian los efectos de tales agentes, como se listan anteriormente .

[89] Así pues en una realización de la presente invención, una composición farmacéutica puede comprender una combinación de un compuesto inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino en combinación con un agente anticanceroso, en donde dicho agente anticanceroso es un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en fármacos alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de los microtúbulos, podofilotoxinas, antibióticos, nitrosoureas, terapias hormonales, inhibidores quinasa, activadores de la apoptosis de células tumorales, y agentes antiangiogénicos.

[90] Los vehículos farmacéuticos utilizados pueden ser, por ejemplo, un sólido, líquido, o gas. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato

94

65
magnesio, y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva, y agua. Ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

5 [91] En la preparación de composiciones para formas de dosificación oral, cualquier medio farmacéutico adecuado puede ser utilizado. Por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares pueden ser utilizados para
10 elaborar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes para la granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares pueden ser
15 utilizados para elaborar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Dada su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas por medio de los cuales los vehículos farmacéuticos sólidos son utilizados.
20 Opcionalmente, los comprimidos pueden también ser recubiertos por técnicas estándar acuosas o no acuosas.

0 [92] Un comprimido que contenga la composición de esta invención debe ser preparado por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes
25 accesorios o adyuvantes. Comprimidos por compresión deben ser elaborados por compresión, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma de libre fluido tal como polvos o gránulos, opcionalmente mezclados con un

95

aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente dispersante o tensioactivo. Los comprimidos moldeados deben ser elaborados en una máquina de moldear adecuada, una mezcla de un compuesto polvoriento humectado con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferiblemente de alrededor de 0,05mg a alrededor de 5g de ingrediente activo y cada sello (cachet) o cápsula preferiblemente contiene de alrededor de 0,05mg a alrededor de 5g de ingrediente activo.

10 [93] Por ejemplo, una formulación pretendida para la administración oral a humanos puede contener de alrededor de 0,5mg a alrededor de 5g de agente activo, combinada con la cantidad apropiada y conveniente de material vehículo que puede variar de alrededor de 5 a 15 alrededor del 95 por ciento de la composición total. Formas de dosificación unitaria contendrán generalmente entre de alrededor de 1mg a alrededor de 2g de ingrediente activo, típicamente 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 800mg, o 1000mg.

20 [94] Composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración parenteral pueden ser preparadas como soluciones o suspensiones de compuestos activos en agua. Un surfactante adecuado puede ser incluido tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. 25 También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de éstos en aceites. Además, un conservante puede ser incluido para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

[95] Composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones. Además, las composiciones pueden estar en la forma de polvos estériles para la
5 preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe fluir efectivamente para una más fácil administración en jeringa. Las composiciones farmacéuticas deben ser estériles bajo
10 las condiciones de elaboración y almacenamiento; así pues, preferiblemente deben ser protegidas contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol,
15 polioles (p.ej., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales, y mezclas adecuadas de éstos.

[96] Composiciones farmacéuticas de la presente invención puede estar en una forma adecuada para aplicación
20 tópica tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo, o similar. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden ser preparadas, utilizando una combinación de un compuesto inhibidor de la
25 quinasa EGFR y oxaliplatino (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los componentes de ésta) de esta invención, vía métodos de procesamiento convencionales. Como un ejemplo, una crema o un ungüento se

prepara mezclando material hidrofílico y agua, junto con alrededor de 5% en peso a alrededor de 10% en peso del compuesto, para producir una crema o ungüento con la consistencia deseada.

5 [97] Composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para la administración rectal en donde el vehículo es sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y
10 otros materiales utilizados normalmente en el campo. Los supositorios deben ser convenientemente elaborados primero mezclando la composición con el vehículo(s) ablandado o fundido seguido por enfriamiento y moldeado en moldes.

 [98] En adición a lo antes mencionado acerca de
15 los ingredientes vehículos, las formulaciones farmacéuticas antes descritas deben incluir, si es apropiado, uno o más ingredientes vehículos tales como diluentes, tamponadores, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo
20 antioxidantes) y similares. Además, otros adyuvantes pueden ser incluidos para isotonizar la formulación con la sangre del recipiente propuesto. Composiciones conteniendo una combinación de un compuesto inhibidor de la quinasas del EGFR y oxaliplatino (incluyendo sales farmacéuticamente
25 aceptables de los compuestos de ésta) pueden ser preparados en forma de polvo o de concentrado líquido.

 [99] Los niveles de dosis de los compuestos de la combinación de esta invención serán aproximadamente los

aquí descritos, o como se describe en el campo para estos compuestos. Se entiende, de todas formas, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores incluyendo edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármaco y la severidad de la enfermedad en particular que está siendo tratada.

[100] Esta invención será mejor comprendida a partir de los Detalles Experimentales de a continuación. De todas formas, un experto en el campo apreciará rápidamente que los métodos específicos y resultados discutidos son meramente ilustrativos de la invención como se describe más completamente en las reivindicaciones que siguen más adelante, y no se consideran en ningún caso limitadas a eso.

