

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

12/11/06

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-129585

54. TITULO "TRATAMIENTO CON GEMCITABINA Y UN
INHIBIDOR DEL EGFR"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/513, 31/517, 31/5377, 31/519,
31/4706; A61P 35/00

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

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

72. BOGOTA, D.C. 27 Dic 2006

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128585- -00000-0000
Fac: 2005-12-27 17:08:12 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYS
S/E: 579 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 137

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: Grenzachstrasse 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 LLOREDICAURTE 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 <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: HIGGINS, Brian y KOLINSKY, Kenneth. Dirección: 69 -14 Utopia Parkway, Fresh Meadows, NY 11365 y 22 Vreeland Avenue, Bloomington, NJ 07403. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/005735</u> Fecha: <u>27/05/05</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/117887 A1</u> Fecha: <u>15/12/05</u>			
6 Título (54) "TRATAMIENTO CON GEMCITABINA Y UN INHIBIDOR DEL EGFR"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/513, 31/517, 31/537, 31/519, 31/4706;</u> <u>B61P 35/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	03/06/04	60/576,541
9 Comprobante de Pago No. <u>06 - 89.474</u> Fecha: <u>21/11/06</u>			

1

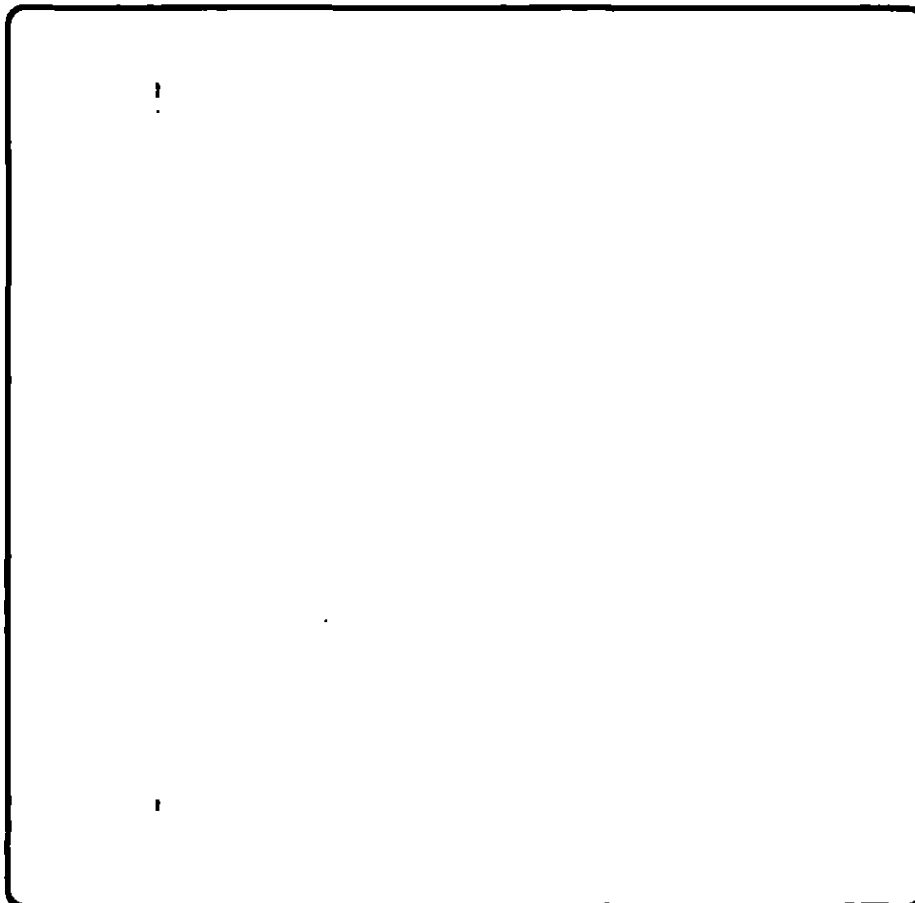
10

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 de los Inventores
- ☐ 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 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 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-129585- 00000-0000
Fec: 2006-12-27 17:06:12 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTENYII
Ene: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folio: 137

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89,474
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55443019	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 LLORED**A 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**

4

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

10. Firma

Cancillería de Estado

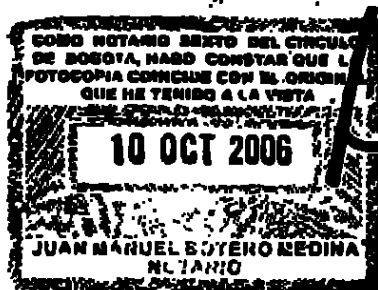
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

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



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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

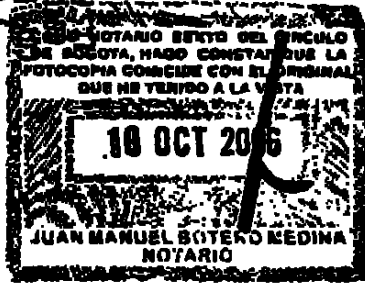
100A SET - 3 P 12:12

258651

Para Uncochea

UCS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



5
Estos 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.H. HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

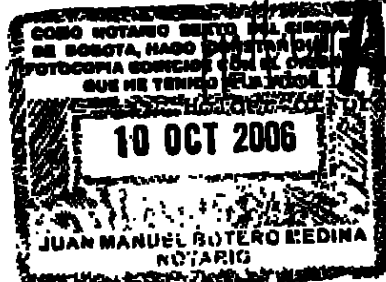
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial 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



Klausner
Procuration

Denise Strebel
Mandatory

5

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Sulza
Basilea

(ss)

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien 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, Sulza, legalmente constituida para un periodo 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 certifica 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).

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 Procuration/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 Basel, 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)

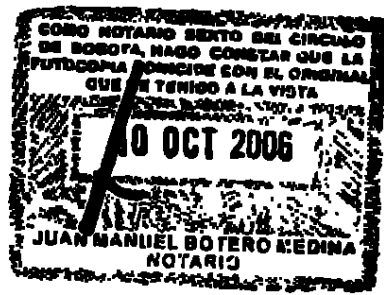
Dr. P. Kuster
Notar

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

17.08.2004

2 Fr.
Dr. Peter Kuster

Allg. Prot. No. 20



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

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. J. J. J.

3. in his/her function as all. M. J.

4. and certified by the seal of the Gm. J.

Certified **18. Aug. 2004**

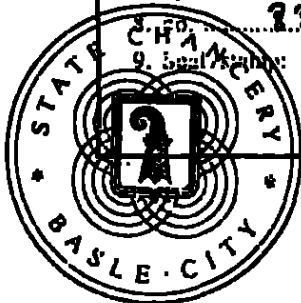
5. in Basel (Bâle) 6. on 2335 / 11 276

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

8. Seal of the State Chancery

9. Seal of the State Chancery

10. Signature: [Signature]



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/513	
(22) Fecha de solicitud: 27-12-06		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/576,541	03/06/04	US
		(72) Inventor(es): 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: 27-05-05		N° publicación: WO 2005/117887 A1
	No. de solicitud PCT/EP2005/005735		
(54) Título: TRATAMIENTO CON GEMCITABINA Y UN INHIBIDOR DEL EGFR			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Una composición farmacéutica, en particular para su utilización en el tratamiento del cáncer, que contiene un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina, con un transportador farmacéuticamente aceptable.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒		MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 27-12-08	
(51) Clasificación Internacional : A61K 31/513			
(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): HIGGINS, Brian y KOLINSKY, Kenneth			
(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/576,541	03/08/04	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: 27-05-05		N° publicación: WO 2005/117887 A1	
No. de solicitud PCT/EP2005/005735			
(54) Título: TRATAMIENTO CON GEMCITABINA Y UN INHIBIDOR DEL EGFR			

8

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
SUPERINTENDENCIA		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
PATENTE DE INVENCION		TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PCT ☒		MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 27-12-06	
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/513			
(71) Solicitante(s):			
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): HIGGINS, Brian y KOLINSKY, Kenneth			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/576,541	03/08/04	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-01-07		(87) Publicación Internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solc. PCT		Fecha: 15-12-05	
Fecha de presentación de la solicitud: 27-05-05		No. Publicación: WO 2005/117887 A1	
No. de solicitud PCT/EP2005/005735			
(54) Título:			
TRATAMIENTO CON GEMCITABINA Y UN INHIBIDOR DEL EGFR			
(57) Resumen:			
<u>Reivindicación número 1.-</u>			
Una composición farmacéutica, en particular para su utilización en el tratamiento del cáncer, que contenga un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina, con un transportador farmacéuticamente aceptable.			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005735

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K31/513 A61K31/517 A61K31/5377 A61K31/519 A61K31/4706
A61P35/00

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	RATAIN ET AL.: "Ensayo Fase I de erlotinib (OSI-774) en combinación con gemcitabina (G) y cisplatino (P) en pacientes con tumores sólidos avanzados" PROC AM SOC CLIN ONCOL vol. 21, no. Abs2115, 2002, XP009053760 el documento completo	1-36
X	Ensayo Fase III de Tarceva en CPNM completa la inscripción Septiembre 18, 2002!. DailyDrugNews.com XP001207335 resumen	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

15 de Septiembre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

05/10/2005

Nombre y dirección de correo de ISA

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

Funcionario autorizado

Hornich, E

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005735

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	KRAWCZYK PAWEL ET AL: "Agentes terapéuticos Anti-HER en el tratamiento de cáncer pulmonar no microcítico" ANNALES UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKLODOWSKA, SECCION D: MEDICINA, 2003, vol. 58, no. 1, 2003, páginas 113-117, XP009053758 ISSN: 0066-2240 página 115, párrafo 4 'Resumen'	1-36
X	HIGGINS BRIAN ET AL: "Actividad antitumoral de erlotinib (OSI-774), Tarceva) solo o en combinación en modelos de xenoinjerto de cáncer pulmonar no microcítico humano" ANTI-CANCER DRUGS, vol. 15, no. 5, Junio de 2004 (2004-06), páginas 503-512, XP009053757 ISSN: 0959-4973 el documento completo	1-36
X	WO 01/34574 A (OSI PHARMACEUTICALS, INC) 17 de Mayo de 2001 (2001-05-17) página 3 página 43, línea 13 página 43, línea 1 - línea 3 reivindicaciones 14-16	1-36
X	GIACCONE G ET AL: "Gefitinib en combinación con gemcitabina y cisplatino en cáncer pulmonar no microcítico avanzado: un ensayo Fase III-INTACTO-1" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, GRUNE AND STRATON, NEW YORK, NY, US, vol. 22, no. 5, 1 de Marzo de 2004 (2004-03-01), páginas 777-784, XP002334312 ISSN: 0732-183X el documento completo	1-36
X	HAMMOND L A: "EVALUACION FARMACEUTICA DE GEFITINIB AL SER ADMINISTRADO CON QUIMIOTERAPIA" CLINICAL LUNG CANCER, CANCER INFORMATION GROUP, DALLAS, TX, US, vol. 5, no. SUPPL 1, Septiembre 2003 (2003-09), páginas S18-S20, XP009052596 ISSN: 1525-7304 en particular página S20 - página S21	1, 5-10, 13- 16, 19, 20, 23-26, 28-30, 32, 34, 36

11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005735

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 02/45653 A(UAB RESEARCH FOUNDATION) 13 de Junio de 2002 (2002-06-13) página 4 página 6 reivindicaciones	1, 5-10, 13, 16, 19, 20, 25, 26, 28-30, 32, 34, 36
X	WO 02/39121 A (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM; FIDLER, ISAIAH, J; B) 16 de Mayo de 2002 (2002-05-16) página 16 página 46, paragrafo 2 tablas 3-5 página 56 – página 58	1, 5-10, 13, 16, 19, 20, 25, 26, 28-30, 32, 34, 36
X	WO 2004/014386 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; ELLIOT, WILLIAM, LEON, FRY, DAVID, WILLIA) 19 de Febrero de 2004 (2004-02-19) página 8, línea 1- línea 2 página 10 página 12, paragrafo 2 ejemplo 1	1, 5-10, 13, 16, 19-22, 25, 26, 29, 30, 32, 34, 36
X	SRIDHAR S S ET AL: "Inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico: Una revisión de la investigación clínica enfocada en el cáncer pulmonar no microcítico" LANCET ONCOLOGY, LANCET PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol . 4 no. 7, Julio de 2003 (2003-07, páginas 397-406, XP004809825 ISSN: 1470-2045 el documento completo	1-36
P, X	GATZEMEIER ET AL: "Resultados de un ensayo Fase III de erlotinib (OSI-774) combinado con quimioterapia de cisplatino y gemcitabina en cáncer pulmonar no microcítico avanzado" PROC AM SOC CLIN ONCOL, vol. 23:617, no. Abs7010, Junio de 2004 (2004-06), XP009053761 el documento completo	1-36

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2005/005735

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	BURGOS FUSTER L M ET AL: "Ensayos clínicos selectos de erlotinib (OSI-774) en cáncer pulmonar no microcítico con énfasis en los resultados de la fase III" CLINICAL LUNG CANCER 2004 UNITED STATES, vol. 6, no. SUPPL. 1, 2004, páginas S24-S29, XP009053756 ISSN: 1525-7304 el documento completo	1-36

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005735

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 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 del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

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

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

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

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

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005735

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0134574	A	17-05-2001	AU	1762101 A	06-06-2001
			BR	108761 A	31-01-2003
			BR	0015544 A	28-07-2002
			CA	2389333 A1	17-05-2001
			CN	1414954 A	30-04-2003
			CZ	20022019 A3	14-05-2003
			EA	5319 B1	30-12-2004
			EP	1233948 A1	28-02-2002
			HR	20020388 A2	30-06-2004
			HU	0342665 A2	29-12-2003
			JP	2003523949 T	12-08-2003
			MA	25570 A1	01-10-2002
			NO	20021910 A	01-07-2002
			NZ	518406 A	30-01-2004
			PL	365235 A1	05-04-2004
			SK	5812002 A3	10-09-2002
WO 0245653	A	13-06-2002	AU	20448602 A	19-06-2002
WO 0239121	A	16-05-2002	AU	3667202 A	21-05-2002
			CA	2427622 A1	16-05-2002
			EP	1332368 A2	06-08-2003
			JP	2004525315 T	24-09-2004
WO 2004014386	A	19-02-2004	AU	2003249450 A1	25-02-2004
			BR	0313470 A	21-06-2005
			CA	2494270 A1	19-02-2004
			EP	1549920 A1	06-07-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/513 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, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SCISEARCH

G. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RATAIN ET AL.: "Phase I trial of erlotinib (OSI-774) in combination with gemcitabine (G) and cisplatin (P) in patients with advanced solid tumours." PROC AM SOC CLIN ONCOL, vol. 21, no. Abs2115, 2002, XP009053760 the whole document	1-36
X	Phase III Tarceva trial in NSCLC completes enrollment; September 18, 2002. DailyDrugNews.com XP001207335 abstract	1-36
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box G.



