

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-129577- -00001-0000
Rec: 2007-03-22 16:22:29 Dep. 2020 NUEVAS CREACIONES
TR. 11 PATENTE II
Evo: 3/0 FASE NACIONAL II
Act 444 RESPUESTA REQUE. Folios: 22

Re: P1.-E. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención
Fase Nacional PCT para "TRATAMIENTO CON OXALIPLATIN Y UN
INHIBIDOR DEL EGFR".-Clase A61K 33/24.-Expediente número
06-129.577.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 2 de Febrero de 2007.
2. Atentamente me permito presentar a ese Despacho el documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mi representado de sus derechos sobre el mismo, debidamente apostillado y junto con su Traducción Oficial No. IEM/021/007 debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 571096 de 26 de Febrero de 2007.
3. Asimismo y en respuesta al requerimiento arriba mencionado, atentamente me permito aclarar a ese Despacho que los anexos del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Art. 36.2.b Tratado del PCT) relacionado a la Solicitud de Patente de la referencia, fueron presentados junto con su Traducción, como anexo a la Solicitud radicada el día 27 de Diciembre de 2006, cuyo número de expediente se encuentra arriba citado; tal y como consta en los folios 31 a 46 del mismo.

En vista de lo anterior, anexo a este memorial copia del mencionado Reporte tal y como se presentó con sus respectivos folios.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

131

(Convención de la Haya, Octubre de 1961)

- 571096
Angela Perez
CUIA PRIMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE LA PEÑA
LAS OJICIDES SIN LACADAS

**MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

**JEFES DE REALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.**

- 1967 FEB 26 A 10 37

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

**SELLO DE PAPEL DEL
ESTADO DE NUEVA JERSEY**

Bogotá, D.C., 26 de febrero de 2007

ANA PÉREZ CALDERÓN
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés-Español-Inglés
Resolución No. 1602 MINJUSTICIA

[Handwritten signature]

132

TRADUCCIÓN OFICIAL NÚMERO IEM022/007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, EL CUAL LLEVA EL SELLO Y FIRMA DE LA TRADUCTORA OFICIAL.

TRASPASO

POR CUANTO, YO/NOSOTROS, los CEDENTES:

1) Jianping Chen, 2) Brian Higgins, 3) Kenneth Kolinsky

Con domicilio en 1) 10 Kerri Lane, Lincoln Park, Nueva Jersey 07035, USA
2) 69-14 Utopia Parkway, Fresh Meadows, Nueva York 11365, USA
3) 22 Vreeland Avenue, Bloomingdale, Nueva Jersey 07403, USA

Desarrollamos un invento denominado:

Tratamiento con Oxaliplatino y un Inhibidor del EGFR

Para el cual se presentó la primera solicitud en los siguientes términos:

<u>País</u>	<u>Bajo el número</u>	<u>Fecha</u>
Estados Unidos de Norteamérica	60/576,435	3 de junio de 2004

Y por cuanto se desea vender y ceder a los CESIONARIOS:

F. Hoffmann – La Roche AG

Con domicilio en: 124 Grenzacherstrasse
CH – 4070 Basilea, (Suiza)

pleno derecho, dominio e interés en y a tal invento en Colombia, incluyendo el derecho a solicitar y obtener una patente en Colombia con el beneficio de prioridad conforme a cualquier tratado o convención de los cuales Colombia forme parte.

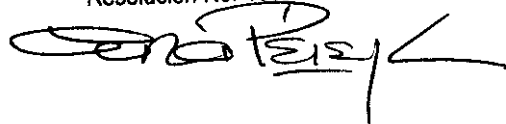
Lugar/ Fecha: Nutley, Nueva Jersey, Estados Unidos de Norteamérica
31 de agosto de 2005

(FIRMA ILEGIBLE)
Jianping Chen

(FIRMA ILEGIBLE)
Brian Higgins

(FIRMA ILEGIBLE)
Kenneth Kolinsky

ANA PÉREZ CALDERÓN
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés-Español-Inglés
Resolución No. 1602 MINJUSTICIA



CERTIFICADO DE TESTIGO

Por medio del presente documento hago constar que estuve presente y se presentaron personalmente ante mí los inventores anteriormente mencionados, cuyos nombres son los siguientes:

Jianping Chen, Brian Higgins, Kenneth Kolinsky

a quien(es) conozco personalmente y quienes ejecutaron debidamente el traspaso anteriormente mencionado en la fecha indicada en dicho documento.