[101] **Detalles Experimentales:**

[102] RESUMEN Y CONCLUSIONES

[103] Erlotinib (Tarceva™, OSI-774) es una molécula pequeña inhibidora potente de EGFR (HER1, erbB1) tirosina quinasa (TQ), con biodisponibilidad oral. Erlotinib inhibe la fosforilación del dominio tirosina quinasa EGFR, así bloqueando la transducción de señal clave en moléculas corriente abajo del receptor. Erlotinib se está probando en ensayos clínicos de Fase III en NSCLC y también está siendo probado en otros tipos de tumores sólidos. Oxaliplatino se usa en la administración de pacientes con cáncer colorrectal avanzado. En nuestros

at

79

estudios, la actividad antitumoral de erlotinib se ha evaluado en dos modelos de xenoinjerto de tumor colorrectal humano (LoVo y HCT116) en ratón atímico. Ambos tipos de células expresan el EGFR y tienen un tiempo de duplicación similar in vitro e in vivo. Erlotinib se administró como monoterapia o en combinación con oxaliplatino a ratones con tumores LoVo o HCT116 establecidos. Los fármacos se combinaron a sus dosis terapéuticas máximas respectivas o a dosis subóptimas.

[104] En el modelo LoVo, el tratamiento del ratón con erlotinib a 100 mg/kg resultó en inhibición profunda del crecimiento del tumor ($TGI > 100\%$, $p < 0,001$), con 6/10 ratones mostrando regresiones parciales (RP). A 25 mg/kg, el tratamiento con erlotinib causó una inhibición significativa del crecimiento del tumor ($TGI = 79\%$, $p < 0,001$). Oxaliplatino administrado a 10 mg/kg o 5 mg/kg mostró una actividad antitumoral marginal en el modelo LoVo ($TGI = 39\%$, $p = 0,056$; $TGI = 33\%$, $p = 0,06$). La combinación de erlotinib y oxaliplatino a sus dosis terapéuticas respectivas resultó en el aumento de la actividad antitumoral ($TGI > 100\%$, $p < 0,001$) en la inmensa mayoría de ratones tratados. Esta actividad aumentada era superior a la actividad de los agentes individuales. La co-administración de erlotinib/oxaliplatino a dosis subóptimas, resultó en el aumento de la actividad antitumoral ($TGI = 75\%$) comparado con la actividad de la monoterapia.

[105] El oxaliplatino administrado a 10 mg/kg o 5 mg/kg mostró una actividad antitumoral marginal en el

modelo HCT116 (TGI=26%, p=0,307; TGI=21%, p=0,273, respectivamente; dato no mostrado). Esto es similar a nuestros descubrimientos en el modelo LoVo y nos ha conducido a la cuestión si esta literatura de dosis derivadas y regímenes es óptima. La combinación de erlotinib y oxaliplatino a cualquiera de sus dosis terapéuticas máximas respectivas o dosis subóptimas no hicieron nada para incrementar la actividad anti-tumoral contra el tumor modelo HCT116 en ratones tratados (dato no mostrado). Así, los datos para combinar oxaliplatino y Tarceva™ pueden variar según las diferencias en la biología molecular de líneas tumorales de cáncer colorrectal o tumores dados.

[106] Juntos, los datos soportan la conclusión que erlotinib, especialmente a dosis subóptimas, puede incrementar la actividad antitumoral del oxaliplatino, sin incrementar la toxicidad, en un modelo de xenoinjerto de cáncer colorrectal humano. Estos datos dan soporte la evaluación clínica de erlotinib en cáncer colorrectal humano.

[107] Glosario de Abreviaciones

Bwl	Pérdida de peso corporal
CMC	Carboximetilcelulosa
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidermal
EGFRi	Inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidermal
ip	Intraperitoneal
iv	Intravenosa

DMT	Dosis máxima tolerada
NSCLC	Células de cáncer de pulmón no pequeñas
q3d	Dosificar cada tres días
q4d	Dosificar cada cuatro días
q6d	Dosificar cada seis días
q7d	Dosificar cada siete días
qd	Una vez al día (dosificación)
po	Oral
PBS	Tampón de fosfato salino
SEM	Desviación estándar de la media
TGI	Inhibición del crecimiento del tumor

[108] **Materiales y Métodos**

[109] El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia antitumoral de la pequeña molécula inhibidora del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFRi) Tarceva™ en combinación con oxaliplatino en xenoinjertos colorrectales humanos LoVo, crecidos en hembras ratones un/un atímicos. El oxaliplatino es un agente corrientemente usado clínicamente en el tratamiento de cáncer colorrectal solo y en combinación con otros agentes quimioterapéuticos y/o radiación, dependiendo del estado de la enfermedad. En este estudio, los fármacos se combinaron a sus dosis respectivas máximas toleradas (DMT) y también combinado junto a dosis subóptimas. Todas las dosis incluidas en los grupos de combinación también fueron incluidas en el estudio como armas de la monoterapia. El intento fue para conseguir la máxima relación eficacia / regresión sin incremento de la toxicidad.

[110] Animales

[111] Hembras de ratones desnudos (10/grupo),
obtenidas de Charles River Laboratories (Wilmington, MA)
con una edad de 4-6 semanas, y se usaron cuando tenían ~10-
5 12 semanas y pesaban ~23-25 gramos. La salud de todos los
animales se determinó diariamente por observación gruesa de
los animales experimentales y por análisis de muestras de
sangre de animales centinela que se alojaron en colgadores
de la estantería. A todos los animales se les permitía
10 aclimatarse y protegerse del estrés relacionado con el
transporte durante una semana antes de la manipulación
experimental. Agua autoclavada y comida irradiada (5058-ms
Pico chow (ratón) Purina, Richmond, IN) se proporcionaron
ad libitum, y los animales se mantuvieron en un ciclo de 12
15 horas de luz y oscuridad. Jaulas, lechos y botellas de agua
fueron autoclavadas antes del uso y se cambiaron
semanalmente. Los ratones estaban alojados a 10-12 animales
por jaula de policarbonato (17,5 x 9 x 6 pulgadas) con ropa
de cama con Certificado BetaChip (Northeastern Products,
20 Warrensburg, NY). Todos los experimentos in vivo se
desempeñaron de acuerdo con protocolos aprobados por Roche
Animal Care y Use Committee (RACUC). La facilidad de Roche
Animal Care está completamente acreditada por el American
Association for the Accreditation of Lab Animal Care
25 (AAALAC).