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
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2005

Date of mailing of the international search report

05/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2016 Patentstr. 2
NL - 2200 HV The Hague
Tel. (+31-70) 940-5040, Tx. 21 551 epo nl,
Fax: (+31-70) 940-5016

Authorized officer

Hornich, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005735

17

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KRAMCZYK PAWEŁ ET AL: "Anti-HER therapeutic agents in the treatment of non-small-cell lung cancer." ANNALES UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA. SECTIO D: MEDICINA. 2003, vol. 58, no. 1, 2003, pages 113-117, XP009053758 ISSN: 0066-2240 page 115, paragraph 4 'Summary'	1-36
X	HIGGINS BRIAN ET AL: "Antitumor activity of erlotinib (OSI-774, Tarceva) alone or in combination in human non-small cell lung cancer tumor xenograft models" ANTI-CANCER DRUGS, vol. 15, no. 5, June 2004 (2004-06), pages 503-512, XP009053757 ISSN: 0959-4973 the whole document	1-36
X	WO 01/34574 A (OSI PHARMACEUTICALS, INC) 17 May 2001 (2001-05-17) page 3 page 43, line 13 page 43, line 1 - line 3 claims 14-16	1-36
X	GIACCONE G ET AL: "Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, GRUNE AND STRATTON, NEW YORK, NY, US, vol. 22, no. 5, 1 March 2004 (2004-03-01), pages 777-784, XP002334312 ISSN: 0732-183X the whole document	1-36
X	HAMMOND L A: "PHARMACOKINETIC EVALUATION OF GEFITINIB WHEN ADMINISTERED WITH CHEMOTHERAPY" CLINICAL LUNG CANCER, CANCER INFORMATION GROUP, DALLAS, TX, US, vol. 5, no. SUPPL 1, September 2003 (2003-09), pages S18-S20, XP009052596 ISSN: 1525-7304 in particular page S20 - page S21	1,5-10, 13-16, 19,20, 23-26, 28-30, 32,34,36
	-/-	

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2005/005735

18

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/45653 A (UAB RESEARCH FOUNDATION) 13 June 2002 (2002-06-13) page 4 page 6 claims	1,5-10, 13,16, 19,20, 25,26, 28-30, 32,34,36
X	WO 02/39121 A (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM; FIDLER, ISAIAH, J; B) 16 May 2002 (2002-05-16) page 16 page 46, paragraph 2 tables 3-5 page 56 - page 58	1,5-10, 13,16, 19,20, 25,26, 28-30, 32,34,36
X	WO 2004/014386 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; ELLIOTT, WILLIAM, LEON; FRY, DAVID, WILLIA) 19 February 2004 (2004-02-19) page 8, line 1 - line 2 page 10 page 12, paragraph 2 example 1	1,5-10, 13,16, 19-22, 25,26, 29,30, 32,34,36
X	SRIDHAR S S ET AL.: "Inhibitors of epidermal-growth-factor receptors: a review of clinical research with a focus on non-small-cell lung cancer" LANCET ONCOLOGY, LANCET PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 4, no. 7, July 2003 (2003-07), pages 397-406, XP004809825 ISSN: 1470-2045 the whole document	1-36
P,X	GATZEMEIER ET AL.: "Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer" PROC AM SOC CLIN ONCOL, vol. 23:617, no. Abs7010, June 2004 (2004-06), XP009053761 the whole document	1-36

-/-

18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/005735

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	BURGOS FUSTER L M ET AL: "Select clinical trials of erlotinib (OSI-774) in non-small-cell lung cancer with emphasis on phase III outcomes" CLINICAL LUNG CANCER 2004 UNITED STATES, vol. 6, no. SUPPL. 1, 2004, pages S24-S29, XP009053756 ISSN: 1525-7304 the whole document	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/005735

Box I 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 compounds/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 II 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 claim No.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005735

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0134574	A	17-05-2001	AU 1762101 A	06-06-2001
			BG 106761 A	31-01-2003
			BR 0015544 A	23-07-2002
			CA 2389333 A1	17-05-2001
			CN 1414954 A	30-04-2003
			CZ 20022019 A3	14-05-2003
			EA 5318 B1	30-12-2004
			EP 1233948 A1	28-08-2002
			HR 20020388 A2	30-06-2004
			HU 0302665 A2	29-12-2003
			JP 2003523949 T	12-08-2003
			MA 25570 A1	01-10-2002
			NO 20021910 A	01-07-2002
			NZ 518406 A	30-01-2004
			PL 355235 A1	05-04-2004
			SK 5812002 A3	10-09-2002
WO 0245653	A	13-06-2002	AU 3948602 A	18-06-2002
WO 0239121	A	16-05-2002	AU 3657202 A	21-05-2002
			CA 2427622 A1	16-05-2002
			EP 1332368 A2	06-08-2003
			JP 2004529315 T	24-09-2004
WO 2004014386	A	19-02-2004	AU 2003249450 A1	25-02-2004
			BR 0313470 A	21-06-2005
			CA 2494270 A1	19-02-2004
			EP 1549320 A1	06-07-2005

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

15 de Diciembre de 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/117887 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/513, 31/517, 31/5377, 31/519, 31/4706, A61P 35/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/005735

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de Mayo de 2005 (27.05.2005)

(25) Idioma de registro: INGOLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad: 60/576,541 3 de Junio de 2004 (03.06.2004) US

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

(72) Inventores: e

(75) Inventores/solicitantes (para los Estados Unidos únicamente): HIGGINS, Brian [US/US]; 69-14 Utopia Parkway, Fresh Meadows, NY 11365 (US). KOLINSKY, Kenneth [US/US]; 22 Vreeland Avenue, Bloomingdale, NJ 07403 (US).

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

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB, 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 (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (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).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

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

(54) Título: "TRATAMIENTO CON GEMCITABINA Y UN INHIBIDOR DEL EGFR"

(57) Resumen: La presente invención proporciona un método para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de tumores o metástasis tumorales, que se caracteriza por la utilización de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y de gemcitabina, con o sin agentes o tratamientos adicionales, como otros fármacos antineoplásicos o radioterapia. La invención también comprende una composición farmacéutica que está formada por una combinación de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina a su vez combinada con un transportador farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo preferido de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR utilizable en la práctica de esta invención es el compuesto erlotinib clorhidrato (también conocido como TarcevaTM).

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/117887 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/513,
31/517, 31/5377, 31/519, 31/4706, A61P 35/00

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/005735

(22) International Filing Date: 27 May 2005 (27.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/576,541 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): HIGGINS, Brian
[US/US]; 69-14 Utopia Parkway, Fresh Meadows, NY
11365 (US). KOLINSKY, Kenneth [US/US]; 22 Vree-
land Avenue, Bloomington, NJ 07403 (US).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AB, 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, KR,
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, KI, 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, CR, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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 GEMCITABINE AND AN EGFR-INHIBITOR

(57) Abstract: The present invention provides a method for manufacturing a medicament for treating tumors or tumor metastases, characterized in that a therapeutically effective amount of an EGFR kinase inhibitor and gemcitabine 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 gemcitabine 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 2005/117887 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica, en particular para su utilización en el tratamiento del cáncer, que contiene un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina,
5 con un transportador farmacéuticamente aceptable.

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

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2,
10 en la que erlotinib está presente en forma de una sal de hidrocloruro.

4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende uno o más agentes antineoplásicos diferentes.

15 5. Un método de fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de tumores o metástasis tumorales, que se caracteriza por utilizar un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina.

6. El método de la reivindicación 5, en el que el medicamento está destinado al tratamiento del cáncer.
20

7. El método de la reivindicación 5 o 6, en el que el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y la gemcitabina se encuentran dentro de la misma formulación.

8. El método de la reivindicación 5 o 6, en el que el
25 inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y la gemcitabina se encuentran dentro de formulaciones diferentes.

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

25

y la gemcitabina están destinados a ser administrados al paciente por la misma vía.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y la gemcitabina están destinados a ser administrados al paciente por vías diferentes.

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

10 12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en el que erlotinib está destinado a ser administrado al paciente por vía parenteral u oral.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en el que gemcitabina está destinada a ser administrada al paciente por vía parenteral.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, que contiene de forma adicional uno o más agentes antineoplásicos diferentes.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en el que los agentes antineoplásicos diferentes son seleccionados de entre: un agente alquilante, ciclofosfamida, clorambucil, cisplatino, busulfano, melfalano, carmustina, estreptozotocina, trietilenomelamina, mitomicina C, un antimetabolito, 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, de-

xametasona, un corticosteroide, prednisona, un inhibidor enzimático de nucleósidos, hidroxíurea, una enzima reductora de aminoácidos, asparaginasa, leucovorina y un derivado del ácido fólico.

5 16. Un método de preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de tumores o metástasis tumorales en un paciente, que comprende la combinación de gemcitabina con un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR.

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

18. El método de la reivindicación 17, que también comprende la combinación de un transportador farmacéuticamente aceptable con la gemcitabina y erlotinib.

15 19. Un equipo que comprende un envase que contiene gemcitabina y un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR.

20. El equipo de la reivindicación 19, que además contiene un diluyente estéril.

20 21. El equipo de la reivindicación 19, en el que el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR es erlotinib.

22. El equipo de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, que además contiene un documento anexo con instrucciones impresas de información indicando el uso de un tratamiento combinado de gemcitabina y erlotinib a un paciente
25 como método para el tratamiento de tumores, metástasis tumorales u otros cánceres en un paciente.

23. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que además contiene uno o más agentes antineoplásicos dife-

rentes.

24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 23, en la que dichos agentes antineoplásicos diferentes son miembros seleccionados del grupo formado por: fármacos alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de los microtúbulos, podofilotoxinas, antibióticos, nitrosoureas, tratamientos hormonales, inhibidores de quinasas, activadores de la apoptosis de células tumorales y agentes antiangiogénicos.

10 25. Un método para el tratamiento del cáncer, que comprende la administración a un sujeto que necesite dicho tratamiento de (i) una primera cantidad efectiva de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda
15 cantidad efectiva de gemcitabina.

26. Un método para el tratamiento del cáncer, que comprende la administración a un sujeto que necesite dicho tratamiento de (i) una primera cantidad subterapéutica de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR o de una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad subterapéutica de gemcitabina.

27. Un método para el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 25 o 26, en la que el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR es erlotinib.

25 28. El método de la reivindicación 5, en el que los tumores o las metástasis tumorales a tratar son tumores colorrectales o metástasis tumorales.

29. Una composición farmacéutica, en particular desti-

nada al tratamiento del cáncer, que contiene (i) una primera cantidad efectiva de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad efectiva de gemcitabina.

5 30. Una composición farmacéutica, en particular destinada al tratamiento del cáncer, que contiene (i) una primera cantidad subterapéutica de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad subterapéutica de
10 gemcitabina.

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

32. Un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y
15 gemcitabina para su uso como medicamentos, en particular para su utilización en el tratamiento del cáncer.

33. Erlotinib y gemcitabina para su uso como medicamentos, en particular para su utilización en el tratamiento del cáncer.

20 34. La utilización de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de tumores o de metástasis tumorales.

35. La utilización de acuerdo con la reivindicación
25 34, en la que el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR es erlotinib.

36. Los compuestos, los procesos, las composiciones farmacéuticas, los métodos y los usos novedosos tal como aquí se han descrito.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical composition, in particular for use in cancer, comprising an EGFR
5 kinase inhibitor and gemcitabine, in a pharmaceutically acceptable carrier.
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.
- 10 4. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 3, additionally comprising
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 gemcitabine are used.
6. The method of claim 5, wherein the medicament is intended for cancer.
- 15 7. The method of claim 5 or 6, wherein the EGFR kinase inhibitor and gemcitabine are
contained in the same formulation.
8. The method of claim 5 or 6, wherein the EGFR kinase inhibitor and gemcitabine are
contained in different formulations.
9. The method of any one of claims 5 to 8, wherein the EGFR kinase inhibitor and
20 gemcitabine are intended for administration to the patient by the same route.
10. The method of any one of claims 5 to 9, wherein the EGFR kinase inhibitor and
gemcitabine 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.
- 25 12. The method of any one of claims 5 to 11, wherein erlotinib is intended for
administration to the patient by parenteral or oral administration.
13. The method of any one of claims 5 to 12, wherein gemcitabine is intended for
administration to the patient by parenteral administration.

- 46 -

14. The method of any one of claims 5 to 13, additionally comprising one or more other anti-cancer agents.
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 gemcitabine 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 gemcitabine and erlotinib.
19. A kit comprising a container comprising gemcitabine 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 gemcitabine 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 gemcitabine.
- 5 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 gemcitabine.
- 10 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.
- 15 29. A pharmaceutical composition, in particular for use in cancer, comprising (i) an effective first amount of an EGFR kinase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (ii) an effective second amount of gemcitabine.
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 gemcitabine.
- 20 31. A pharmaceutical composition according to claim 29 or 30, wherein the EGFR kinase inhibitor is erlotinib.
32. An EGFR kinase inhibitor and gemcitabine for use as medicament, in particular for use in cancer.
33. Erlotinib and gemcitabine for use as medicament, in particular for use in cancer.
- 25 34. Use of an EGFR kinase inhibitor and gemcitabine 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.

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 22997	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/005735	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.05.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03.06.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. A61K31/513 A61P31/517 A61K31/5377 A61K31/519 A61K31/4706 A61P35/00		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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 <u>9</u> 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 <u> </u> 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)) <u> </u>, 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"> <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 internacional de examen preliminar 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 la Regla 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 que 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

1-44 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-36 como se presentaron originalmente

Dibujos, Hojas

1-6 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
☐ listado de secuencia (*especificar*)
☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos 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
☐ secuencia que enumera (*especificar*):
☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

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

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 25-28, 36 (con respecto a la aplicabilidad industrial)

porque:

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

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique 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 listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver hoja separada para detalles adicionales.

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
• PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005735

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, 7, 17, 18, 23, 24, 31
	No: Reivindicaciones	1, 5, 6, 8-16, 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 Algunos documentos citados

1. Algunos documentos publicados (Regla 70.10)
y/o

2. Falta de relevantes escritos (Regla 70.9)

ver hoja separada

SECCION III

1. Esta Autoridad considera que la materia objeto con 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 estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).
2. Referencias:
 - D1: RATAIN Y COLS.: "Ensayo fase I de erlotinib (OSI-774) en combinación con gemcitabina (G) y cisplatino (P) en pacientes con tumores sólidos avanzados" PROC AM SOC CLIN ONCOL, vol. 21, no. Abs2115, 2002.
 - D2: El ensayo fase III de Tarceva en CPNM¹ completa la inscripción. [Septiembre 18, 2002]. DailyDrugNews.com
 - D3: KRAWCZYK PAWEL Y COLS.: "Agentes terapéuticos anti-HER en el tratamiento de cáncer pulmonar no microcítico". ANNALES UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKLODOWSKA. SECCIÓN D: MEDICINA. 2003, vol. 58, no. 1, 2003, páginas 113-117, ISSN: 0066-2240
 - D4: HIGGINS BRIAN Y COLS.: "Actividad antitumoral de erlotinib (OSI-774, Tarceva), solo o en combinación, en modelos de xenoinjerto de cáncer pulmonar no microcítico humano". ANTI-CANCER DRUGS, vol. 15, no. 5, Junio, 2004 (2004-06), páginas 503-512, ISSN: 0959-4973.
 - D5: WO 01/34574 A
 - D6: GIACCONE Y COLS.: "Gefitinib en combinación con gemcitabina y cisplatino en cáncer pulmonar no microcítico avanzado: Un ensayo fase III—INTACTO 1" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, GRUNE AND STRATTON, NEW YORK, NY, US, vol. 22, no. 5, Marzo 1, 2004 (2004-03-01), páginas 777-784, ISSN: 0732-183X
 - D7: HAMMOND L A: "EVALUACIÓN FARMACOCINÉTICA DE GEFITINIB AL SER ADMINISTRADO CON QUIMIOTERAPIA" CLINICAL LUNG CANCER, CANCER INFORMATION GROUP, DALLAS, TX, US, vol. 5, no. SUPPL 1, Septiembre, 2003 (2003-09), páginas S18-S20, ISSN: 1525-7304
 - D8: WO 02/45653 A
 - D9: WO 02/39121 A

¹ Cáncer Pulmonar No Microcítico (NSCLC por sus siglas en inglés).

D10: WO 2004/014386 A

D11: SRIDHAR S S Y COLS.: "Inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico: una revisión de la investigación clínica enfocada en el cáncer pulmonar no microcítico" LANCET ONCOLOGY, LANCET PUBLISHING GROUP, LONDRES, GB, vol. 4, no. 7, Julio, 2003 (2003-07), páginas 397-406, ISSN: 1470-2045

D12: GATZEMEIER Y COLS.: "Resultados de un ensayo fase III de erlotinib (OSI-774) en combinación con quimioterapia de cisplatino y gemcitabina en cáncer pulmonar no microcítico avanzado" PROC AM SOC CLIN ONCOL, vol. 23:617, no. Abs7010, Junio, 2004 (2004-06)

D13: BURGOS FUSTER L M Y COLS.: "Ensayos clínicos selectos de erlotinib (OSI-774) en cáncer pulmonar no microcítico con énfasis en los resultados de la fase III" CLINICAL LUNG CANCER 2004 ESTADOS UNIDOS, vol. 6, no. SUPPL. 1, 2004, páginas S24-S29, ISSN: 1525-7304

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

3.1 D1 revela un ensayo de fase I de *erlotinib* en combinación con cisplatino y gemcitabina, y que se planeaba un ensayo fase III.

D1 anticipa la materia objeto de las reivindicaciones 5, 6, 8, 10-15, 19-22, 25-27 y 32-36.

3.2 Básicamente las mismas reivindicaciones son anticipadas por lo revelado en D2:

D2 está relacionado con un ensayo fase III de erlotinib en combinación con cisplatino y gemcitabina en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

3.3 D3 revela que: "en ensayos fase II, en pacientes de CPNM, se observa un efecto aditivo de Tarceva en combinación con... gemcitabina". Adicionalmente, se reporta que: "el ensayo clínico fase III de Tarceva en pacientes con CPNM, mostró que su supervivencia se prolonga y que la medicación actúa en conjunto con otros agentes quimioterapéuticos como cisplatino y gemcitabina".

D4 involucra estudios acerca del efecto de la combinación de erlotinib con gemcitabina en un modelo de xenoinjerto de un tumor de CPNM humano en ratones (H460a, A549)

D3 y D4 son *perjudiciales* para la novedad de las reivindicaciones 5, 6, 8, 10-13, 19-22, 25-27 y 32-36.

- 3.4 D5 se relaciona con erlotinib. Erlotinib es útil en el tratamiento de cáncer colorrectal (ver por ejemplo, página 43, línea 15; reivindicaciones 14-16). Erlotinib puede combinarse con gemcitabina (página 43, línea 13). Erlotinib es usado en "terapias de combinación, por ejemplo en CPNM (IIIb/V), como una terapia de primera línea, con carboplatino/paclitaxel o gemcitabina/cisplatino, en CPNM (IIIb/V),..." (página 43, líneas 1-3). Las composiciones farmacéuticas pueden ser adaptadas para administración oral o parenteral.

D5 destruye la novedad de las reivindicaciones 5, 6, 11, 12, 14, 15, 19-22, 25-27 y 32-36.