Nombre del Testigo: Lou Ann Donatoni

Firma del Testigo: (FIRMA ILEGIBLE)

Dirección: 340 Kingsland Street
Nutley, Nueva Jersey 07110, Estados Unidos de Norteamérica

Estados Unidos de Norteamérica)
Estado de Nueva Jersey) ss.-
Condado de Essex)

El día 31 de agosto de 2005, Jianping Chen, Brian Higgins y Kenneth Kolinsky, a quienes conozco como las personas descritas en documento anteriormente citado, se presentaron personalmente ante mí, y dejaron constancia de haber ejecutado el presente instrumento por su propia voluntad para los fines mencionados en el mismo.

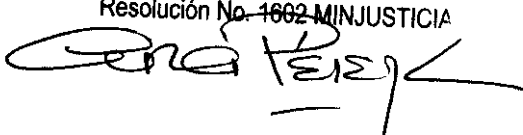
(FIRMA ILEGIBLE)
Notario Público

LOU ANN DONATONI
Notario Público de Nueva Jersey
Mi Licencia vence el 2 de Abril de 2008

SELLO SECO:
LOU ANN DONATONI
NOTARIO PÚBLICO
NUEVA JERSEY

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA, DE LA CUAL SE RETIENE UNA COPIA EN ESTA OFICINA DE TRADUCCIONES.

Bogotá, D.C., 26 de febrero de 2007

ANA PÉREZ CALDERÓN
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés-Español-Inglés
Resolución No. 1602-MINJUSTICIA


134

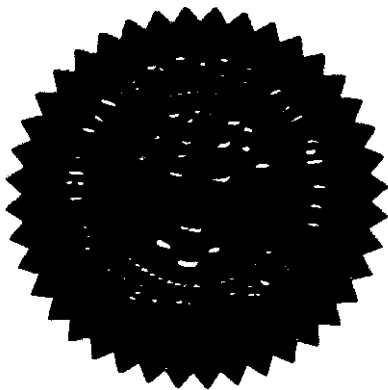
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LOU ANN DONATONI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LOU ANN DONATONI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 8TH DAY OF FEBRUARY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A282815
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

ASSIGNMENT

Whereas, I/WE, the ASSIGNOR(S):

1) Jianping Chen, 2) Brian Higgins, 3) Kenneth Kolinsky

residing at 1) 10 Kerri Lane, Lincoln Park, New Jersey 07035, USA
 2) 69-14 Utopia Parkway, Fresh Meadows, New York 11365, USA
 3) 22 Vreeland Avenue, Bloomingdale, New Jersey 07403, USA

made an invention entitled:

Treatment with Oxaliplatin and an EGFR-Inhibitor

for which the first application(s) was/were filed as follows:

<u>Country</u>	<u>under No.</u>	<u>Date</u>
USA	60/576,435	June 3, 2004

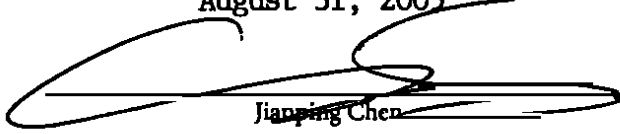
and whereas it is desired to sell and assign to the ASSIGNEES:

F. Hoffmann-La Roche AG

residing at 124 Grenzacherstrasse
 CH-4070 Basle (Switzerland)

the entire right, title and interest in Colombia in and to such invention including the right to apply for a patent and obtain a patent in Colombia with the benefit of priority under any treaty or convention to which Colombia is a party.

Place / Date: Nutley, New Jersey, U.S.A.
August 31, 2005


Jianping Chen


Brian Higgins


Kenneth Kolinsky

CERTIFICATE OF WITNESS

I acknowledge that I was personally present and did see the above-named inventor(s), namely:

Jianping Chen, Brian Higgins, Kenneth Kolinsky
who is/are personally known to me, duly execute the above assignment on the date therein set forth.

Name of Witness: Lou Ann Donatoni

Signature of Witness: 

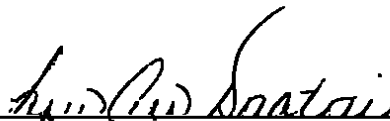
Address: 340 Kingsland Street
Nutley, New Jersey 07110, U.S.A.

United States of America }
State of New Jersey }
County of Essex) ss.-

On this 31st day of August 2005, before me personally appeared

Jianping Chen, Brian Higgins and Kenneth Kolinsky

to me known to be the persons described in the foregoing instrument,
who acknowledged that they executed the foregoing instrument on their
own free will for the purposes therein set forth.



Notary Public

LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires April 02, 2008

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)

06-129.570
Hoffmann

136

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: ☒ 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-	

137

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".

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

139

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

○

34

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.

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.

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

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."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2005/005638

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2005/005638

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

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

International application No.

PCT/EP2005/005638

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 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,
- 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) /

INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2005/005638

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)

INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2005/005638

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.

INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2005/005638

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.