[112] Tumores

[113] Células LoVo crecieron en F-12K + 20% FBS
(calor inactivado) y cosecharon. 5×10^6 células

104
/0,2ml/ratón en PBS (Tampón de fosfato salino) se implantaron subcutáneamente en el flanco derecho el 08/16/02 para el estudio de eficacia 540.

[114] Agente de prueba

5 [115] Tarceva™ para el estudio 540 se formuló como una suspensión (12,5 o 3,125 mg/ml) en carboximetilcelulosa sódica (CMC)-7L2 (3 mg/ml) y Tween 80 (1 mg/ml) en agua estéril para inyectables. El compuesto formulado se adoptó en un lote durante las tres semanas enteras del estudio.

10 [116] El oxaliplatino se proporcionó en forma clínica. Se formuló en el vial preempaquetado con dextrosa 5% de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta, suministrando una solución que contiene 5 mg/ml de compuesto activo. Una alícuota de las soluciones del vial
15 de stock se cogieron por cada grupo de dosis representando el fármaco necesario para el grupo por la duración entera del estudio y se diluyó además con salina estéril, para proporcionar una solución que suministra una dosis de volumen 0,2 ml por cada animal individual.

20 [117] Randomización

[118] Para el estudio 540, los animales se randomizaron de acuerdo con el volumen del tumor el día 17 después de la implantación del tumor de tal manera que todos los grupos tenían un volumen significativo similar
25 inicial del tumor de 100-150mm³.

[119] Diseños del estudio

[120] El diseño del estudios se muestra en la Tabla 1.

104

105

[121] Tabla 1: Eficacia de los grupos de dosis para LoVo del estudio 540 con Tarceva™ y Oxaliplatino

Grupo	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Frecuencia	Vía
1	Vehículo oral/ Vehículo IP	0	qd/q3d	Oral/IP
2	Tarceva™	100	qd	Oral
3	Tarceva™	25	qd	Oral
4	Oxaliplatino	10	q7d	IP
5	Oxaliplatino	5	q7d	IP
6	Tarceva™/ Oxaliplatino	100/10	qd/q7d	Oral/IP
7	Tarceva™/ Oxaliplatino	25/5	qd/q7d	Oral/IP

[122] Tratamiento

5 [123] Para el estudio de eficacia 540, el tratamiento empezó el 9/5/02 (Día 18 posterior al implante del tumor). Se administró Tarceva™ usando una jeringa de 1cc y 18 agujas de cebadura calibrada (0,2 ml/animal). Se administró oxaliplatino vía IP usando una jeringa de 1-cc y

10 26 agujas calibradas (0,2 ml/animal). Todos los grupos se trataron q7d durante 3 semanas (3 inyecciones en total). El tratamiento terminó el 09/23/02 (Día 39 posterior al implante del tumor) para todos los animales. La exposición final del fármaco de estudio no se realizó en este estudio.

15 [124] Patología / Necropsia

105

[125] Se realizó una necropsia completa a cinco ratones por forma de tratamiento de todos los grupos restantes. Sangre íntegra se recogió también para la hematología y química clínica. Se eliminaron tumores y se
5 fijaron en formalino de zinc y posteriormente se incrustó con parafina. Se puede realizar inmunohistoquímica en estas secciones para evaluar la vía TUNEL de la apoptosis y la vía proliferativa de índice Ki67. La necrosis también puede ser evaluada en las secciones manchadas H&E.

10 [126] Monitorización

[127] Las medidas de los tumores y pesos de los ratones se cogieron dos-tres veces por semana para LoVo. Todos los animales se siguieron individualmente a través del experimento.

15 [128] Cálculos & Análisis estadísticos

[129] La pérdida de peso se representó gráficamente como porcentaje del cambio en la media del peso corporal del grupo, usando la fórmula:

$$[130] \quad ((W - W_0)/W_0) \times 100,$$

20 [131] donde 'W' representa la media del peso corporal del grupo tratado en un día particular, y 'W₀' representa la media del peso corporal del mismo grupo tratado al inicio del tratamiento. La pérdida máxima de peso también se representó usando la formula anterior, y se
25 indicó el máximo porcentaje de pérdida de peso que se observó en cualquier momento durante el experimento entero para un grupo en particular.

[132] Los datos de la eficacia se representaron gráficamente como la media del volumen del tumor + la desviación estándar de la media (SEM). Los volúmenes de tumores de los grupos tratados se presentaron como
5 porcentajes de volúmenes de tumor de grupos control (%T/C), usando la fórmula:

$$[133] \quad 100 \times ((T - T_0)/(C - C_0)),$$

[134] cuando T representaba la media del volumen del tumor de un grupo tratado en un día específica durante
10 el experimento, T₀ representaba la media del volumen del tumor del mismo grupo tratado en el primer día del tratamiento; C representaba la media del volumen del tumor de un grupo control en un día específico durante el experimento, y C₀ representaba la media del volumen del
15 tumor del mismo grupo tratado en el primer día del tratamiento.