- 3.5 D6 reporta un ensayo fase III de gefitinib en combinación con gemcitabina y cisplatino en CPNM avanzado. Adicionalmente, D6 se refiere a un ensayo que involucra erlotinib en combinación con gemcitabina y cisplatino.

D6 *anticipa* la materia objeto de las reivindicaciones 5, 6, 9-15, 19-22, 25-27 y 32-36.

- 3.6 D7 reporta un ensayo que estudia la combinación de gefitinib con cisplatino/gemcitabina en pacientes con diferentes tumores sólidos, entre otros CPNM.

D7 destruye la novedad de las reivindicaciones 5, 6, 8, 10, 13-15, 19, 20, 25, 26, 32, 34 y 36.

- 3.7 D8 revela la combinación de IMC-C225 con gemcitabina (más radiación) en la terapia del cáncer. La combinación es probada en animales. El documento también está relacionado con tumores en colon.

D8 es *perjudicial* para la novedad de las reivindicaciones 5, 6, 8, 10, 13, 19, 20, 25, 26, 28, 32, 34 y 36.

Básicamente, las mismas reivindicaciones son anticipadas por D9:

D9 revela experimentos in vivo e in vitro que evalúan el efecto de la combinación de PKI166 y gemcitabina en tumores y metástasis.

- 3.8 D10 revela composiciones que comprenden cantidades sinérgicas de CI-1033 y gemcitabina. La actividad anticancerígena de la quimioterapia de combinación con CI-1033 y gemcitabina, es mostrada en el ejemplo 1.

D10 *anticipa* la materia objeto de las reivindicaciones 1, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 16, 19, 20, 25, 26, 29, 30, 32, 24 y 36.

- 3.9 D11 revisa la evidencia (pre-) clínica de anticuerpos monoclonales o inhibidores de la tirosina quinasa. Se hace referencia, por ejemplo, a combinaciones de cetuximab con gemcitabina y carboplatino, trastuzumab con cisplatino/gemcitabina, gefitinib con cisplatino/gemcitabina o erlotinib con cisplatino/gemcitabina.

D11 *anticipa* la materia objeto de las reivindicaciones 5, 6, 11-15, 19-22, 25-27 y 32-36.

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

La materia objeto de las reivindicaciones 2-4, 7, 17, 18, 23, 24 y 31 parece ser *novedosa*.

La materia objeto de las reivindicaciones 2 ó 3 está relacionada con una composición farmacéutica que comprende erlotinib o su sal clorhidrato y gemcitabina, en un portador farmacéuticamente aceptable. La reivindicación 4 se relaciona con la posterior adición de otro agente anticancerígeno.

La combinación de inhibidores de la actividad quinasa del EGFR, por ejemplo, erlotinib, con gemcitabina, aún con agentes anticancerígenos adicionales, ya es conocida en la terapia del cáncer (ver D1-D11). Sin embargo, en el arte previo no está explícitamente establecido que los componentes estén comprendidos en una composición.

Hacer una composición a partir de componentes para los cuales ya es conocida la administración combinada, no puede ser considerado inventivo (reivindicaciones 2-4).

Por la misma razón, la materia objeto de las reivindicaciones 7, 17, 18, 23, 24 y 31 no es considerada inventiva.

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

- 5.1 Los requisitos de la 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. Los siguientes documentos D12 y D13 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 reclamada de manera válida, D12 ó D13 no son considerados arte previo (R. 33.1 y 64.1 del PCT).
- 6.1 D12 presenta los resultados de un ensayo fase III de erlotinib combinado con cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM.
- 6.2 D13 también reporta los resultados de ensayos fase III de erlotinib en combinación con cisplatino y gemcitabina.

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 22997	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/418	
International application No. PCT/EP2005/005735	International filing date (day/month/year) 27.05.2005	Priority date (day/month/year) 03.06.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/513 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 9 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 807 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: 523658 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/EP2005/005735

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

1-44 as originally filed

Claims, Numbers

1-36 as originally filed

Drawings, Sheets

1-6 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."

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/EP2005/005735

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, 7, 17,18, 23, 24, 31
	No: Claims	1,5,6,8-16,19-22,25-30,32-36
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/EP2005/005735

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).

2. References:

- D1: RATAIN ET AL.: "Phase I trial of erlotinib (OSI-774) in combination with gemcitabine (G) and cisplatin (P) in patients with advanced solid tumours." PROC AM SOC CLIN ONCOL, vol. 21, no. Abs2115, 2002.
- D2: Phase III Tarceva trial in NSCLC completes enrollment. [September 18, 2002]. DailyDrugNews.com
- D3: KRAWCZYK PAWEL ET AL: "Anti-HER therapeutic agents in the treatment of non-small-cell lung cancer." ANNALES UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKLODOWSKA. SECTIO D: MEDICINA. 2003, vol. 58, no. 1, 2003, pages 113-117, ISSN: 0066-2240
- D4: HIGGINS BRIAN ET AL: "Antitumor activity of erlotinib (OSI-774, Tarceva) alone or in combination in human non-small cell lung cancer tumor xenograft models" ANTI-CANCER DRUGS, vol. 15, no. 5, June 2004 (2004-06), pages 503-512, ISSN: 0959-4973
- D5: WO 01/34574 A
- D6: GIACCONE G ET AL: "Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, GRUNE AND STRATTON, NEW YORK, NY, US, vol. 22, no. 5, 1 March 2004 (2004-03-01), pages 777-784, ISSN: 0732-183X
- D7: HAMMOND L A: "PHARMACOKINETIC EVALUATION OF GEFITINIB WHEN ADMINISTERED WITH CHEMOTHERAPY" CLINICAL LUNG CANCER, CANCER INFORMATION GROUP, DALLAS, TX, US, vol. 5, no. SUPPL 1, September 2003 (2003-09), pages S18-S20, ISSN: 1525-7304
- D8: WO 02/45653 A
- D9: WO 02/39121 A

FL

- 47
- D10: WO 2004/014386 A
- D11: SRIDHAR S S ET AL: "Inhibitors of epidermal-growth-factor receptors: a review of clinical research with a focus on non-small-cell lung cancer" LANCET ONCOLOGY, LANCET PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 4, no. 7, July 2003 (2003-07), pages 397-406, ISSN: 1470-2045
- D12: GATZEMEIER ET AL.: "Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer" PROC AM SOC CLIN ONCOL, vol. 23:617, no. Abs7010, June 2004 (2004-06).
- D13: BURGOS FUSTER L M ET AL: "Select clinical trials of erlotinib (OSI-774) in non-small-cell lung cancer with emphasis on phase III outcomes" CLINICAL LUNG CANCER 2004 UNITED STATES, vol. 6, no. SUPPL. 1, 2004, pages S24-S29, ISSN: 1525-7304

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

- 3.1 D1 discloses a phase I trial of *erlotinib* in combination with cisplatin and gemcitabine and that a phase III trial was planned.
D1 ***anticipates*** the subject-matter of claims 5, 6, 8, 10-15, 19-22, 25-27 and 32-36.
- 3.2 Basically the same claims are ***anticipated*** by the disclosure of D2:
D2 relates to a phase III trial of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in non-small-cell lung cancer (NSCLC).
- 3.3 D3 discloses that 'in phase II trials, in NSCLC patients, additive effect of Tarceva is observed in combination with ... gemcitabine'. Furthermore, it is reported that 'phase III Tarceva clinical trial in NSCLC patients showed that their survival is prolonged and that the medication acts together with other chemotherapeutic agents like cisplatin and gemcitabine'.
- D4 involves studies on the effect of a combination of erlotinib with gemcitabine in human NSCLC tumor xenograft models in mice (H460a, A549).

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

International application No.

PCT/EP2005/005735

D3 and D4 are *prejudicial* to the novelty of claims 5, 6, 8, 10-13, 19-22, 25-27 and 32-36.

3.4 D5 relates to erlotinib. Erlotinib is useful in the treatment of colorectal cancer (see e.g. p. 43, l. 15; claims 14-16). Erlotinib may be combined with gemcitabine (p. 43, l. 13). Erlotinib is used in 'combination therapies, for example in NSCLC (IIIb/V), as a first line therapy with carboplatin/paclitaxel or gemcitabine/cisplatin, in NSCLC (IIIb/V), ...' (p. 43, l. 1-3). The pharmaceutical compositions may be adapted for parenteral or oral administration.

D5 takes away the novelty of claims 5, 6, 11, 12, 14, 15, 19-22, 25-27 and 32-36.

3.5 D6 reports on a phase III trial of gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced NSCLC. D6 furthermore refers to a trial involving erlotinib in combination with gemcitabine and cisplatin.

D6 *anticipates* the subject-matter of claims 5, 6, 9-15, 19-22, 25-27 and 32-36.

3.6 D7 reports on a trial studying the combination of gefitinib with cisplatin/gemcitabine in patients with different solid tumours, among others NSCLC.

D7 takes away the novelty of claims 5, 6, 8, 10, 13-15, 19, 20, 25, 26, 32, 34 and 36.

3.7 D8 discloses the combination of IMC-C225 with gemcitabine (plus radiation) in cancer therapy. The combination is tested in animal tests. The document also relates to colon tumor.

D8 is *prejudicial* to the novelty of claims 5, 6, 8, 10, 13, 19, 20, 25, 26, 28, 32, 34 and 26.

Basically the same claims are *anticipated* by D9:

D9 discloses in vitro and in vivo experiments testing the effect of the combination of PKI166 and gemcitabine in tumors and metastasis.

3.8 D10 discloses compositions comprising synergistic amounts of CI-1033 and gemcitabine.

The anticancer activity of a combination chemotherapy with CI-1033 and gemcitabine is shown in example 1.

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

International application No.

PCT/EP2005/005735

D10 anticipates the subject-matter of claims 1, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 16, 19, 20, 25, 26, 29, 30, 32, 24 and 36.

3.9 D11 reviews the (pre-)clinical evidence of monoclonal antibodies or tyrosine kinase inhibitors. Reference is made to, for instance, combinations of cetuximab with gemcitabine and carboplatin, trastuzumab with cisplatin/gemcitabine, gefitinib with cisplatin/gemcitabine or erlotinib with cisplatin/gemcitabine.

D11 anticipates the subject-matter of claims 5, 6, 11-15, 19-22, 25-27 and 32-36.

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

The subject-matter of claims 2-4, 7, 17, 18, 23, 24 and 31 appears to be *novel*.

The subject-matter of claims 2 or 3 relates to a pharmaceutical composition comprising erlotinib or its hydrochloride salt and gemcitabine, in a pharmaceutically acceptable carrier. Claim 4 relates to the further addition of another anticancer agent.

The combination of EGFR kinase inhibitors, for instance erlotinib, with gemcitabine, even with further anticancer agents, in cancer therapy is already known (see D1-D11). It is however not explicitly stated in the prior art that the components are comprised in one composition.

Making a composition from components of which the combined administration is already known in the art *cannot* be considered *inventive* (claims 2-4).

For the same reason, the subject-matter of claims 7, 17, 18, 23, 24 and 31 is *not* 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.

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

International application No.

PCT/EP2005/005735

- 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. The following documents D12 and D13 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***, D12 or D13 are presently *not considered prior art* (R. 33.1 and 64.1 PCT).
- 6.1 D12 presents the results of a phase III trial of erlotinib combined with cisplatin and gemcitabine in patients with NSCLC.
- 6.2 D13 also reports on outcomes of phase III trials of erlotinib combined with cisplatin and gemcitabine.

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.

h.
57

TRATAMIENTO CON GEMCITABINA Y UN INHIBIDOR DEL EGFR**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5 La presente invención proporciona un método para la
fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de
tumores o metástasis tumorales, que se caracteriza por la
utilización de una cantidad terapéuticamente efectiva de un
inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y de gemcitabi-
10 na, con o sin agentes o tratamientos adicionales, como
otros fármacos antineoplásicos o radioterapia. La invención
también comprende una composición farmacéutica que está
formada por una combinación de inhibidor de la actividad
quinasa del EGFR y gemcitabina a su vez combinada con un
15 transportador farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo pre-
ferido de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR utili-
zable en la práctica de esta invención es el compuesto er-
lotinib clorhidrato (también conocido como Tarceva™).

20

25

TRATAMIENTO CON GEMCITABINA Y UN INHIBIDOR DEL EGFR**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

5 La presente invención está dirigida a composiciones y métodos para la elaboración de medicamentos con el propósito de tratar el cáncer. En particular, la presente invención está dirigida a métodos para la elaboración de medicamentos que comprenden gemcitabina y un inhibidor de la actividad quinasas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

10 El cáncer es el nombre genérico utilizado para un amplio rango de tipos de células neoplásicas caracterizadas por un crecimiento incontrolado, falta de diferenciación y una capacidad de invadir tejidos locales y producir metástasis. Estas enfermedades neoplásicas pueden afectar, con diferentes grados de prevalencia, a cada uno de los tejidos y órganos del cuerpo.

15 A lo largo de las últimas décadas se han desarrollado una gran cantidad de agentes terapéuticos para el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Los tipos más utilizados de agentes antineoplásicos incluyen: agentes alquilantes del DNA (p. ej., ciclofosfamida, ifosfamida), antimetabolitos (p. ej., metotrexato, un antagonista del folato, y 5-fluorouracilo, un antagonista de la pirimidina), disgregadores de microtúbulos (p. ej., vincristina, vinblastina, paclitaxel), intercalantes de DNA (p. ej., doxorubicina, daunomicina, cisplatino) y terapia hormonal (p. ej., ta-

moxifeno, flutamida).

Según el Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute), el cáncer de pulmón es la principal causa individual de muertes por cáncer en los Estados Unidos y es
5 responsable de cerca del 30 % de las muertes por cáncer en este país. Según la Organización Mundial de la Salud, existen más de un millón doscientos mil casos de cáncer de pulmón y bronquios en todo el mundo cada año, provocando anualmente un número de muertes aproximado de un millón
10 cien mil. El CPNM (cáncer de pulmón no microcítico) es la forma más común de cáncer de pulmón y cubre casi el 80 por ciento de todos los casos. Las opciones de tratamiento para el cáncer de pulmón son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, tanto solas como en combinación, dependiendo
15 de la forma y el estadio del cáncer. Para el CPNM avanzado, los agentes que han demostrado ser activos incluyen cisplatino, carboplatino, paclitaxel, docetaxel, topotecan, irinotecan, vinorelbina, gemcitabina (p. ej. gemzar®) y los inhibidores de la actividad quinasa del EGFR, gefitinib y
20 erlotinib. Los regímenes de quimioterapia combinada que contienen cisplatino y carboplatino producen tasas de respuesta objetivas mayores que las logradas con agentes de quimioterapia únicos (Weick, J.K., et al. (1991) J. Clin. Oncol. 9(7):1157-1162). Se ha descrito que el paclitaxel
25 posee actividad como agente único en pacientes en estadio IV, con tasas de respuesta en el rango del 21 % al 24 % (Murphy W.K., et al. (1993) J. Natl. Cancer Inst. 85(5):384-388). Las combinaciones de Paclitaxel han mostra-

do unas tasas de respuesta relativamente altas, una supervivencia de un año significativa, y una paliación de los síntomas del cáncer de pulmón (Johnson D.H., et al. (1996) J. Clin. Oncol. 14(7):2054-2060). Con un regimen de paclitaxel más carboplatino, las tasas de respuesta están en el rango del 27 % al 53 % con tasas de supervivencia de un año del 32 % al 54 %. No obstante, la eficacia de estos tratamientos hace que en la actualidad no se pueda considerar ningún régimen específico como tratamiento estándar.

10 La sobreexpresión de la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), o su ligando TGF-alfa, con frecuencia está asociada con muchos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal y cáncer de cabeza y cuello (Salomon D.S., et al. 15 (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. Se ha encontrado que una mutación por delección en el gen del EGFR también aumenta la tumorigenicidad celular (Halatsch, M-E. et al. (2000) J. 20 Neurosurg. 92:297-305; Archer, G.E. et al. (1999) Clin. Cancer Res. 5:2646-2652). La activación de las rutas de señalización estimuladas por el EGFR promueven múltiples procesos que potencialmente son promotores del cáncer, p. ej. proliferación, angiogénesis, motilidad e invasión celular, 25 disminución de la apoptosis e inducción de la resistencia a fármacos. El desarrollo de compuestos que directamente inhiban la actividad quinasa del EGFR para utilizarlos como agentes antitumorales, así como de anticuerpos que reduzcan

~~55~~

la actividad quinasa del EGFR mediante el bloqueo de la activación del EGFR, son áreas a las que se está dedicando un gran esfuerzo en investigación (de Bono J.S. y Rowinsky, E.K. (2002) Trends in Mol. Medicine 8:S19-S26; Dancey, J. y Sausville, E.A. (2003) Nature Rev. Drug Discovery 2:92-313). Muchos estudios han demostrado o descrito que algunos inhibidores de la actividad quinasa del EGFR pueden mejorar la supresión de células tumorales o de neoplasias cuando se utilizan en combinación con otros tipos de agentes o tratamientos antineoplásicos o quimioterapéuticos determinados (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; 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. 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. 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. e Hidalgo, M. (2003) J. Nat. Cancer Inst. 95:851-867; Seymour L. (2003) Current Opin. Investig. Drugs 4(6):658-666; Khalil, M.Y. et al. (2003) Expert Rev. Anticancer Ther.3:367-380; Bulgaru, A.M. et al.