[135] El volumen del tumor (en milímetros cúbicos) se calculó usando la fórmula elipsoide:

$$[136] \quad (D \times (d^2))/2$$

20 [137] donde 'D' representa el diámetro de largo del tumor, y 'd' representa el diámetro pequeño.

[138] En algunos casos, la regresión del tumor y/o porcentaje de cambio en el volumen del tumor se calcularon usando la fórmula:

$$25 \quad [139] \quad ((T - T_0)/T_0) \times 100$$

[140] donde 'T' representa la media del volumen del tumor del grupo tratado un día particular y 'T₀'

107

107

108

representa la media del volumen del tumor del mismo grupo tratado al inicio del tratamiento.

[141] Se determinaron análisis estadísticos por la prueba de suma de rangos y One Way Anova y después de esto la prueba t de Bonferroni (SigmaStat, version 2.0, Jandel Scientific, San Francisco, CA). La diferencias entre grupos se consideraron significativas cuando la probabilidad tenía un valor (p) < 0,05.

[142] **Resultados y Discusión**

10 [143] **RESULTADOS**

[144] Toxicidad

[145] Muertes no programadas

[146] Tarceva™ y Oxaliplatino - Experimento 540.

[147] El día 28 después de la implantación del tumor, el ratón # 4 y # 7 de la Tarceva™ 100 mg/kg, Oxaliplatino. Ambos habían perdido alrededor del 20 % del peso corporal (Figuras 1 y 4). No descubrimientos aparentes en la necropsia.

[148] Cambios del peso y Signos Clínicos

20 [149] Tarceva™ y Oxaliplatino Experimento 540

[150] Toxicidad clara era evidente en la combinación de Tarceva™ 100 mg/kg, Oxaliplatino 10 mg/kg (Group 6) muy pronto en el estudio, con un promedio de pérdida de peso del -15% y un severo enrojecimiento de la piel después de cinco a siete días del tratamiento (días 22-30 después de la implantación del tumor) (Figuras 1 y 4). Sobre el día 25 después de la implantación del tumor, este grupo tenía un promedio de pérdida de peso del 15%.

108

Dos animales murieron el día 26 después de la implantación del tumor. Posteriormente se ajustaron las dosis de los animales para el resto del estudio.

[151] Los ratones tratados con 100 mg/kg Tarceva™
5 (Grupo 2) presentaron el enrojecimiento clásico de la piel como se ha visto en varios estudios pasados. No se notaron otros signos de toxicidad en los otros grupos de dosis por evaluación midiendo los cambios en el peso corporal y la observación gruesa de los animales individualmente (Figuras
10 1 y 4).

[152] Eficacia

[153] Tarceva™ y Oxaliplatino Experimento 540
(Figuras 2 y 5)

[154] Al final del estudio (día 39 después del
15 implante del tumor, día 19 del tratamiento) la eficacia significativa del tumor contra el xenoinjerto colorrectal LoVo se vio otra vez con monoterapia de Tarceva™ a 100 mg/kg qd (98%, %T/C = 2%, P = <0,001) con cuatro regresiones parciales (16% y 7%). La baja dosis sub-óptima
20 del agente individual de 25 mg/kg qd Tarceva™ también dio una actividad similar que en estudios pasados mostrando 53% (%T/C = 47%) de inhibición del crecimiento del tumor en este estudio.

[155] El Oxaliplatino se probó en dos dosis
25 monoterapéuticas en este estudio. Se observó una insignificante inhibición del crecimiento de tumores a una dosis de 10 mg/kg q7d ip de Oxaliplatino (39%, %T/C = 61%, P = 0,056). A la dosis subóptima de 5 mg/kg q7d ip,

109

109

solamente se observó el 33% de inhibición del crecimiento de tumores (% T/C = 67%).

[156] Combinaciones de oxaliplatino y Tarceva™ se evaluaron en el xenoinjerto colorrectal LoVo para ver si la actividad antagonista, aditiva o sinérgica prevalecería. Oxaliplatino y Tarceva™ se combinaron a altas dosis de 10mg/kg q7d ip y 100 mg/kg qd po, respectivamente aunque la toxicidad apareció tan pronto como 3 días después del inicio del estudio, y se registraron dos muertes de ratón, con las dosis ajustadas, la mayoría de ratones en el grupo sobrevivió. La inhibición significativa del crecimiento tumoral se ha observado en este grupo de combinación (>100%, %T/C = -12%, P = <0,001) con 80% de los tumores parcialmente retrogradado, con regresiones incompletas registradas. Esta inhibición del crecimiento tumoral podría estar clasificada como sinérgica siendo significativamente mejor que ambas dosis altas de oxaliplatino (P <0,001) y Tarceva™ (P =0,002). Las dosis subóptimas de oxaliplatino a 5 mg/kg q7d ip y Tarceva™ 25 mg/kg qd po también se combinaron. Esta combinación fue bien tolerada por todos los ratones causando una pérdida de peso moderada que recuperaron más tarde. Se observó una inhibición del crecimiento tumoral superior al vehículo control (75%, %T/C = 25%, P = <0,001). Esta inhibición del crecimiento tumoral podría estar clasificada como sinérgica siendo significativamente mejor que oxaliplatino subóptimo (P <0,01) y Tarceva™ subóptimo (P <0,01). Tumores

110

710

representativos de ratones tratados se muestran en la Figura 3.

[157] **DISCUSIÓN**

[158] Recientemente, el EGFR ha aparecido como una
5 diana clave para terapéuticos anticancerosos. Tarceva™ es
un inhibidor selectivo del receptor del factor de
crecimiento epidermal, oralmente activo, que bloquea los
mecanismos de transducción de señal implicados en la
proliferación y supervivencia de células de cáncer, y está
10 en en la fase III del ensayo clínico. En el presente
estudio, evaluamos el uso combinado de Tarceva™ con la
quimioterapia clásica usando el modelo de xenoinjerto
colorrectal humano LoVo. El modelo tumor Lovo representa un
cáncer colorrectal que expresa el EGFR, y así es probable
15 que responda a un inhibidor del receptor del factor de
crecimiento epidermal (Magne N, et al. (2002) Br. J. Cancer
86(9):1518-1523).

[159] El cáncer humano colorrectal representa uno
de los carcinomas humanos más prevalentes. La resección
20 quirúrgica es el único tratamiento curativo. Desde que la
mayoría de pacientes presentan en un estado avanzado de la
enfermedad metástasis extendida, la cirugía sola no es un
método clínico lo suficientemente bueno. Se están buscando
tratamientos más nuevos para mejorar el control de esta
25 enfermedad. Idealmente éstos vendrían en la forma de
entidades de nuevos agentes individuales. La tendencia para
agentes nuevos, sin embargo, es andar tras de objetivos
inherentes solo para células cancerosas. Con este preciso

objetivo viene la suposición de un perfil de toxicidad mejor comparado con los agentes citotóxicos tradicionales.

[160] Estudios iniciales in vivo demostraron claros efectos antitumorales en un amplio espectro de modelos de cáncer incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC), cáncer colorrectal, cáncer de mama, y otros. En estudios actuales, el novedoso inhibidor de EGFR Tarceva™ se combinaba de manera dual con agentes quimioterapéuticos clínicamente relevantes en el modelo de xenoinjerto LoVo. Los agentes se combinaron a sus DMTs para representar el régimen clínico más intensivo. Una combinación de dosis subóptimas que representan ¼ DMT para Tarceva™ + quimioterapia también se evaluaron para mirar su eficacia potenciada o quizás antagonismo.

[161] Muchos citotóxicos tradicionales tienen actividad de agente individual en cáncer colorrectal incluyendo CPT-11, taxol, 5-flourouracilo, y oxaliplatino. Recientemente el oxaliplatino se aprobó para el uso clínico en Europa, por lo tanto la inclusión de este agente en nuestros estudios. Pues sólo respuestas modestas objetivas se vieron con regímenes de monoterapia, la combinación se considera un método mejor. El régimen ideal sería dos agentes con diferentes mecanismos que podrían por lo tanto conseguir potencialmente sinergia a eficacia aditiva con la toxicidad reducida o similar al tratamiento con monoterapia. El inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidermal parece prometer la perspectiva para

TH2

conseguir este objetivo cuando se combina con quimioterapéuticos tradicionales.

[162] Varios inhibidores del EGFR están en los estadios tardíos de desarrollo clínico. Se han desarrollado dos anticuerpos contra EGFR. Cetuximab (C225, Erbitux), un anticuerpo quimérico que competitivamente inhibe la activación del EGFR, y ABX-EGF, un anticuerpo completamente humanizado al EGFR que se postula para escaparse de la degradación post-internalización y por lo tanto se recicla. Se han visto resultados clínicos impresionantes con Cetuximab, y resultados de Fase II a partir de ABX-EGF están pendientes. Varias moléculas pequeñas están en desarrollo también. De interés particular son Iressa™ (ZD1839), CI-1033 y Tarceva™ (OSI-774). CI-1033, estando antes en desarrollo, es un inhibidor irreversible inespecífico de todos los miembros de la familia del EGFR. Datos de estadios clínicos posteriores con este compuesto están pendientes. Iressa™ recibió el aprobado de la FDA como tratamiento de tercera línea para NSCLC en mayo de 2003.

[163] Estudios preliminares se realizaron en ratones hembra desnudos para determinar la dosis máxima tolerada (DMT) de Tarceva™. La MDT se define como una dosis que provoca una pérdida de peso corporal <20% y no la muerte en un estudio de 14 días. Una MDT para Tarceva™ en la formulación CMC/Tween en un estudio MDT fue 100 mg/kg qd, con 200 mg/kg qd mostrando toxicidad. No obstante, nuestros estudios de eficacia previos también han mostrado

que 150 mg/kg de Tarceva™ dados una vez al día en CMC/Tween se tolera bien durante 3 semanas. Basado en la literatura, en el estudio se adoptó una dosis de oxaliplatino de 10mg/kg, una vez a la semana intraperitoneal (Cividalli A, et al. (2002) Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 52(4):1092-1098).

[164] En los estudios actuales, el nuevo inhibidor EGFR Tarceva™ se combinó con el agente quimioterápico clínicamente relevante oxaliplatino en el modelo de xenoinjerto colorrectal LoVo. Oxaliplatino se combinó a la máxima dosis terapéutica para representar el régimen clínico más intenso. Una combinación de dosis subóptimas de Tarceva™ + oxaliplatino también se avaluó para buscar eficacia potenciada o quizás anatagonismo.

[165] Los datos muestran claramente la actividad impresionante del agente individual de cada uno de los agentes en el xenoinjerto de tumor colorrectal humano LoVo a sus dosis máximas terapéuticas respectivas (Tarceva™ 100 mg/kg >100% TGI, $p \leq 0,001$, 93%, TGI, $p \leq 0,001$ (experimento 525 y 540, respectivamente) con el 40-60% de los tumores parcialmente retraídos. La dosis baja sub-óptima del agente individual Tarceva™ (25 mg/kg qd) mostró una inhibición del crecimiento del tumor alrededor del 53-79% .