SC

(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; Arteaga, C.L. y Johnson, D.H. (2001) Current Opinion Oncol. 5 13:491-498; Ciardiello, F. et al. (2000) Clin. Cancer Res. 6:2053-2063; Publicación de Patente N°: US 2003/0108545; US 2002/0076408; y US 2003/0157104; y Publicación de Patente Internacional N°: WO 99/60023; WO 01/12227; WO 02/055106; WO 03/088971; WO 01/34574; WO 01/76586; WO 02/05791; y WO 10 02/089842).

Un fármaco antineoplásico idealmente suprimirá de forma selectiva las células cancerosas, con un elevado índice terapéutico en relación a su toxicidad hacia las células no malignas. También mantendrá su eficacia frente a células 15 malignas, aún tras una exposición prolongada al fármaco. Desafortunadamente, ninguna de las quimioterapias actuales posee tal perfil idílico. En su lugar, la mayoría presenta índices terapéuticos muy bajos. Además, las células cancerosas expuestas a concentraciones ligeramente subletales de 20 un agente quimioterapéutico desarrollan con mucha frecuencia una resistencia a este agente y también, bastante a menudo, una resistencia cruzada a otros agentes antineoplásicos diferentes.

Así, existe una necesidad de tratamientos más eficaces 25 frente a la neoplasia y a otros trastornos proliferativos. Las estrategias para aumentar la eficacia terapéutica de los fármacos existentes han implicado hasta el momento cambios en el calendario de su administración, y también el

uso de estos en combinación con otros agentes moduladores bioquímicos o antineoplásicos. El tratamiento combinado es bien conocido como un método que puede dar lugar a una mayor eficacia y una disminución de los efectos secundarios relacionados con el uso de la dosis terapéuticamente relevante de cada uno de los agentes individualmente. En algunos casos, la eficacia de la combinación de fármacos es acumulativa (la eficacia de la combinación es aproximadamente igual 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 mayor que la suma de los efectos de cada fármaco administrado de forma individual).

No obstante, sigue existiendo una necesidad muy importante de mejorar los tratamientos para el cáncer de pulmón y otros cánceres. Esta invención proporciona un tratamiento combinado frente al cáncer que reduce las dosis necesarias de sus componentes individuales para que sean eficaces, de modo que se disminuyen los efectos secundarios asociados para cada agente, a la vez que se mantiene o incrementa su valor terapéutico. La invención aquí descrita proporciona nuevas combinaciones de fármacos y métodos para utilizar combinaciones de fármacos para el tratamiento del cáncer de pulmón y otros cánceres.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un método para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de tumores o metástasis, que se caracteriza por la utilización de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcita-

bina. Preferentemente, la combinación de cantidades terapéuticamente efectivas de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina está destinada para su administración simultánea o secuencial y con agentes o tratamientos adicionales, o sin ellos, como otros fármacos antineoplásicos o la radioterapia.

La invención también incluye una composición farmacéutica que consta de una combinación de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina, a su vez en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.

Un ejemplo escogido de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR que puede utilizarse para poner en práctica esta invención es el compuesto erlotinib clorhidrato (también conocido por TarcevaTM).

15 DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

Figura 1: Concentraciones plasmáticas de erlotinib en función del tiempo (A) Concentraciones plasmáticas dependientes de la dosis (B) Correlación entre las concentraciones del fármaco en el tumor y las concentraciones del fármaco en plasma. Se administraron dosis orales diarias de erlotinib de 0; 6,3; 12,5; 25,0; 100,0 y 150,0 mg/kg durante 21 días a ratones con tumores. Veintiocho días después del implante del tumor se recogieron muestras de sangre (del seno retroorbital) y muestras del tumor, 1 y 6 horas después de la administración de la dosis. Se determinaron las concentraciones de erlotinib utilizando LC-MS/MS. Los resultados se expresan como la media $\pm$ DE, n=3.

Figura 2: Efecto de erlotinib en el volumen medio del

tumor en el modelo de xenoinjerto de CPNM H460a. Se implantaron en ratones células de CPNM H460a. Cuando aparecieron tumores palpables, los animales se aleatorizaron de modo que cada grupo tenía un volumen medio inicial del tumor de 5 100-150 mm³. Los ratones recibieron dosis diarias de erlotinib de 0; 6,3; 12,5; 25 o 100 mg/kg durante 21 días. El tamaño del tumor se midió 3 veces por semana. Se muestran las medias, n=10.

Figura 3: Efecto de erlotinib y gemcitabina, individualmente o en combinación, sobre el volumen medio del tumor en el modelo de xenoinjerto de CPNM H460a. Se implantaron en ratones células de CPNM H460a. Cuando aparecieron tumores palpables, los animales se aleatorizaron de forma que cada grupo tenía un volumen medio inicial del tumor de 15 10-150 mm³. Los ratones se trataron durante 21 días con un vehículo, solo con erlotinib oral a 25 o 100 mg/kg/día, solo con gemcitabina i.p. a 30 o 120 mg/kg cada 3 días o con erlotinib a 25 mg/kg/día en combinación con gemcitabina a 30 mg/kg cada 3 días. El tamaño del tumor se midió 3 veces 20 por semana. Se muestran las medias, n=3.

Figura 4: Efecto de erlotinib y gemcitabina, individualmente y en combinación, sobre el volumen medio del tumor en el modelo de xenoinjerto de CPNM A549. Se implantaron en ratones células de CPNM A549. Cuando aparecieron tumores palpables, los animales se aleatorizaron de forma que cada grupo presentaba un volumen medio inicial del tumor de 100-150 mm³. Los ratones se trataron con vehículo, solo erlotinib oral a 25 o 100 mg/kg/día, solo gemcitabina i.p. a

30 o 120 mg/kg cada 3 días o erlotinib a 25 mg/kg/día en combinación con gemcitabina a 30 mg/kg cada 3 días. El tamaño del tumor se midió 3 veces por semana. Se muestran las medias, n=3.

5 **Figura 5: Lesiones dérmicas en ratones tratados con erlotinib.** Durante la necropsia, las muestras de piel se fijaron en formaldehído al 10 % en solución amortiguadora, se incluyeron en parafina, se realizaron cortes de 5 µm y se tiñeron con hematoxilina y eosina. En los ratones que
10 recibieron erlotinib a 100 mg/kg/día durante 21 días, las lesiones de la piel se caracterizaban por estar extremadamente enrojecidas y escamosas. Histológicamente, las lesiones consistían en una acantosis difusa leve o moderada, hiperqueratosis epidérmica, escarosis focal e infiltración en
15 la dermis de la mayoría de las células implicadas en la inflamación aguda. Las lesiones fueron transitorias y desaparecieron con el tratamiento continuado.

Figura 6: Fotomicrografías de la tinción inmunohistoquímica en modelos de xenoinjerto de CPNM. Las secciones de
20 tumores de ratones nude se tiñeron con el antígeno Ki67 para detectar proliferación celular en ratones control (A) y ratones tratados con erlotinib a 100 mg/kg/día durante 21 días (B). Las áreas oscuras representan tinción con Ki67, que indica actividad proliferativa.

25 **DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS TABLAS**

Tabla 1: Farmacocinética de una dosis única de erlotinib de 20 y 100 mg/kg en ratones atímicos nu/nu hembras sin tumores.

Tabla 2: Evaluación de la dosis máxima tolerada en ratones atímicos nude sin tumores durante 14 días (n=5).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término «cáncer» en un animal se refiere a la presencia de células que poseen unas características típicas de las células causantes de cáncer, como una proliferación incontrolada, inmortalidad, capacidad de metástasis, crecimiento y tasa de proliferación rápidos y ciertos aspectos morfológicos característicos. A menudo, las células cancerosas se encuentran en forma de tumor, aunque dichas células pueden encontrarse de forma individual en un animal, por ejemplo circulando por el torrente sanguíneo como células independientes como es el caso de las células causantes de leucemia.

Un «crecimiento celular anormal», como se usa aquí, a menos que se indique de otro modo, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos de regulación normales (p. ej., pérdida de la inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de lo siguiente: (1) células tumorales (tumores) que proliferan por la expresión de una tirosina quinasa mutada o por la sobreexpresión de un receptor de tirosina quinasa; (2) células benignas o malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación anormal de tirosina quinasas; (4) cualquier tumor que prolifere a causa de los receptores tirosina quinasa; (5) cualquier tumor que prolifere por una activación anormal de serina/treonina quinasas; y (6) células benignas o malignas de otras enfermedades

cl

proliferativas en las que se produce una activación anormal de serina/treonina quinasas.

El término «tratar» se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, para referirse a la remisión, alivio, 5 inhibición del progreso y prevención, tanto parcial como total, del crecimiento de tumores, metástasis u otras células causantes de cáncer o neoplasia en un paciente. El término «tratamiento» se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, para referirse a la acción de tratar.

10 La frase «método de tratamiento» o su equivalente cuando, por ejemplo, se aplica a cáncer, se refiere a un procedimiento o acción que se diseña para reducir o eliminar el número de células cancerosas en un animal, o aliviar los síntomas de un cáncer. Un «método de tratamiento» del 15 cáncer o de otra alteración proliferativa no significa, necesariamente, que las células cancerosas o de otra alteración serán eliminadas, que las células cancerosas o de otra alteración serán reducidas, o que los síntomas del cáncer o de otra alteración serán aliviados. A menudo, un método de 20 tratamiento se llevará a cabo incluso cuando la probabilidad de éxito sea baja, pero en el que, según los antecedentes médicos y la esperanza de vida estimada de un animal, aun así se estima una acción beneficiosa global.

El término «agente terapéuticamente efectivo» se re- 25 fiere a una composición que desencadenará la respuesta médica o biológica en un tejido, sistema, animal o humano, buscada por el investigador, el veterinario, el médico u otro profesional sanitario.

El término «método de fabricación de un medicamento» se refiere a la fabricación de un medicamento para su utilización en las indicaciones aquí especificadas y, en particular, para su utilización frente a tumores, metástasis o
5 cáncer en general. El término se refiere al formato de reivindicación denominado «Swiss-type» para la indicación especificada.

El término «cantidad terapéuticamente efectiva» o «cantidad efectiva» se refiere a la cantidad de un compuesto o de una combinación en estudio, que desencadena la respuesta en un tejido, sistema, animal o humano buscada por el investigador, el veterinario, el médico u otro profesional sanitario.

Los datos presentados en los ejemplos mostrados más
15 adelante en este documento demuestran que la coadministración de gemcitabina con un inhibidor de la actividad quinasas del EGFR es eficaz en el tratamiento de cánceres avanzados, como el cáncer colorrectal. Por consiguiente, la presente invención proporciona un método de fabricación de un
20 medicamento destinado al tratamiento de tumores o metástasis en un paciente que se caracteriza por la utilización de una combinación de gemcitabina y de un inhibidor de la actividad quinasas del EGFR en cantidades terapéuticamente efectivas. Preferentemente, dicha combinación está destinada
25 para la administración al paciente de manera simultánea o secuencial. En una de las realizaciones, los tumores o las metástasis tratados son los tumores y las metástasis colorrectales.

GA

Preferentemente, dichas sustancias están destinadas para su administración al paciente de manera simultánea o secuencial. Por tanto, la presente invención además proporciona un método de fabricación de un medicamento para el
5 tratamiento de tumores o metástasis, que se caracteriza por la utilización de una combinación de gemcitabina y de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR en cantidades terapéuticamente efectivas, y que está destinado para la administración a un paciente de forma simultánea o secuencial. Además, se utilizan preferiblemente uno o más agentes
10 citotóxicos, quimioterapéuticos o antineoplásicos o compuestos que potencian los efectos de tales compuestos.

En el contexto de esta invención, otros agentes citotóxicos, quimioterapéuticos o antineoplásicos adicionales o
15 compuestos que potencian los efectos de tales compuestos, incluyen, por ejemplo: agentes alquilantes o agentes con una acción alquilante, como la ciclofosfamida (CTX; p. ej. cytoxan®), clorambucil (CHL; p. ej. leukeran®), cisplatino (CisP; p. ej. platinol®) busulfán (p. ej. mileran®), melfalán,
20 lán, carmustina (BCNU), estreptozotocina, trietilenomelamina (TEM), mitomicina C y similares; antimetabolitos, como el metotrexato (MTX), etopósido (VP16; p. ej. vepesid®), 6-mercaptopurina (6MP), 6-tioguanina (6TG), citarabina (Ara-C), 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (p. ej. Xeloda®),
25 dacarbazina (DTIC) y similares; antibióticos, como la actinomicina D, doxorubicina (DXR; p. ej. adriamicina®), daunorubicina (daunomicina), bleomicina, mitramicina y similares; alcaloides como los alcaloides de la vinca, como la



vincristina (VCR), vinblastina y similares; y otros agentes antitumorales, como el paclitaxel (p. ej. taxol®) y derivados de paclitaxel, los agentes citoestáticos, glucocorticoides como la dexametasona (DEX; p. ej. decadron®) y corticosteroides como la prednisona, los inhibidores enzimáticos de nucleósidos como la hidroxiurea, enzimas hidrolíticas de aminoácidos como la asparaginasa, leucovorina, ácido folínico y otros derivados de ácido folínico, y, diversos agentes antitumorales similares. Los siguientes agentes también pueden utilizarse como agentes adicionales: amifostina (p. ej. ethyol®), dactinomicina, mecloretamina (mostaza de nitrógeno), estreptozocina, ciclofosfamida, lornustina (CCNU), doxorubicina liposomal (p. ej. doxil®), daunorubicina liposomal (p. ej. daunoxome®), procarbazona, mitomicina, docetaxel (p. ej. taxotere®), aldesleucina, carboplatino, cladribina, camptotecina, CPT 11 (irinotecan), 10-hidroxi 7-etil-camptotecina (SN38), floxuridina, fludarabina, ifosfamida, idarubicina, mesna, interferón alfa, interferón beta, mitoxantrona, topotecan, leuprolida, megestrol, melfalán, mercaptopurina, plicamicina, mitotano, pegaspargasa, pentostatina, pipobromán, plicamicina, tamoxifen, tenipósido, testolactona, tioguanina, tiotepa, mostaza de uracilo, vinorelbina, clorambucilo.

También es más preferido un método para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores o metástasis tumorales, que se caracteriza por que se utiliza una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de inhibidor de la actividad quinasa de EGFR y gemcitabina y

está destinado a la administración a un paciente de forma simultánea o secuencial, y en el que, además, se utilizan uno o más agentes antihormonales. Tal como se utiliza aquí, el término «agente antihormonal» incluye compuestos naturales o sintéticos, orgánicos o peptídicos que actúan para regular o inhibir la acción de hormonas sobre los tumores.

Los agentes antihormonales incluyen, por ejemplo: antagonistas de receptores esteroideos, antiestrógenos como el tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromatasa, otros inhibidores de aromatasa, 42-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (p. ej. Fareston®); antiandrógenos como la flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolido y goserelina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los compuestos anteriores; agonistas o antagonistas de hormonas glicoproteicas como la hormona foliculoestimulante (FSH), hormona estimuladora de la tiroides (TSH), la hormona luteinizante (LH) y LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante); el acetato de goserelina, antagonista de la LHRH, comercializado como Zoladex® (AstraZeneca); D-alaninamida N-acetil-3-(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), otro antagonista de la LHRH; acetato de ganirelix, también antagonista de la LHRH; los antiandrógenos esteroideos acetato de ciproterona (CPA) y acetato de megestrol, comercializados

como Megace® (Bristol-Myers Oncology); el antiandrógeno no esteroideo flutamida (2-metil-N-[4,20-nitro-3-(trifluorometil)fenilpropanamida), comercializado como Eulexin® (Schering Corp.); el antiandrógeno no esteroideo nilutamida, (5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-imidazolidina-diona); y antagonistas de otros receptores no permisivos, como los antagonistas para RAR, RXR, TR, VDR y similares.

La utilización de los agentes citotóxicos y otros
10 agentes antineoplásicos descritos anteriormente en regímenes quimioterapéuticos, está en general bien caracterizada en el campo de la terapia tumoral, y su uso en la presente se sitúa bajo las mismas consideraciones de monitorización de la tolerancia y efectividad y de control de las vías de
15 administración y de las dosis, con algunos ajustes. Por ejemplo, las dosis actuales de los agentes citotóxicos pueden variar dependiendo de la respuesta de las células cultivadas del paciente determinada por la utilización de métodos de histocultivo. En general, la dosis se reducirá en
20 comparación con la cantidad utilizada en ausencia de otros agentes adicionales.

Las dosis habituales de un agente citotóxico efectivo pueden variar según los rangos recomendados por el fabricante, y cuando se indique mediante las respuestas *in vitro*
25 o respuestas en modelos animales, puede reducirse hasta en un orden de magnitud de concentración o cantidad. Así, la dosis actual dependerá del juicio del médico, la enfermedad del paciente y la efectividad del método terapéutico basado

en la respuesta *in vitro* de las células primarias malignas cultivadas o muestra de tejido histocultivado, o la respuesta observada en los modelos animales apropiados.