[166] Combinaciones de Tarceva™ y oxaliplatino también se avaluaron en el xenoinjerto colorrectal LoVo para ver si prevalecía la actividad antagonista, aditiva o sinérgica. Oxaliplatino y Tarceva™ se combinaron a las altas dosis de 10 mg/kg q7d ip y 100 mg/kg qd po y bajas

X14

115

dosis de 5mg/kg q7d ip oxaliplatino y Tarceva™ 25mg/kg, respectivamente. Aunque la toxicidad apareció tan temprano como a los 5 días después del inicio del estudio, con dos ratones muertos, con ajuste de dosis, la mayoría de los ratones del grupo sobrevivieron. Inhibición del crecimiento tumoral significativa se observó en un grupo de combinación de altas dosis (>100%, %T/C = -12%, P = <0,001) con un 80% de regresión parcial del tumor. Esta inhibición del crecimiento tumoral podría ser clasificada como sinérgica siendo significativamente mejor que ambos agentes individuales en dosis elevadas oxaliplatino (P <0,001) y Tarceva™ (P <0,001). Las dosis sub-óptimas de oxaliplatino en 5 mg/kg q7d iv y Tarceva™ 25 mg/kg qd po también se combinaron. Esta combinación fue bien tolerada por todos los ratones provocando sólo una ligera pérdida de peso o signos de toxicidad poco precisos. Se observó inhibición significativa del crecimiento tumoral superior al vehículo control (75%, %T/C = 25%, P ≤0,001)... Esta inhibición del crecimiento tumoral se podría clasificar como sinérgica siendo significativamente mejor que ambas dosis sub-óptimas de oxaliplatino (P =0,009) y Tarceva™ (P <0,001).

[167] CONCLUSIÓN

[168] Erlotinib (Tarceva™, OSI-774) es una molécula pequeña inhibidora potente de la tirosín quinasa (TQ) de EGFR (HER1, erbB1), con biodisponibilidad oral. Erlotinib inhibe la fosforilación del dominio tirosina quinasa EGFR, así bloqueando la transducción de señal clave en moléculas corriente abajo del receptor. Erlotinib se

115

116

está probando en ensayos clínicos de Fase III en NSCLC y también está siendo probado en otros tipos de tumores sólidos. Oxaliplatino se usa en la administración de pacientes con cáncer colorrectal avanzado. En nuestros

5 estudios, la actividad anti-tumoral de erlotinib se ha evaluado en dos modelos de xenoinjerto de tumor colorrectal humano (LoVo y HCT116) en un ratón atímico. Ambos tipos de células expresan el EGFR y tienen un tiempo de duplicación similar in vitro e in vivo. Erlotinib se administró como

10 monoterapia o en combinación con oxaliplatino a ratones con tumores LoVo o HCT116 establecidos. Los fármacos se combinaron a sus dosis terapéuticas máximas respectivas o a dosis subóptimas. En el modelo LoVo, el tratamiento del ratón con erlotinib a 100 mg/kg resultó en inhibición

15 profunda del crecimiento del tumor ($TGI > 100\%$, $p < 0,001$), con 6/10 ratones mostrando regresiones parciales (RP). A 25 mg/kg, el tratamiento con erlotinib causó una inhibición significativa del crecimiento del tumor ($TGI = 79\%$, $p < 0,001$). Oxaliplatino administrado a 10 mg/kg o 5 mg/kg mostró una

20 actividad anti-tumoral marginal en el modelo LoVo ($TGI = 39\%$, $p = 0,056$; $TGI = 33\%$, $p = 0,06$). La combinación de erlotinib y oxaliplatino a sus dosis terapéuticas respectivas resultó en el aumento de la actividad anti-tumoral ($TGI > 100\%$, $p < 0,001$) en la inmensa mayoría de ratones tratados. Esta

25 actividad aumentada era superior a la actividad de los agentes individuales. La co-administración de erlotinib/oxaliplatino a dosis subóptimas, resultó en el aumento de

XHB

la actividad anti-tumoral (TGI=75%) comparado con la actividad de la monoterapia.

[169] El oxaliplatino administrado a 10 mg/kg o 5 mg/kg mostró una actividad anti-tumoral marginal en el modelo HCT116 (TGI=26%, p=0,307; TGI=21%, p=0,273, respectivamente; dato no mostrado). Esto es similar a nuestros descubrimientos en el modelo LoVo y nos ha conducido a la cuestión si esta literatura de dosis derivadas y regímenes es óptima. La combinación de erlotinib y oxaliplatino a cualquiera de sus dosis terapéuticas máximas respectivas o dosis subóptimas no hicieron nada para incrementar la actividad anti-tumoral contra el tumor modelo HCT116 en ratones tratados (dato no mostrado). Sin embargo, los datos para combinar oxaliplatino y Tarceva™ pueden variar según las diferencias en la biología molecular de líneas tumorales de cáncer colorrectal o tumores dados.

[170] Juntos, los datos dan soporte a la conclusión que erlotinib, especialmente a dosis subóptimas, puede incrementar la actividad anti-tumoral del oxaliplatino, sin incrementar la toxicidad, en un modelo de xenoinjerto de cáncer colorrectal humano. Estos datos dan soporte a la evaluación de erlotinib en cáncer colorrectal humano.

[171] **Incorporación por Referencia**

[172] Todas las patentes, solicitudes de publicación de patentes y otras referencias mencionadas

112

X17

118

aquí por la presente están explícitamente incorporadas aquí por referencia.

[173] **Equivalentes**

[174] Aquellos expertos en el campo reconocerán, o
5 son capaces de verificar, usando no más que experimentos
rutinarios, muchos equivalentes de realizaciones
específicas de la invención específicamente descrita aquí.
Se intenta que tales equivalentes se abarquen dentro del
alcance de las reivindicaciones siguientes.

AAB

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Una composición farmacéutica, en particular para el uso en el cáncer, comprendiendo un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino, en un vehículo farmacéuticamente
5 aceptable.

2. Una composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR es erlotinib.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2,
10 en donde el erlotinib en la composición está presente como una sal de clorhidrato.

4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, adicionalmente conteniendo otro u otros agentes anticancerosos.

5. Un método para la elaboración de un medicamento
15 propuesto para el tratamiento de tumores o metástasis de tumor, caracterizado en que se utilizan un inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino.

6. El método de la reivindicación 5, en donde el
20 medicamento es propuesto para el cáncer.

7. El método de la reivindicación 5 o 6, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino se encuentran en la misma formulación.

8. El método de la reivindicación 5 o 6, en donde el
25 inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino se encuentran en formulaciones diferentes.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR y

719

oxaliplatino son propuestos para ser administrados al paciente por la misma vía.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR y oxaliplatino son propuestos para ser administrados al paciente por diferente vía.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde se utiliza el inhibidor de la quinasa del EGFR erlotinib.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en donde erlotinib es propuesto para ser administrado al paciente por administración parenteral u oral.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en donde oxaliplatino es propuesto para ser administrado al paciente por administración parenteral.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, que contenga adicionalmente otro u otros agentes anticancerosos.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en donde los otros agentes anticancerosos son seleccionados a partir de un agente alquilante, ciclofosfamida, clorambucilo, cisplatino, busulfán, melfalán, carmustina, estreptozotocina, trietilenmelamina, mitomicina C, un anti-metabolito, metotrexato, etopósido, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracilo, capecitabina, dacarbazina, un antibiótico, actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, bleomicina, mitramicina, un alcaloide, vinblastina, paclitaxel, un

720

glucocorticoide, dexametasona, un corticosteroide, prednisona, inhibidores enzimáticos de nucleósidos, hidroxurea, una enzima de depleción de aminoácidos, asparaginasa, leucovorina, y derivados del ácido fólico.

5 16. Un método para la preparación de una composición farmacéutica útil para el tratamiento de tumores o metástasis tumoral en un paciente, implicando combinar oxaliplatino con un inhibidor de la quinasa del EGFR.

10 17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en dónde el inhibidor de la quinasa del EGFR es erlotinib.

18. El método de la reivindicación 17, que además comprende combinar un vehículo farmacéuticamente aceptable con el oxaliplatino y erlotinib.

15 19. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, adicionalmente comprende otro u otros agentes anticancerosos.

20 20. Una composición de acuerdo con la reivindicación 19, en dónde dicho otro agente anticanceroso es un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en fármacos alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de microtúbulos, podofilotoxinas, antibióticos, nitrosoureas, terapias hormonales, inhibidores quinasa, activadores de la apoptosis de células tumorales, y agentes antiangiogénicos.

25 21. El método de la reivindicación 5, en dónde los tumores o metástasis tumorales a ser tratadas son tumores colorrectales o metástasis tumorales.

22. Una composición farmacéutica, en particular para uso en el cáncer, que comprende (i) una primera cantidad

121

efectiva de inhibidor de la quinasa del EGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; y (ii) una segunda cantidad efectiva de oxaliplatino.

23. Una composición farmacéutica, en particular para
5 uso en el cáncer, que comprende (i) una primera cantidad subterapéutica de un inhibidor de la quinasa del EGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; y (ii) una segunda cantidad subterapéutica de oxaliplatino.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la
10 reivindicación 22 o 23, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR es erlotinib.