Los compuestos preferidos de los anteriores agentes
5 citotóxicos, quimioterapéuticos o antineoplásicos adicionales, en el contexto de esta invención, son cisplatino y carboplatino.

También es más preferido un método para fabricar un medicamento para el tratamiento de tumores o metástasis tu-
10 moral, que se caracteriza por que se utiliza una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina y está destinado para la administración a un paciente de forma simultánea o secuencial, en que además, se utilizan uno o más
15 inhibidores de la angiogenesis.

Los agentes antiangiogénicos incluyen, por ejemplo: inhibidores de VEGFR, como SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. de South San Francisco, Calif., USA), o como se ha descrito en, por ejemplo Solicitud Internacional núm. WO 99/24440,
20 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 98/02437, y Patentes Estadounidenses núm. 5 883 113, 5 886 020, 5 792 783, 5 834 504 y 6 235 764; inhibidores de VEGF como IM862 (Cytran Inc. de
25 Kirkland, Wash., USA); angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colo.); y anticuerpos contra VEGF, como bevacizumab (p. ej. Avastin[®], Genentech, South San Francisco, CA), un anticuerpo recombinante humanizado contra VEGF;

antagonistas del receptor de integrina y antagonistas de integrina, como las integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_v\beta_6$, y subtipos de las mismas, p. ej. cilengitida (EMD 121974), o los anticuerpos anti-integrinas, como por ejemplo anticuerpos humanizados específicos $\alpha_v\beta_3$ (p. ej. Vitaxin®); factores como IFN-alfa (Patentes U.S. núm. 41530,901, 4,503,035, y 5,231,176); angiostatina y fragmentos de plasminógeno (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 la Publicación de Patente Internacional núm. WO 97/15666); trombospondina (TSP-1; Frazier, (1991) Curr. Opin. Cell Biol. 3:792); factor plaquetario 4 (PF4); inhibidores de uroquinasa/activadores de plasminógeno; antagonistas del receptor de uroquinasa; heparinasas; análogos de fumagilina como TNP-4701; suramina y análogos de suramina; esteroides angiostáticos; antagonistas de bFGF; antagonistas de flk-1 y flt-1; agentes antiangiogénicos como los inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2) e inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9). Ejemplos de inhibidores de metaloproteinasa útiles se describen en la Publicación de Patente Internacional núm. WO 96/33172, WO 96/27583, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667 y WO 99/07675, las Publicaciones de Patente Europea núm. 818 442, 780 386, 1 004 578, 606 046 y 931 788; la Publicación

de Patente Británica núm. 9912961, y las Patentes Estadounidenses núm. 5 863 949 y 5 861 510. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que no presentan actividad inhibidora de MMP-1 o la presentan baja. Más preferidos, son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 en relación al resto de metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

También es más preferido un método para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores o metástasis de tumores, caracterizado en que se utiliza una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina y está destinada para la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, en que además, se utilizan uno o más agentes estimulantes de la apoptosis o agentes tumorales proapoptóticos.

También es más preferido un método para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores o metástasis de tumores, caracterizado en que se utiliza una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina y está destinada para la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, en que además, se utilizan uno o más inhibidores de la transducción de señal.

Los inhibidores de la transducción de señal incluyen, por ejemplo: inhibidores del receptor de erbB2, como las moléculas orgánicas, o anticuerpos que se unen al receptor

de erbB2, por ejemplo, trastuzumab (p. ej. Herceptin®); inhibidores de otras proteínas tirosina quinasas, p. ej. imatinib (p. ej. Gleevec®); inhibidores de ras; inhibidores de raf; inhibidores de MEK; inhibidores de mTOR; inhibidores de quinasas dependientes de ciclina; inhibidores de proteínas quinasas C; e inhibidores de PDK-1 (véase Dancey, J. y Sausville, E.A. (2003) Nature Rev. Drug Discovery 2:92-313, para una descripción de varios ejemplos de tales inhibidores, y su uso en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer).

Los inhibidores del receptor de ErbB2 incluyen, por ejemplo: inhibidores del receptor de ErbB2, como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), anticuerpos monoclonales como AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Tex., USA), e inhibidores de erbB2 como los descritos en la Publicación Internacional núm. WO 98/02434, WO 99/35146, WO 99/35132, WO 98/02437, WO 97/13760, y WO 95/19970, y las Patentes Estadounidenses núm. 5 587 458, 5 877 305, 6 465 449 y 6 541 481.

También es más preferido un método para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores o metástasis de tumores, caracterizado por que se utiliza una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina y está destinada a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, en el que además, se utiliza un anticuerpo anti-HER2 o un fragmento inmunoterapéuticamente activo del mismo.

También es más preferido un método para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores o metástasis de tumores, caracterizado en que se utiliza una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina, y está destinado a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, y en el que además se utilizan uno o más agentes antiproliferativos adicionales.

Agentes antiproliferativos adicionales incluyen, por ejemplo: inhibidores de la enzima farnesil proteintransferasa e inhibidores del receptor tirosina del PDGFR, que incluye los compuestos descritos y reivindicados en las Patentes Estadounidenses Núm. 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 la Publicación de Patente Internacional WO 01/40217.

También es más preferido un método para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores o metástasis de tumores, caracterizado en que se utiliza una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina y está destinada a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, en el que además se utiliza un inhibidor de COX II (ciclooxigenasa II). Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen alecoxib (p. ej. Celebrex[™]), valdecoxib, y rofecoxib.

También es más preferido un método para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores o metástasis

sis de tumores, caracterizado en que se utiliza una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina y está destinada a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, en el que además se utiliza un radiofármaco. En lugar de un radiofármaco, o adicionalmente, se puede llevar a cabo el tratamiento con radiación.

La fuente de irradiación puede ser tanto externa como interna al paciente a tratar. Cuando la fuente es externa al paciente, el tratamiento se conoce como radioterapia con haz externo (del inglés EBRT). Cuando la fuente de radiación es interna al paciente, el tratamiento se denomina braquiterapia (BT). Los átomos radioactivos para su uso en el contexto de esta invención pueden seleccionarse del grupo que incluye, pero no se limita a, radio, cesio-137, iridio-192, americio-241, oro-198, cobalto-57, cobre-67, tecnecio-99, yodo-123, yodo -131 e indio-111. cuando el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR de acuerdo con esta invención es un anticuerpo, es posible marcar el anticuerpo con tales isótopos radioactivos.

La radioterapia es un tratamiento estándar para controlar los tumores o las metastasis tumorales no resecionables o inoperables. Se ha observado una mejora en los resultados cuando la radioterapia se ha combinado con quimioterapia. La radioterapia se basa en el principio que la radiación a altas dosis liberadas a un área diana, resultará en la muerte de las células reproductoras en ambos tejidos tumorales y normales. El régimen de dosis de la radiación

se define generalmente en términos de dosis de radiación absorbida (Gy), tiempo y fraccionamiento, y debe definirse cuidadosamente por el oncólogo. La cantidad de radiación que un paciente puede recibir dependerá de varias consideraciones, pero las dos más importantes son la localización del tumor en relación a otras estructuras críticas u órganos del cuerpo, y la extensión que ha alcanzado la propagación del tumor. Un ciclo habitual de tratamiento para un paciente sometido a radioterapia es un régimen de tratamiento a lo largo de un periodo de 1 a 6 semanas, con una dosis total de entre 10 y 80 Gy administrados al paciente en una fracción única diaria de alrededor de 1,8 a 2,0 Gy, 5 días a la semana. En una realización preferida de esta invención existe sinergia cuando se tratan los tumores de pacientes humanos con el tratamiento combinado de la invención y con radiación. En otras palabras, la inhibición del crecimiento tumoral por medio de los agentes que comprenden la combinación de la invención se ve potenciada cuando se combina con radiación, o de forma opcional con agentes quimioterapéuticos o antineoplásicos adicionales. Los parámetros de las radioterapias adyuvantes se encuentran, por ejemplo, en la Publicación de Patente Internacional WO 99/60023.

Otro método más preferido es uno para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de tumores o metástasis tumorales, que se caracteriza por la utilización de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemci-

tabina pensada para la administración simultánea o secuencial al paciente, y en el que, además, se utilizan uno o más agentes con capacidad de potenciar las respuestas inmunitarias antitumorales.

5 Los agentes con capacidad de potenciar las respuestas inmunitarias antitumorales incluyen, por ejemplo, los siguientes: anticuerpos (p. ej. MDX-CTLA4) frente a CTLA4 (antígeno 4 asociado a los linfocitos citotóxicos), y otros agentes con capacidad de bloquear CTLA4. Los anticuerpos
10 específicos para CTLA4 que se pueden utilizar en la presente invención incluyen los descritos en la Patente Estadounidense núm. 6.682.736.

También es más preferido un método para la fabricación de un medicamento que reduzca los efectos secundarios causados por el tratamiento de tumores o metástasis tumorales,
15 sados por el tratamiento de tumores o metástasis tumorales, que se caracteriza por la utilización de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina, destinada a la administración simultánea o secuencial al paciente en can-
20 tidades que sean efectivas para producir un efecto antitumoral aditivo, superaditivo o sinérgico, y que sean efectivas para inhibir el crecimiento del tumor.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento del cáncer, que comprende la adminis-
25 tración a un sujeto que necesite dicho tratamiento de (i) una primera cantidad efectiva de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad efectiva de gem-

citabina.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento del cáncer, que comprende la administración a un sujeto que necesite dicho tratamiento de (i) una primera cantidad subterapéutica de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad subterapéutica de gemcitabina.

De forma adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un inhibidor del EGFR y gemcitabina en un transportador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, en particular destinada al tratamiento del cáncer, que contiene (i) una primera cantidad efectiva de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad efectiva de gemcitabina. Esta composición contiene de forma opcional transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, en particular destinada al tratamiento del cáncer, que contiene (i) una primera cantidad subterapéutica de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad subterapéutica de gemcitabina. Esta composición contiene de forma opcional transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR es erlotinib.

Tal como se utiliza aquí, el término «paciente» se refiere preferiblemente a una persona que necesita un tratamiento con un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR para cualquier finalidad, y más preferiblemente a una persona que necesita este tratamiento para tratar el cáncer o un trastorno o lesión precanceroso. Sin embargo, el término «paciente» también puede referirse a animales no humanos, preferiblemente mamíferos como perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas o primates no humanos, entre otros, que necesitan un tratamiento con un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR

En una realización preferida, el paciente es una persona que necesita tratamiento para el cáncer o para una lesión o trastorno precanceroso. Preferiblemente, se trata de cualquier cáncer tratable, de forma tanto parcial como completa, mediante la administración de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR. El cáncer puede ser, por ejemplo: cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de pulmón de células bronquioloalveolares, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma vaginal, carcinoma vulvar, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago,

cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, 5 cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, mesotelioma, cáncer hepatocelular, cáncer biliar, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), tumores en la columna vertebral, glioma del tronco 10 encefálico, glioblastoma multiforme, astrocitomas, schwannomas, ependimomas, meduloblastomas, meningiomas, carcinomas de células escamosas, adenoma hipofisario, incluyendo versiones refractarias de cualquiera de los cánceres mencionados o una combinación de los mismos. El trastorno o la 15 lesión precancerosa incluye, por ejemplo, el grupo formado por: leucoplasia oral, queratosis actínica (queratosis solar), pólipos precancerosos de colon o recto, displasia epitelial gástrica, displasia adenomatosa, síndrome de cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), 20 esófago de Barrett, displasia vesicular y alteraciones cervicales precancerosas. En este caso se prefiere que el cáncer sea cáncer de colon y, se prefiere de forma especial que sea cáncer colorrectal. También se prefiere que sea cáncer de pulmón y, en especial, cáncer de pulmón no micro- 25 cítico (CPNM).

En el caso de la presente invención, «coadministrar» y «coadministración de» gemcitabina con un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR (ambos componentes a partir de

ahora denominados los «dos agentes activos») hacen referencia a cualquier administración de los dos agentes activos, de forma separada o conjunta, en la que los dos agentes activos son administrados dentro de un régimen apropiado de 5 dosis para obtener los efectos beneficiosos del tratamiento combinado. Por lo tanto, los dos agentes activos pueden administrarse como parte de la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. La administración de gemcitabina puede ser previa o posterior a la administración del inhibidor de la actividad quinasa del EGFR, 10 a la vez que ésta, o en cualquier combinación de estas tres formas. En los casos en que el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR es administrado al paciente en intervalos repetidos, p. ej. durante un ciclo estándar de tratamiento, 15 la gemcitabina puede administrarse de forma previa, a la vez o de forma posterior a cada administración del inhibidor de la actividad quinasa del EGFR, o en alguna combinación de las mismas, o a intervalos diferentes en relación con el tratamiento con el inhibidor de la actividad quinasa 20 del EGFR, o en una dosis única previa a, en cualquier momento durante o posteriormente al ciclo de tratamiento con el inhibidor de la actividad quinasa EGFR.

El inhibidor de la actividad quinasa del EGFR se administrará al paciente de forma característica en un régimen 25 de dosis que proporcione el tratamiento más efectivo del cáncer (desde las dos perspectivas de eficacia y seguridad) por el que se está tratando al paciente, tal como se conoce en la materia y como se describe, p. ej., en la Publicación

de Patente Internacional núm. WO 01/34574. Al llevar a cabo el método de tratamiento de la presente invención, el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR puede administrarse de cualquier forma efectiva conocida en el ámbito, como
5 vía oral, tópica, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intrarticular, subcutánea, intranasal, intraocular, vaginal, rectal o intradérmica; dependiendo del tipo de cáncer a tratar, del tipo de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR utilizado (p. ej., molécula pequeña, anticuerpo, RNAi o constructo antisentido) y del juicio médico
10 del profesional sanitario que lo prescribe basándose en, p. ej., los resultados de estudios clínicos publicados.

La cantidad de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR administrado y la pauta de administración del inhibidor de la actividad quinasa del EGFR dependerá del tipo
15 (especie, sexo, edad, peso, etc.) de paciente y del trastorno del paciente que está siendo tratado, de la gravedad de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado y de la vía de administración. Por ejemplo, pueden administrarse
20 moléculas pequeñas inhibidoras de la actividad quinasa el EGFR a pacientes a dosis de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal por día o semana en dosis únicas o divididas, o mediante infusión continua (véase, p. ej., Publicación de Patente Internacional núm. WO 01/34574). En particular, se
25 puede administrar erlotinib HCl en pacientes a dosis que oscilan entre 5 y 200 mg por día, o entre 100 y 1600 mg por semana, en una dosis única o dividida, o mediante infusión continua. Una dosis preferida es 150 mg/día. Se puede admi-

81

nistrar un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR basado en anticuerpos, RNAi o constructos de tipo ribozima en pacientes a dosis que oscilan entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal por día o por semana en una dosis única o dividida, o mediante infusión continua. En algunos casos, niveles de dosificación por debajo del límite inferior de los intervalos mencionados pueden resultar más adecuados, mientras que, en otros casos, deben utilizarse dosis todavía mayores sin causar efectos adversos dañinos, siempre y cuando dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis más pequeñas para su administración a lo largo del día.

Los inhibidores de la actividad quinasa del EGFR y la gemcitabina pueden administrarse de forma separada o a la vez por la misma vía de administración o por vías distintas y en una amplia variedad de formas de dosificación distintas. Por ejemplo, es preferible la administración del inhibidor de la actividad quinasa del EGFR por vía oral o parenteral, mientras que es preferible la administración de la gemcitabina por vía parenteral. Cuando el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR es erlotinib HCl (TarcevaTM) se prefiere la administración oral.

El inhibidor de la actividad quinasa del EGFR se puede administrar con diversos transportadores inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas romboidales, troches, grageas, polvos, espráis, cremas, ungüentos, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, pomadas, elixires, jarabes y similares. La admi-

nistración de dichas formas farmacéuticas puede llevarse a cabo en dosis únicas o múltiples. Entre los transportadores se encuentran diluyentes sólidos o sustancias de relleno, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones farmacéuticas de administración oral pueden endulzarse o aromatizarse apropiadamente.

El inhibidor de la actividad quinasa del EGFR se puede administrar con diversos transportadores inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, 10 pastillas romboidales, troches, grageas, polvos, espráis, cremas, ungüentos, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, pomadas, elixires, jarabes y similares. La administración de dichas formas farmacéuticas puede llevarse a cabo en dosis únicas o múltiples. Entre los transportadores 15 se encuentran diluyentes sólidos o sustancias de relleno, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos.

Todas las formulaciones que constan de un inhibidor proteínico de la actividad quinasa del EGFR se deben seleccionar de manera que se evite la desnaturalización o degradación y la pérdida de la actividad biológica del inhibidor. 20

Se conocen en el ámbito los métodos de preparación de composiciones farmacéuticas que constan de un inhibidor de la actividad quinasa de EGFR y se han descrito, p. ej. en 25 la Publicación de Patente Internacional núm. WO 01/34574. También se conocen bien en el ámbito los métodos de preparación de composiciones farmacéuticas que contienen gemci-

tabina. En vista de lo que se ha comentado en la presente invención, los métodos de preparación de una composición farmacéutica que consta de un inhibidor de la actividad quinasa de EGFR y gemcitabina serán evidentes a partir de 5 las publicaciones citadas antes y de otras referencias conocidas, como Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 18th edición (1990).