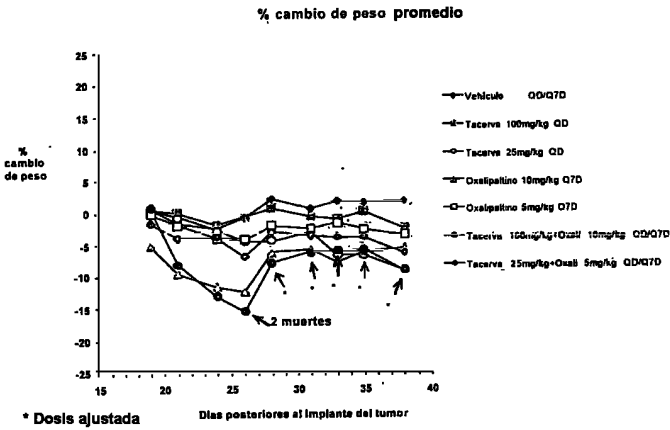
15

20

25

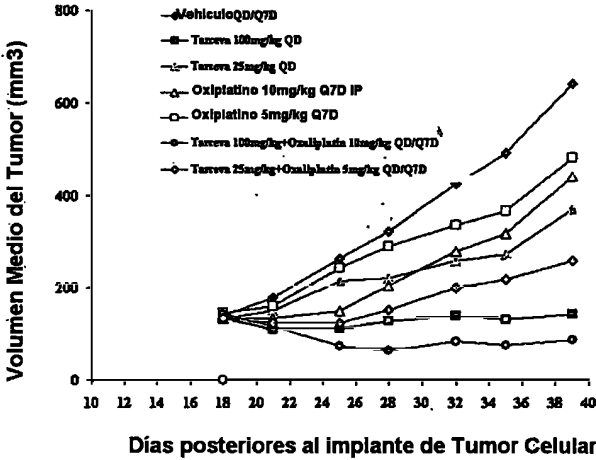
782

Figura 1 Eficacia gráfica del peso de Experimento 540



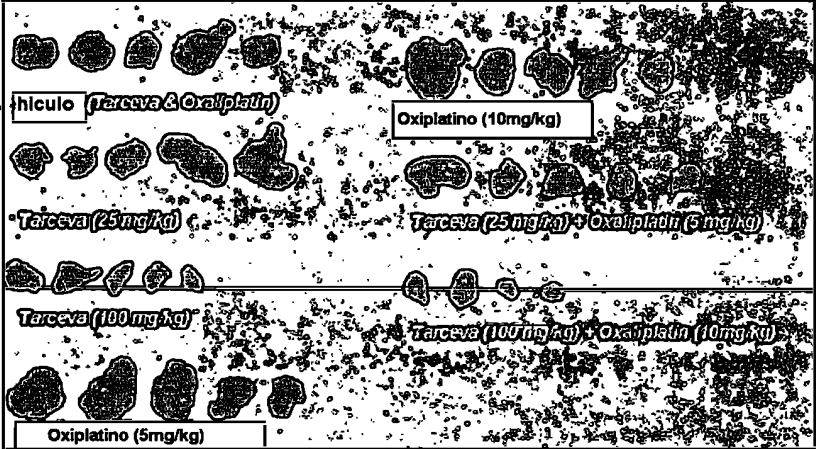
Eficacia del Experiento 540

Figura 2 Eficacia de Terceva Combinado con Oxiplatino en xenoinjerto de colon humano LoVo en Ratones Desnudos



784

Figura 3 Tumores tratados representativos del estudio 540



7/25

Figura 4 RESUMEN DE TOXICIDAD DEL EXPERIMENTO 540

Resumen de toxicidad

Grupo	Frecuencia	Via	% cambio en el peso corporal al final del estudio		Incremento máximo del peso %	mortalidad	Razón de mortalidad
			Día 38	Perdida máxima de peso %			
Vehículo	QD/Q7D	PO/IP	1.8	-2.48	2.16	0	
Tacerva 25mg/kg	QD	IP	-2.4	-2.36	0.74	0	
Tacerva 25mg/kg	QD	IP	-9.1	-9.10	0.41	0	
Oxiplatino 10mg/kg	Q7D	IP	-5.5	-12.42	-5.15	0	
Oxiplatino 5mg/kg	Q7D	IP	-3.5	-4.18	-0.10	0	
Tacerva 100 mg/kg +Oxiplatino 10mg/kg	QD/Q7D	PO/IP	-9.1	-15.51	0.72	2	Toxicidad *
Tacerva 25 mg/kg +Oxiplatino 10mg/kg	QD/Q7D	PO/IP	-6.3	-6.89	-1.70	0	

*en animales dosis ajustada posteriormente

Figura 5 RESUMEN DE LA EFICACIA DEL EXPERIMENTO 540

Resumen final del estudio
ONCEFF 540

Grupo	Frecuencia	Via	Volumen medio del tumor (mm ³) al iniciar el estudio			Volumen medio del tumor (mm ³) al final del estudio			T/C al final del estudio %	% Inhibición al final del estudio %	Valor p al final del estudio	Regresión parcial	Regresión completa
			vehículo	SEM	SD	vehículo	SEM	SD	Día 39	Día 39	Día 39		
Vehículo	PO/IP	PO/IPD	139.8	±13.16	±41.61	641.27	±72.21	±228.34	-	-	-	-	-
Tacerva 25mg/kg	QD	PO	134.56	±13.57	±42.90	143.00	±12.13	±38.36	2	98	<0.001	4	0
Tacerva 25mg/kg	QD	PO	132.74	±18.75	±58.28	369.94	±59.27	±187.43	47	53	0.010	0	0
Oxiplatino 10mg/kg	Q7D	IP	134.47	±7.40	±23.40	441.33	±62.93	±199.00	61	39	0.056	0	0
Oxiplatino 5mg/kg	Q7D	IP	146.60	±15.71	±49.67	481.08	±34.29	±108.44	67	33	0.060	0	0
Tacerva 100 mg/kg +Oxiplatino 10mg/kg	QD/Q7D	PO/IP	144.79	±16.69	±52.77	86.98	±14.04	±39.70	-12	112	<0.001	8	0
Tacerva 25 mg/kg +Oxiplatino 10mg/kg	QD/Q7D	PO/IP	133.48	±9.31	±29.43	259.76	±16.41	±51.88	25	75	<0.001	0	0

122

**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] 48
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 123
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

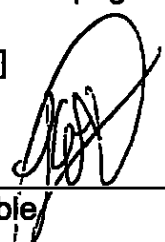
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha **27 DIC. 2006**

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

129

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

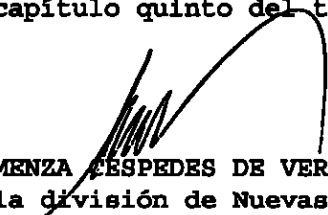
REFERENCIA	Radicación No.	06 129577
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/005638
	Fecha inicio fase nacional	03/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1521

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

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA ESPEDEZ DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007
adpa10