En el caso de la administración oral de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR, se combinan comprimidos 10 que contienen uno de los principios activos o ambos con cualquier excipiente, p. ej., celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos desintegrantes como el almidón (preferiblemente, almidón de maíz, patata o tapioca), ácido al- 15 gínico y determinados silicatos complejos, junto con aglutinantes como la pirrolidona de polivinilo, la sacarosa, la gelatina y la acacia. Adicionalmente, los agentes lubricantes como el estearato de magnesio, el lauril sulfato sódico y el talco a menudo son muy útiles para la formación del 20 comprimido. También se pueden utilizar composiciones sólidas de un tipo similar como relleno en cápsulas de gelatina; entre los materiales preferidos con relación a esto también incluye lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicol de elevado peso molecular. Cuando se prefie- 25 ren suspensiones acuosas o elixires para su administración oral, el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR puede combinarse con diversos agentes endulzantes o aromatizantes, sustancias colorantes o colorantes y, si se desea,

también con agentes emulsionantes o de suspensión, junto con diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para la administración parenteral de uno de los agentes o de ambos, se pueden utilizar soluciones en aceite de sésamo o cacahuete o en solución acuosa de propilenglicol, así como, soluciones acuosas estériles que constan del principio activo o de la correspondiente sal soluble en agua del mismo. Es preferible que dichas soluciones acuosas estériles estén adecuadamente tamponadas y, también es preferible que sean isotónicas, p. ej., con la cantidad de sal o glucosa suficiente. Estas soluciones acuosas en particular son especialmente apropiadas para su administración mediante inyección intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Las soluciones oleosas son apropiadas para la inyección por vía intrarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se consigue fácilmente mediante procedimientos farmacéuticos estándar bien conocidos por los expertos en la materia. Cualquier formulación parenteral seleccionada para la administración de inhibidores proteínicos de la actividad quinasa del EGFR deben seleccionarse de manera que se evite la desnaturalización y la pérdida de actividad biológica del inhibidor.

Adicionalmente, es posible administrar por vía tópica uno o ambos de los principios activos, a través de, por ejemplo, cremas, lociones, gelatinas, geles, pastas, pomadas, ungüentos y similares, de acuerdo con procedimientos

farmacéuticos estándar. Por ejemplo, se puede preparar una formulación tópica que contenga tanto un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR como gemcitabina en una concentración que oscile entre 0,1 % (w/v) y 5 % (w/v).

5 Cuando se utiliza con fines veterinarios, los principios activos se pueden administrar en animales de forma separada o a la vez utilizando cualquiera de las formas y de las vías de administración descritas anteriormente. En una realización preferida, el inhibidor de la actividad quinasa
10 del EGFR se administra en forma de cápsula, bolo, comprimido, líquido para administración oral, inyección o implante. Como alternativa, el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR se puede administrar con la comida y, con ese objetivo, se puede preparar un aditivo concentrado para el ali-
15 mento o una premezcla para un animal normal. La gemcitabina se administra, preferentemente, de forma oral con pistola dosificadora, mediante inyección o como implante. Dichas formulaciones se preparan de forma convencional de acuerdo con procedimientos veterinarios estándar.

20 La presente invención proporciona un equipo que consta de un envase único que contiene un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina. La presente invención además proporciona un primer envase que consta de un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y un segundo enva-
25 se que contiene gemcitabina. En una realización preferida, el equipo de envases puede incluir además un transportador farmacéuticamente aceptable. Además, el equipo puede incluir un diluyente estéril, que se almacena preferiblemente

en un envase adicional separado. El equipo además incluye un documento anexo adicional con las instrucciones impresas para dirigir el uso del tratamiento combinado como un método para el tratamiento del cáncer.

5 Tal como se utiliza aquí, el término «inhibidor de la actividad quinasa del EGFR» se refiere a cualquier inhibidor de la actividad quinasa del EGFR que se conozca actualmente en el ámbito o que se identifique en el futuro e incluye cualquier entidad química que, tras su administración
10 al paciente, produce la inhibición de la actividad biológica asociada a la activación del receptor EGF en el paciente, incluyendo los efectos biológicos derivados de la unión del receptor EGF a su ligando natural. Dichos inhibidores de la actividad quinasa del EGFR incluyen cualquier agente
15 que pueda bloquear la activación de EGFR o cualquier de los efectos biológicos derivados de su activación que son importantes en el tratamiento del cáncer en un paciente. Dicho inhibidor puede actuar mediante la unión directa al dominio intracelular y la inhibición de su actividad quinasa.
20 Alternativamente, dicho inhibidor puede actuar ocupando el sitio de unión del ligando o una porción del mismo en el receptor EGFR, de ese modo el receptor resulta inaccesible a su ligando natural y su actividad biológica se ve reducida o impedida. Alternativamente, dicho inhibidor puede ac-
25 tuar modulando la dimerización de los polipéptidos EGFR o la interacción del polipéptido EGFR con otras proteínas, estimulando la ubiquitinización y la degradación endocítica del EGFR. Entre los inhibidores de la actividad quinasa del

EGFR se encuentran, pero no son los únicos, inhibidores de bajo peso molecular, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, constructos antisentido, inhibidores pequeños del RNA [es decir, RNA interferencia mediante dsRNA (RNA de doble 5 cadena, del inglés *double stranded*); RNAi] y ribozimas. En una realización preferida, el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR es una pequeña molécula orgánica o un anticuerpo que se une específicamente al EGFR humano.

Los inhibidores de la quinasa EGFR que incluyen, por 10 ejemplo, inhibidores quinazolina de la quinasa del EGFR, inhibidores piridopirimidina de la quinasa del EGFR, inhibidores pirimidopirimidina de la quinasa del EGFR, inhibidores pirrolpirimidina de la quinasa del EGFR, inhibidores pirazolopirimidina de la quinasa del EGFR, inhibido- 15 res fenilaminopirimidina de la quinasa del EGFR, inhibidores oxindol de la quinasa del EGFR, inhibidores indolocarbazol de la quinasa del EGFR, inhibidores ftalazina de la quinasa del EGFR, inhibidores quinalona de la quinasa del EGFR, inhibidores tirfostin de la quinasa del EGFR, los 20 cuales han sido descritos en las siguientes publicaciones de patentes y todas las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos inhibidores de la actividad quinasa del EGFR: Publicación de Patente Internacional núm WO 96/33980, WO 96/30347, WO 97/30034, WO 97/30044, WO 25 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 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 núm. EP 520722, EP 566226, EP 5 787772, EP 837063 y EP 682027; Patente U.S. núm. 5,747,498, 5,789,427, 5,650,415, y 5,656,643; y Solicitud de Patente Alemana núm. DE 19629652. Ejemplos adicionales no limitados a inhibidores de la actividad quinasa de EGFR de bajo peso molecular se encuentran cualquiera de los inhibidores de la 10 actividad quinasa descritos en Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8(12):1599-1625.

Ejemplos específicos preferidos de inhibidores de la actividad quinasa de EGFR de bajo peso molecular que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención incluyen 15 [6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolin-4-il]-(3-etinilfenil) amina (también conocida como OSI-774, erlotinib o TarcevaTM (erlotinib HCl); OSI Pharmaceuticals/Genentech/Roche) (Pat U.S. núm. 5,747,498; Publicación de Patente Internacional núm. WO 01/34574, y Moyer, J.D. et 20 al. (1997) Cancer Res. 57:4838-4848); CI-1033 (conocida anteriormente como PD183805; 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 conocida como GW-572016 o lapatinib ditosilato ; GSK); y gefitinib (también conocido como ZD1839 o IressaTM; Astrazeneca) (Woodburn et al., 1997, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 38:633). Un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR de

bajo peso molecular especialmente escogido que se puede utilizar de acuerdo con la presente invención es [6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolin-4-il]-(3-etinilfenil) amina (es decir. erlotinib), su clorhidrato (es decir, erlotinib 5 clorhidrato, Tarceva[™]), u otras sales (p. ej. erlotinib mesilato).

Entre los inhibidores de la actividad quinasa del EGFR basados en anticuerpos se encuentra cualquier anticuerpo anti-EGFR o fragmento de anticuerpo que pueda bloquear parcial o totalmente la activación de EGFR por su ligando natural. Ejemplo de inhibidores de la actividad quinasa del EGFR basados en anticuerpos, aunque no se limitan a estos, son los que se describen 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 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 actividad quinasa del EGFR puede ser el anticuerpo monoclonal Mab E7.6.3 (Yang, 20 X.D. et al. (1999) Cancer Res. 59:1236-43), o Mab C225 (Acceso ATCC núm. HB-8508), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que posea la especificidad de unión del mismo. Entre los anticuerpos monoclonales apropiados como inhibidores de la actividad quinasa del EGFR se encuentran, aunque no están 25 limitados a ellos, 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 (Medarex/ Merck KgaA).

Se pueden obtener inhibidores adicionales de la actividad quinasa del EGFR basados en anticuerpos mediante la administración del antígeno o epítipo apropiado en un animal huésped seleccionado, p. ej. cerdos, vacas, caballos, 5 conejos, cabras, ovejas y ratones, entre otros. Se pueden utilizar diversos adyuvantes conocidos en el ámbito para estimular la producción de anticuerpos.

Aunque los anticuerpos útiles para la puesta en práctica de la invención pueden ser policlonales, se prefieren 10 los anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR se pueden preparar y aislar utilizando cualquier técnica que proporcione la producción de moléculas de anticuerpo mediante líneas celulares establecidas en cultivo. Entre dichas técnicas de producción y aislamiento, aun- 15 que no son las únicas, se encuentran la técnica del hibridoma descrita originalmente por Kohler y Milstein; la técnica del hibridoma de linfocitos B humanos (Kosbor et al., 1983, Immunology Today 4:72; Cote et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 2026-2030); y la técnica del hibridoma 20 EBV (Cole et al, 1985, Monoclonal Antibodies y Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96).

Alternativamente, se pueden adaptar las técnicas descritas para la producción de anticuerpos de una sola cadena (véase, p. ej., Patente U.S. núm. 4,946,778) para producir 25 anticuerpos anti-EGFR de cadena única. Entre los inhibidores de la actividad quinasa de EGFR basados en anticuerpos que son útiles para la puesta en práctica de la presente invención también se encuentran, aunque no están limitados

AT

a fragmentos F(ab')₂ de anticuerpo anti-EGFR, que se pueden generar por digestión con pepsina de una molécula de anticuerpo intacta, y fragmentos Fab, que se pueden generar mediante la reducción de los puentes disulfuro de los fragmentos F(ab')₂. Alternativamente, se pueden construir bibliotecas de expresión Fab o scFv (véase, p. ej., Huse et al., 1989, Science 246: 1275-1281) para permitir la rápida identificación de fragmentos que poseen la especificidad deseada frente a EGFR.

10 Las técnicas de producción y aislamiento de anticuerpos monoclonales y fragmentos de anticuerpo son ampliamente 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 Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, London. También es
15 posible preparar anticuerpos y fragmentos de anticuerpos humanizados anti-EGFR de acuerdo con técnicas conocidas como las descritas en Vaughn, T. J. et al., 1998, Nature Biotech. 16:535-539 y en referencias allí citadas, y estos anticuerpos o fragmentos de los mismos también son útiles en
20 la práctica de la presente invención.

Los inhibidores de la actividad quinasa del EGFR que se utilizan en la presente invención pueden estar basados de forma alternativa en constructos oligonucleotídicos antisentido. Los oligonucleótidos antisentido, que incluyen
25 moléculas de RNA antisentido y de DNA antisentido, actuarían para bloquear de forma directa la traducción del mRNA del EGFR al unirse al mismo y así evitar la traducción de

proteínas o aumentar la degradación del mRNA, dando lugar a un descenso del nivel de proteína quinasa del EGFR y, por tanto, de la actividad en una célula. Por ejemplo, se pueden sintetizar oligonucleótidos antisentido de al menos 15 bases, complementarios a regiones únicas de la secuencia del transcrito de mRNA que codifica el EGFR, y esto se puede realizar mediante, p.ej., técnicas fosfodiéster convencionales, y administrar por, p.ej., inyección o infusión intravenosa. Los métodos de utilización de técnicas antisentido para inhibir de forma específica la expresión génica de genes cuya secuencia se conoce son vastamente conocidos en el ámbito (véanse p.ej. los núms. de Patente estadounidense 6 566 135, 6 566 131, 6 365 354, 6 410 323, 6 107 091, 6 046 321 y 5 981 732).

Los RNA inhibidores pequeños (siRNA, del inglés *small inhibitory RNA*) también pueden funcionar como inhibidores de la actividad quinasa del EGFR, de utilidad en la presente invención. La expresión génica del EGFR se puede reducir poniendo en contacto el tumor, el sujeto o la célula con un RNA de doble cadena (dsRNA, del inglés *double stranded RNA*) pequeño, o con un vector o un constructo, que cause la producción de un RNA de doble cadena pequeño de forma que la expresión del EGFR esté inhibida de forma específica (es decir, RNA interferencia o RNAi). Los métodos de selección de un dsRNA o un vector que codifique dsRNA apropiados son ampliamente conocidos en el ámbito en el caso de genes cuya secuencia se conoce (véanse, p.ej., Tuschl, 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. and Sharp, P. A. (2002) Nature Reviews Genetics 3:737-747; Bremmelkamp, T.R. et al. (2002) Science 296:550-553; Patentes Estadounidenses núm. 5 6 573 099 y 6 506 559; y las Publicaciones de Patente Internacional núm. WO 01/36646, WO 99/32619 y WO 01/68836).

Las ribozimas también pueden actuar como inhibidores de la actividad quinasa del EGFR de uso en la presente invención. Las ribozimas son moléculas de RNA enzimático capaces de catalizar la escisión específica del RNA. Los mecanismos de acción de las ribozimas implican la hibridación específica de secuencia de la molécula de ribozima con un RNA diana complementario, seguida de una escisión endonucleolítica. Por esta razón, las moléculas de ribozima con motivo hammerhead modificadas que catalizan de forma específica y eficiente la escisión endonucleolítica de la secuencia de mRNA del EGFR son de utilidad dentro del ámbito de la presente invención. Inicialmente se identifican los sitios específicos de escisión para ribozimas de cualquier posible RNA diana mediante el cribado de la molécula diana en busca de sitios de escisión para ribozimas, que de forma característica incluyen las siguientes secuencias: GUA, GUU y GUC. Una vez identificados, es posible evaluar las características estructurales predichas, como la estructura secundaria, que puedan hacer que la secuencia oligonucleotídica no sea apropiada, de secuencias cortas de RNA de unos 15 a 20 ribonucleótidos que corresponden a la región del gen diana que contiene el sitio de escisión. También se

puede evaluar la adecuación de posibles dianas mediante el análisis de su accesibilidad a la hibridación con oligonucleótidos complementarios utilizando, p.ej., ensayos de protección frente a la ribonucleasa.

5 Tanto los oligonucleótidos antisentido como las ribozimas que son de utilidad como inhibidores de la actividad quinasa del EGFR se pueden preparar mediante métodos conocidos. Estos incluyen técnicas de síntesis química como, p.ej., la síntesis química en fase sólida por el método de la
10 fosoramidita. Alternativamente, se pueden generar moléculas de RNA antisentido mediante la transcripción *in vitro* o *in vivo* de secuencias de DNA que codifican la molécula de RNA. Estas secuencias de DNA se pueden incorporar en una amplia variedad de vectores que incorporan promotores adecuados de
15 la RNA polimerasa como los promotores de la polimerasa T7 o SP6. Es posible introducir diversas modificaciones en los oligonucleótidos de la invención como medio para incrementar la estabilidad y la semivida intracelular. Las modificaciones posibles incluyen, entre otras, la adición de se-
20 cuencias flanqueantes de ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos en los extremos 5' o 3' terminales de la molécula, o la utilización de enlaces fosforotioato o 2'-O-metilo, en lugar de enlaces fosfodiéster, en la estructura del esqueleto oligonucleotídico.

25 La invención también comprende una composición farmacéutica que está formada por una combinación de inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina, a su vez combinada con un transportador farmacéuticamente aceptable.

De forma preferible, la composición está formada por un transportador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva y no tóxica de una combinación de un compuesto inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y 5 gemcitabina (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de estos componentes).

Además, en esta misma realización, la invención engloba una composición farmacéutica destinada al tratamiento de enfermedades y cuyo uso da lugar a la inhibición del crecimiento de células neoplásicas, tumores benignos o malignos 10 o metastásis, que contiene un transportador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva y no tóxica de una combinación de compuesto inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina (incluyendo sales 15 farmacéuticamente aceptables de cada uno de estos componentes).

El término «sales farmacéuticamente aceptables» hace referencia a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando un compuesto 20 de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse de forma práctica a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluye bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de estas bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, 25 cobre (cúprica y cuprosa), sales férricas, ferrosas, de litio, magnesio, manganeso (mangánica y manganosa), de potasio, sodio, cinc y sales similares. En particular se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y

sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas como las aminas sustituidas naturales 5 o las sintéticas. Otras bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las que se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio iónico como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N',N'-dibenciletilenodiamino, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 10 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. 15

En los casos en que un compuesto de la presente invención sea básico, su sal correspondiente puede prepararse de forma práctica a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluye ácidos orgánicos e inorgánicos. 20 Estos ácidos incluyen, entre otros, los siguientes: ácido acético, bencenosulfónico, benzóico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamóico, 25 co, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Los ácidos particularmente preferidos son el cítrico, hidrobromico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen una combinación de compuesto inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de estos componentes) como ingrediente activo, un transportador farmacéuticamente aceptable y, de forma opcional, otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Otros agentes terapéuticos pueden incluir aquellos agentes citotóxicos, quimioterapéuticos o antineoplásicos, o agentes que potencien los efectos de los primeros agentes antes enumerados. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para su administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cada caso en particular dependerá del sujeto en particular y de la naturaleza y gravedad de los trastornos para los que se administra el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar de forma conveniente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos ampliamente conocidos en el ámbito de la farmacia.

En la práctica, los compuestos de esta invención representados por una combinación de compuesto inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de estos componentes) se pueden combinar como el ingrediente activo mezclado de forma homogénea con un transportador farmacéutico según las técnicas farmacéuticas convencionales de formación de compuestos. El transportador puede ser de una

gran variedad de formas en función de la forma de presentación deseada para la administración, p.ej. oral o parenteral (incluida la intravenosa). Por esta razón, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse en forma de unidades discretas adecuadas para la administración oral, como cápsulas, cachets o comprimidos, cada uno de ellos conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones pueden presentarse en forma de polvos, gránulos, en solución, en suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua o como una emulsión de agua en aceite. Aparte de las formas de administración habituales descritas, también se puede administrar una combinación de compuesto inhibidor de la actividad quinasas del EGFR y gemcitabina (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de estos componentes) mediante sistemas de liberación controlada o mecanismos de administración. Las composiciones combinadas pueden prepararse empleando cualquiera de los métodos farmacéuticos habituales. De forma general, estos métodos incluyen un paso de asociación de los ingredientes activos con el transportador que constituye uno o más ingredientes necesarios. Generalmente, las composiciones se preparan mediante la mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con transportadores líquidos, transportadores sólidos finamente fraccionados o con ambos. A continuación, ya se puede dar al producto la forma de la presentación deseada.

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de esta

invención pueden incluir un transportador farmacéuticamente aceptable y una combinación de compuesto inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina (incluidas sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de estos componentes). También es posible incluir una combinación de compuesto inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina (incluidas sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de estos componentes) en composiciones farmacéuticas de forma conjunta con uno o más compuestos terapéuticamente activos. Otros compuestos terapéuticamente activos incluyen esos agentes citotóxicos, quimioterapéuticos o antineoplásicos, o agentes que potencien los efectos de estos primeros, antes citados.

Así, en una realización de esta invención, una composición farmacéutica puede comprender un compuesto inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina en combinación con un agente antineoplásico, en la que dicho agente antineoplásico es un miembro seleccionado del grupo formado por fármacos alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de los microtúbulos, podofilotoxinas, antibióticos, nitrosoureas, tratamientos hormonales, inhibidores de quinasas, activadores de la apoptosis de células tumorales y agentes antiangiogénicos.

El transportador farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, un líquido o un gas. Algunos ejemplos de transportadores sólidos son: lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Algunos ejemplos de transporta-

dores líquidos son el jarabe de glucosa, el aceite de caca-huete, el aceite de oliva y el agua. Y ejemplos de transportadores gaseosos incluyen el dióxido de carbono y el nitrógeno.

5 Para la preparación de composiciones de administración oral, es posible emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, se puede utilizar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares, para formar preparaciones
10 líquidas orales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que para formar preparaciones sólidas orales como polvos, cápsulas o comprimidos, es posible utilizar transportadores como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, agluti-
15 nadores, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las unidades de administración oral preferidas cuando se emplean transportadores farmacéuticos sólidos. Los comprimidos pueden estar recubiertos de forma opcional median-
20 te técnicas acuosas o anhidras estándar.

Un comprimido que contenga la composición de esta invención puede prepararse por compresión o molienda, opcionalmente con uno o más ingredientes coadyuvantes o adyuvantes. Los comprimidos pueden prepararse mediante compresión,
25 en una máquina adecuada, del ingrediente activo en forma de fluido libre, como polvos o gránulos, mezclada de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos tritura-

dos se pueden preparar mediante molienda en una máquina adecuada de una mezcla de compuesto en polvos humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene de forma preferible de unos 0,05 mg a unos 5 g del ingrediente activo y cada cápsula o sello contiene de forma preferible de unos 0,05 mg a unos 5 g del ingrediente activo.

Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral en humanos puede contener de unos 0,5 mg a unos 5 g de agente activo, formando un compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material transportador que puede variar de un 5 a un 95 % de la composición total. Las formas de administración unitarias contienen generalmente entre cerca de 1 mg y cerca de 2 g del ingrediente activo, de forma característica 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que son adecuadas para su administración parenteral pueden prepararse como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Es posible añadir un tensioactivo adecuado como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos o mezclas de los mismos en aceites. Además, se puede incluir un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para su uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la prepara-

ción extemporánea de estas soluciones o dispersiones estériles inyectables. En todos los casos, la forma inyectable final debe estar esterilizada y ser fluida de forma efectiva para una fácil inyección mediante jeringa. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables bajo las condiciones de fabricación y conservación; por tanto, es preferible que se preserven frente a la acción contaminante de microorganismos como bacterias u hongos. El transportador puede ser un disolvente o un medio dispersante que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p.ej., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar en una forma adecuada para el uso tópico como, por ejemplo, aerosol, crema, pomada, loción, polvo o similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar utilizando una combinación de compuesto inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de estos componentes) de esta invención, a través de los métodos de procesado convencionales. A modo de ejemplo, una crema o una pomada se preparan mediante la mezcla de material hidrófilo y agua, junto con de un 5 % en peso a un 10 % en peso del compuesto, para producir una crema o una pomada que tenga la consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pue-

den presentarse en una forma adecuada para la administración rectal en la que el transportador sea un sólido. Es preferible que la mezcla se presente en forma de supositorios de dosis unitaria. Los transportadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales de uso habitual en el ámbito. Los supositorios pueden estar formados de forma práctica mediante una primera mezcla de la composición con el transportador o los transportadores ablandados o fundidos, seguida de la congelación y su colocación en moldes para dar la forma deseada.

Aparte de los ingredientes transportadores antes mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, si es pertinente, uno o varios ingredientes transportadores, como diluyentes, soluciones tamponadoras, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluidos los antioxidantes) y similares. Además, se pueden añadir otros adyuvantes para convertir la formulación en isotónica respecto de la sangre del receptor previsto. Las composiciones que contienen una combinación de compuesto inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de estos componentes) también pueden prepararse en forma de polvos o líquido concentrados.

Los niveles de dosis de los compuestos de la combinación de esta invención son aproximadamente los descritos en este documento, o los descritos para estos compuestos en las técnicas conocidas del ámbito. Sin embargo, se cree que

el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen: edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, pauta alimentaria, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la enfermedad en particular que se está tratando.

Esta invención se comprenderá mejor a partir de los Datos Experimentales que aparecen a continuación. Sin embargo, el experto en la materia podrá apreciar fácilmente que los métodos y resultados específicos comentados meramente ilustran la invención que se describe de forma más completa en las reivindicaciones que siguen a continuación, y no deben considerarse de ningún modo limitados por los mismos.

15 **Detalles Experimentales:**

Introducción

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER1/EGFR) específico de células cancerosas es una diana molecular valiosa para el tratamiento del cáncer (Ciardiello, F and Tortora G. (2002) Expert Opin. Investig. Drugs 11:755-768). Gran cantidad de cánceres presentan una sobreexpresión del HER1/EGFR: carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (70-100 %), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (50-90 %), cáncer de próstata (40-70 %), glioma (10-25 50 %), cáncer gástrico (30-60 %), cáncer de mama (35-70 %), cáncer colorectal (45-80 %), cáncer pancreático (30-50 %) y cáncer de ovario (35-60 %) (Ciardiello, F y Tortora G. (2002) Expert Opin. Investig. Drugs 11:755-768); Salomon

D.S., et al. (1995) Crit. Rev. Oncol. Hematol. 19:183-232). Salomon et al también destacaron la relación entre la sobreexpresión del HER1/EGFR y los pacientes con enfermedad avanzada, metástasis o mal pronóstico.

5 CPNM es la forma más común de cáncer de pulmón. El enfoque del tratamiento será diferente en función del grado de extensión de la enfermedad. En el caso de estadios iniciales de la enfermedad, la cirugía es el único tratamiento curativo. Aún así, también se puede asociar un enfoque multimodal de quimio/radioterapia a mejoras de la enfermedad. 10 En estadios de enfermedad avanzada, la quimioterapia, que ofrece leves mejoras en la supervivencia general, es la opción principal. Por lo tanto, sigue existiendo una gran necesidad médica de buscar regímenes de tratamiento más efectivos y mejor tolerados para el CPNM. Se han utilizado 15 muchos citotóxicos como monoterapia para CPNM, que incluyen: vindesina, carboplatino, etopósido, ifosfamida, ciclofosfamida, vincristina y mitomicina y cisplatino (Rajkumar S.V., y Adjei AA. (1998) Cancer Treat Rev. 24:35-53). La 20 monoterapia con estos fármacos solamente produce ligeras mejoras, pero el tratamiento combinado con cisplatino ha disminuido la gravedad de la enfermedad de los pacientes y mejorado su calidad de vida en ensayos clínicos aleatorizados (Bunn P.A. Jr, y Kelly K. (1998) Clin Cancer Res. 25 4(5):1087-1100).

La gemcitabina se desarrolló en los años 90 e inhibe la ribonucleasa reductasa. La monoterapia con gemcitabina tiene una mayor probabilidad de obtener respuesta tumoral y

mejoría en la calidad de vida del paciente (en términos de pérdida del cabello, náuseas o vómitos reducidos, y pérdida del apetito) que la quimioterapia estándar con cisplatino/etopósido (ten Bokkel W.W., et al. (1999) Lung Cancer 5 26(2):85-94).

La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) ha realizado ensayos de combinación en los que compara cisplatino y tenipósido con cisplatino y paclitaxel (Giaccone G, et al. (1998) J Clin. 10 Oncol. 16:2133-2141). Dado que la última combinación proporcionó una mejor paliación del CPNM avanzado (a pesar de que no se alcanzó una mejora clara de la supervivencia), ha pasado a ser recomendado como uno de los tratamientos estándar para pacientes con CPNM avanzada. Además, se ha de- 15 mostrado que una combinación de gemcitabina y cisplatino actúa de forma sinérgica *in vitro* e *in vivo* al menos de forma aditiva (Peters G.J. et al. (1995) Semin. Oncol. 22(4 Suppl. 11):72-79). En ensayos de fase II, la tasa de respuesta de gemcitabina y cisplatino fue del 47 % y la media- 20 na de la supervivencia de 57 semanas, con una tasa del 48 % de supervivencia de un año (Bunn P.A. Jr, y Kelly K. (1998) Clin Cancer Res. 4(5):1087-1100).

Los tratamientos nuevos para el cáncer tienen un enfoque de especificidad en células cancerosas y auguran una 25 menor toxicidad que los fármacos citotóxicos utilizados con anterioridad. Los tratamientos que combinan fármacos convencionales y fármacos dirigidos pueden tener un efecto sinérgico, ya que las dianas específicas de células cancero-

sas solamente forman parte de la etiología de la enfermedad. Es probable que el tratamiento óptimo del CPNM consista en inhibidores de EGFR en combinación con la quimioterapia tradicional.

5 Erlotinib (TarcevaTM, OSI-774) es una molécula pequeña selectiva, disponible por vía oral e inhibidora del dominio tirosina-quinasa del HER1/EGFR. Posee una potente actividad antitumoral en modelos preclínicos en animales de carcinoma de cabeza y cuello y de vulva (Pollack V.A., et al. (1999)
10 J. Pharmacol. Exp. Ther. 291:739-48). Erlotinib induce la apoptosis *in vitro* y está activo frente a varios xenoinjertos *in vivo* de tumor humano que expresan EGFR (Moyer J.D. et al. (1997) Cancer Res. 57:4838-4848). En un ensayo abierto, de fase II en pacientes con CPNM cuyo tratamiento
15 de quimioterapia con platino había fallado (Perez-Soler R. et al. (2001) Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 20:310a (Abstract 1235)), se observó una actividad antineoplásica de erlotinib esperanzadora.

En este estudio investigamos si la combinación de er-
20 lotinib y cisplatino o gemcitabina en modelos de ratones nude atímicos con xenoinjertos de CPNM actúa de forma sinérgica o antagonista en la inhibición del crecimiento tumoral. Los modelos tumorales de CPNM H460a y A549 se escogieron porque expresan EGFR de forma clara, con un número
25 aproximado de 70.000-80.000 sitios de unión por célula (Bianco, C. et al. (2002) Clin. Cancer Res. 8(10):3250-3258; Lee, M. et al. (1992) J Natl. Cancer Inst. Monogr. (13):117-123). El modelo A549 es de crecimiento lento y

H460a es más agresivo y de crecimiento más rápido.

Materiales y Métodos

Animales

Se utilizaron ratones nude nu/nu-nuBR atímicos hembra
5 (Charles River Labs, Wilmington, EE. UU.) de unas 10-12 se-
manas y con un peso de 23-25 g. La salud de los ratones se
valoró diariamente mediante observación y análisis de mues-
tras de sangre tomadas de animales centinela de un mismo
estante. Se permitió durante una semana que todos los ani-
10 males se aclimatasen y se recuperasen del estrés relaciona-
do con el transporte.

Se proporcionó agua autoclavada y alimento irradiado
(5058-ms Pico Lab [mouse] breed chow, Purina Mills, Rich-
mond, IN) *ad libitum*, y los animales se mantuvieron con un
15 ciclo de luz y oscuridad de 12 horas. Las jaulas, los le-
chos y las botellas de agua se autoclavarón antes de su uso
y se cambiaron cada semana. Todos los experimentos en anima-
les siguieron los protocolos aprobados por el Comité de
Cuidados y Utilización de Animales de Roche.

20 **Estudios en cultivos celulares y en animales**

Se cultivaron células H460a (provided by Dr Jack Roth,
MD, Anderson) en Medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM)
complementado con 10 % Suero Fetal Bovino (SFB), y células
A549 (American Type Culture Collection [Manassas, VA]) en
25 medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 + 10 %
FBS. Las concentraciones celulares de los implantes fueron
de 1×10^7 células/0,2 ml para las H460a y $7,5 \times 10^6$ célu-
las/0,2 ml para las A549.

Las células se suspendieron en solución salina tamporada con fosfato y se implantaron de forma subcutánea en el costado derecho de cada ratón. Una vez establecidos los tumores palpables, se aleatorizó a los animales de modo que todos los grupos tuviesen una media similar de volumen tumoral de 100-150 mm³. Las mediciones de los tumores y del peso de los ratones se realizaron tres veces por semana. A lo largo del experimento se monitorizó a los animales de forma individual.

10 Agentes de ensayo y tratamiento farmacológico.

Erlotinib (OSI Pharmaceuticals, Uniondale, NY) se formuló como una suspensión fina inyectable, con carboximetilcelulosa sódica y Tween 80 en agua. Erlotinib (0,2 ml/animal) se administró por vía oral mediante una jeringa de 1 ml y sonda gástrica del calibre 18. Todos los grupos se trataron diariamente durante 3 semanas.

Se formuló gemcitabina liofilizada (GemzarTM, Lilly Research Center Ltd) en el vial preenvasado con solución salina estéril siguiendo las instrucciones de la marca, dando lugar a una solución que contenía 38 mg/ml de compuesto activo. Se tomó una alícuota de los viales de solución madre para cada grupo de dosis, formada por el fármaco necesario para el estudio completo, y se volvió a diluir con solución salina estéril para proporcionar una solución de 0,5 ml de volumen de dosis para cada animal. Se administró gemcitabina por vía intraperitoneal (i.p.) utilizando una jeringa de 3 ml y una sonda gástrica de calibre 26. Todos los grupos se trataron cada 3 días durante 3 semanas (un total de seis

inyecciones).

Cálculos y análisis estadístico.

La pérdida de peso se calculó según el porcentaje de cambio del peso corporal medio del grupo, utilizando la
5 fórmula:

$$((W-W_0)/W_0) \times 100$$

en la que «W» representa el peso corporal medio del grupo tratado en un día en particular, y «W₀» representa el peso corporal medio del mismo grupo al inicio del trata-
10 miento. La pérdida máxima de peso se calculó también mediante la fórmula anterior, dando el máximo porcentaje de pérdida de peso corporal en cualquier momento dado del experimento completo para un grupo en concreto. La eficacia del tratamiento se evaluó mediante la inhibición del creci-
15 miento tumoral. El volumen tumoral de los grupos tratados se proporcionó en porcentajes de volumen tumoral de los grupos control (%T/C), utilizando la fórmula:

$$100 \times ((T-T_0)/(C-C_0))$$

en la que «T» representa volumen tumoral medio de un
20 grupo tratado en un día específico durante el experimento, «T₀» representa el volumen tumoral medio del mismo grupo el primer día de tratamiento, C representa el volumen tumoral medio de un grupo control en un día en concreto del experimento y C₀ representa el volumen tumoral medio del mismo
25 grupo el primer día de tratamiento.

La inhibición del crecimiento tumoral se calculó mediante la fórmula siguiente:

$$100 - \%T/C.$$

El volumen tumoral (mm^3) se calculó utilizando la fórmula del volumen del elipsoide:

$$(D \times d^2) / 2$$

en la que «D» representa el diámetro mayor del tumor, y «d» representa el diámetro menor. En algunos casos, la regresión del tumor o el porcentaje de cambio de volumen tumoral se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$((T - T_0) / T_0) \times 100$$

en la que «T» representa el volumen tumoral medio del grupo tratado en un día en particular, y «T₀» representa el volumen tumoral medio del mismo grupo tratado al inicio del tratamiento.

El análisis estadístico se realizó mediante el test de suma de rangos y el análisis de la varianza (ANOVA) de un factor y el test t Bonferroni en el análisis post hoc (SigmaStat, versión 2.03, Jandel Scientific, San Francisco, CA). El nivel de significación se estableció en $p \leq 0,05$.

Análisis Farmacocinético

Para la farmacocinética (FC) de dosis única, se extrajeron muestras de sangre de tres ratones por cada tiempo mediante punción cardiaca a los 5, 15, 30, 60 minutos y 2, 4, 8, 16, 24 horas posteriores a la dosis. En el caso de animales en tratamiento crónico, se extrajeron muestras de sangre de dos o tres ratones por cada tiempo a través del seno retroorbital tras 1 y 6 horas. Los tubos de extracción contenían ácido tetraacético de etilendiamina (EDTA) como anticoagulante. Las muestras se conservaron a -70°C . Las concentraciones plasmáticas de erlotinib se determinaron

mediante un método de cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) con límites de cuantificación de 1 ng/ml. Los parámetros de FC se estimaron mediante el análisis no compartimental de los datos compuestos, utilizando el programa de evaluación de FC WinNonlin PRO® versión 3.1 (Pharsight Inc). En un estudio se determinó la concentración tumoral de erlotinib (H460a) utilizando un método LC-MS/MS selectivo con un límite de cuantificación de 1 ng/g tejido.

10 Anatomía patológica/necropsia

Al final del estudio se realizó una necropsia completa a cinco ratones por tratamiento de todos los grupos restantes. También se extrajo sangre total de estos ratones para su análisis bioquímico y hematológico.

15 Las muestras de tumor se fijaron por inmersión en formalina-cinc al 10 % y a continuación se procesaron en un Tissue-Tek® VIP (Sakura) y se incluyeron en parafina. Se realizaron secciones de 5 µ para el análisis inmunohistoquímico. Como control negativo se utilizó suero de cabra o
20 de conejo preinmunizado (Dako Ltd). Las secciones se sumergieron en solución de recuperación antigénica Target Retrieval (Dako Ltd) y se calentaron a 94 °C en un autoclave (Black & Decker) durante 20 minutos. La actividad de la peroxidasa endógena se paró con H₂O₂ al 6 % en metanol durante
25 15 minutos.

Para bloquear los sitios de unión a tejidos no específico, se bloquearon secciones en suero normal al 10 % de la especie en la que se había generado el anticuerpo secunda-

rio. Las secciones se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente en suero preparado bajo radiación ultravioleta (Lab Vision).

En el caso del antígeno de la molécula plaquetaria 1
5 de adhesión celular al endotelio (PECAM-1, CD31) y el antígeno de EGFR, las secciones se incubaron durante la noche a temperatura ambiente con una IgG policlonal anti-PECAM-1 de cabra (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) diluida a 1:800 en Diluyente de Anticuerpos (Dako Ltd) o con una IgG
10 policlonal anti-EGFR de conejo (BioGenex, San Ramon, CA) diluido a 1:50 en diluyente de anticuerpos Antibody Diluent (Dako Ltd). Las secciones se incubaron con peroxidasa-ABC Vectastain Elite (Vector Laboratories) durante 45 minutos a temperatura ambiente.

15 Para el caso del antígeno Ki-67, se incubaron secciones durante 1 hora a temperatura ambiente con una IgG policlonal anti Ki-67 (NeoMarkers, Fremont, CA) diluida a 1:2.000 en Antibody Diluent (Dako Ltd), seguido por la adición de un complejo de estreptavidina marcada con peroxidasa de rábano picante durante 30 minutos.
20

Para detectar apoptosis se utilizó el equipo de detección de fragmentación de DNA TUNEL TdT-FragEL™ (Oncogene Research Products, San Diego, CA) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. En el caso de los cuatro antígenos,
25 se utilizó Vector Nova Red (Vector Laboratories) como el cromógeno final y hematoxilina para la contratinción nuclear.

Resultados y Discusión

Resultados

Tinción inmunohistoquímica de EGFR en xenoinjertos de CPNM

El patrón de expresión de EGFR en los tumores H460a y
5 A549 se examinó mediante análisis inmunohistoquímico. Ambas
líneas celulares presentaban un patrón similar de tinción
de membrana para EGFR (datos no mostrados). Esto confirma
resultados previos que mostraban una expresión equivalente
de EGFR en estas dos líneas tumorales (Bianco, C. et al.
10 (2002) Clin. Cancer Res. 8(10):3250-3258; Lee, M. et al.
(1992) J Natl. Cancer Inst. Monogr. (13):117-123).

Evaluación farmacocinética de dosis única o crónica de erlotinib en ratones nude atímicos

En ratones sin tumor.

15 Se administraron 20 y 100 mg/kg de erlotinib mediante
sonda a ratones nu/nu atímicos hembra. La dosis se refiere
a la sal de hidrocloreuro con un contenido de fármaco activo
(base libre) del 91,5 %. Las formulaciones eran suspensio-
nes de carboximetilcelulosa sódica que contenían 2,5 mg/ml
20 y 12,5 mg/ml de erlotinib, respectivamente. Se evaluaron
tres animales por momento temporal para la obtención de los
datos de FC (Figura 4).

Los ratones a los que se administraron 100 mg/kg su-
frieron exposiciones sistémicas elevadas a erlotinib, con
25 un valor de AUC_{0-t} de aproximadamente 196.000 h*ng/ml. El
 AUC_{0-t} correspondiente a la administración de 20 mg/kg fue
de 33.500 h*ng/ml. La exposición (AUC) fue proporcional a
la dosis. La concentración plasmática máxima media fue de

aproximadamente 24.000 ng/ml tras la administración de 100 mg/kg, y de 9.100 ng/ml tras 20 mg/kg. La concentración plasmática tuvo su máximo a las 0,5-1,0 horas tras la dosis. La semivida aparente terminal media fue de unas 4 horas y el promedio del tiempo de residencia medio fue de unas 7 horas.

En ratones con tumor.

Después de la administración de 6,3; 12,5; 25,0; 100,0 y 150,0 mg/kg de erlotinib por vía oral a ratones nu/nu atímicos, la concentración plasmática alcanzó los 16.700 ng/ml y 8.870 ng/ml 1 hora y 6 horas después de la dosis, respectivamente (Figura 1a). Las concentraciones tumorales medias respectivas tras las dosis orales de 150 mg/kg, medidas en los mismos momentos temporales que las muestras plasmáticas, fueron de 4.800 y 3.090 ng/g tejido.

La variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas era moderada, con una desviación estándar relativa (DER) de 35-40 % aproximadamente (intervalo: 5,2-120 %). La exposición fue dependiente de la dosis y más que proporcional a la dosis, con dosis ascendentes. Las concentraciones tumorales también mostraban una buena correlación con las concentraciones plasmáticas de este estudio (Figura 1b).

Determinación de dosis máximas toleradas (DMT) en ratones nude atímicos.

DMT de Erlotinib

La DMT de erlotinib fue de 100 mg/kg (Figura 6). Todos

los ratones que mostraban signos de toxicidad presentaban lesiones similares. Se hallaron signos evidentes de toxicidad en la piel y en el tracto gastrointestinal. Falleció un ratón del grupo de 400 mg/kg. El resto de animales de este grupo fueron sacrificados por causas de morbilidad. Los ratones a los que se administraron 200 mg/kg presentaban una marcada pérdida de peso y todos fueron sacrificados. Sin embargo, nuestros estudios de eficacia previos han mostrado que 150 mg/kg de erlotinib en esta formulación también se tolera bien durante 3 semanas (observación no publicada por los autores).

DMT de gemcitabina

En un estudio de DMT de dos semanas en ratones nude a los que se administraba gemcitabina, no se observaron signos manifiestos de toxicidad (pérdida de peso o signos clínicos evidentes) en ninguno de los grupos tratados. La toxicidad principal de gemcitabina es la mielosupresión (Hoang, T. et al. (2003) Lung Cancer 42(1):97-102; Philip PA. (2002) Cancer 95(4 Suppl):908-911; Tripathy, D. (2002) Clin. Breast Cancer 3 (Suppl 1):8-11). Dado que no se tomaron muestras de sangre terminales para realizar recuentos sanguíneos completos, no se sabe si hubo mielosupresión en alguno de los distintos grupos de dosis.

Basándonos en estos resultados y en datos hallados en la literatura médica (Rajkumar S.V., y Adjei AA. (1998) Cancer Treat Rev. 24:35-53; Bunn P.A. Jr, y Kelly K. (1998) Clin Cancer Res. 4(5):1087-1100; ten Bokkel W.W., et al. (1999) Lung Cancer 26(2):85-94), decidimos utilizar en pró-

WF

ximos estudios de eficacia una dosis máxima de 120 mg/kg cada 3 días. Estábamos siendo prudentes respecto al uso de dosis más elevadas ya que se han observado sensibilidades diferentes en animales con tumores e incluso el nivel de tolerancia puede ser específico de la línea tumoral (Merri-
5 man, R.L. et al. (1996) Invest. New Drugs 14(3):243-247).

Efectos de erlotinib sobre xenoinjertos de CPNM establecidos.

Estudio de respuesta a la dosis en H460a.

10 Erlotinib en forma de monoterapia mostró una eficacia significativa dependiente de dosis al final del estudio en el xenoinjerto de CPNM H460a (día 28 tras la implantación tumoral). En el grupo de 100 mg/kg se observó una inhibición del crecimiento del 61 % ($p \leq 0,001$ frente al vehículo
15 control).

El resto de los grupos mostraron la siguiente inhibición del crecimiento: 25 mg/kg: 46 % ($p \leq 0,001$ frente al vehículo control); 12,5 mg/kg: 36 % ($p = 0,003$ frente al vehículo control); y 6,25 mg/kg: 28 % ($p = 0,014$ frente al
20 vehículo control) (Figura 2). No hubo regresiones parciales o completas.

Actividad combinada de erlotinib y gemcitabina en H460a.

En el punto final de día 28, la dosis de erlotinib de
25 100 mg/kg había inhibido de forma significativa el crecimiento tumoral en un 71 % ($p = 0,002$) (Figura 3). La dosis de erlotinib de 25 mg/kg presentaba una eficacia subóptima del 30 %.

Se ensayó una monoterapia con gemcitabina a la DMT de 120 mg/kg cada 3 días y a una cuarta parte de la DMT, 30 mg/kg, cada 3 días. La dosis de 120 mg/kg de gemcitabina cada 3 días inhibió de forma significativa el crecimiento tumoral (93 %, $p \leq 0,001$). Con la fracción de la DMT, la inhibición de crecimiento tumoral fue del 64 % ($p \leq 0,001$).

La combinación de 120 mg/kg de gemcitabina cada 3 días y 100 mg/kg de erlotinib por vía oral fue letal, con signos de toxicidad en el quinto día tras la implantación tumoral. Todos los ratones habían muerto ya a los 25 días posteriores a la implantación tumoral (día 15 del tratamiento).

La combinación de gemcitabina a 30 mg/kg cada 3 días y erlotinib a 25 mg/kg inhibió el crecimiento tumoral en un 86 % ($p \leq 0,001$ frente al vehículo control). No hubo regresiones ni parciales ni totales. Esta inhibición no fue aditiva ya que no fue significativamente mejor que la obtenida con gemcitabina o erlotinib administrados al 25 % de la DMT. Esta combinación tampoco fue significativamente mejor que erlotinib a 100 mg/kg o gemcitabina a 120 mg/kg.

Actividad de la combinación de erlotinib y gemcitabina en A549.

Al final de este estudio (día 47 tras la implantación tumoral, día 19 de tratamiento), erlotinib 100 mg/kg inhibía de forma significativa el crecimiento tumoral en un 87 % ($p \leq 0,001$) (Figura 5). Hubo dos regresiones parciales (16 % y 7 %). Igual que en los estudios previos, erlotinib a 25 mg/kg presentaba una eficacia subóptima de un 48 % de inhibición del crecimiento tumoral ($p = 0,004$).

La dosis de 120 mg/kg de gemcitabina inhibió de forma significativa el crecimiento tumoral en un 75 % ($p \leq 0,001$) con una regresión parcial (5 %). La dosis de 30 mg/kg de gemcitabina inhibió el crecimiento tumoral en un 42 % ($p = 0,001$). Debido a la toxicidad de estudios previos, gemcitabina y erlotinib no se combinaron a las dosis más elevadas. Todos los ratones toleraron bien la combinación de gemcitabina a 30 mg/kg y erlotinib a 25 mg/kg, sin pérdida de peso o signos generales de toxicidad significativos. Esta combinación inhibió de forma significativa el crecimiento tumoral en un 103 % ($p \leq 0,001$ frente al vehículo control), con seis regresiones parciales (margen: 5 - 67 %). Esta inhibición del crecimiento tumoral fue aditiva, ya que era significativamente mejor que la obtenida con gemcitabina o erlotinib administrados a un cuarto de la DMT ($p \leq 0,05$). La combinación no fue significativamente mejor que erlotinib a 100 mg/kg, o gemcitabina a 120 mg/kg.

Efectos relacionados con el tratamiento sobre tejido normal y tejido tumoral.

20 Necropsia a animales que recibieron monoterapia.

En aquellos animales que recibieron monoterapia de erlotinib no se observaron cambios en los parámetros hematológicos o de la bioquímica clínica (datos no mostrados). Sí hubo cambios macroscópicos de la piel relacionados con el tratamiento. Los ratones presentaron un enrojecimiento y formación de costras en la piel del hocico (Figure 7) posiblemente debido al elevado nivel de expresión de EGFR en la piel. Estas lesiones fueron transitorias y se disiparon con

tratamiento continuado. Los efectos antitumorales relacionados con el tratamiento consistieron en un leve descenso del índice proliferativo de Ki-67 en el caso de erlotinib a 100 mg/kg en ambos modelos tumorales de xenoinjerto de CPNM (Figura 8). No se observó ninguna diferencia significativa en la frecuencia de apoptosis en las células tumorales de los xenoinjertos tratados, ni ningún efecto claro sobre la angiogénesis medida por densidad microvascular (DM) mediante tinción inmunohistoquímica para el marcador endotelial, CD31.

Necropsia a animales tratados con combinación de erlotinib y gemcitabina.

En el caso de ratones tratados con erlotinib y gemcitabina a una cuarta parte de la DMT, no hubo resultados significativos en la evaluación histológica de los órganos principales. Los efectos sobre los parámetros hematológicos y séricos relacionados con el tratamiento fueron mínimos. No hubo suficientes datos que demostraran una toxicidad relacionada con el tratamiento bajo las condiciones de este estudio. Por esta razón, a pesar de que la combinación de erlotinib a 25 mg/kg más gemcitabina a 30 mg/kg presentaba unos efectos antineoplásicos claros, no parecía incrementar la toxicidad. Los efectos sobre la proliferación observados en el grupo tratado con la combinación (evaluados mediante tinción para Ki67) fueron similares a aquellos observados en los ratones bajo monoterapia con erlotinib (Figura 8b).

Discusión

Estos resultados muestran que erlotinib, una potente

molécula pequeña inhibidora del HER1/EGFR, selectiva y disponible por vía oral, posee una poderosa actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto de CPNM humano que expresan cantidades similares del HER1/EGFR, en forma de monoterapia o en combinación con sustancias convencionales de quimioterapia.

El modelo H460a de xenoinjerto mostró una relación dosis-respuesta excelente y la concentración tumoral presentó una buena correlación con la concentración plasmática.

10 Las dos líneas celulares de CPNM humano, al ser cultivadas como tumores subcutáneos en ratones atímicos, manifestaron cinéticas de crecimiento tumoral diferentes, con un tiempo de duplicación de 5 días para H460a y 10 días para A549. La monoterapia con erlotinib a 100 mg/kg inhibió
15 de forma significativa el crecimiento tumoral en el modelo H460a de xenoinjerto.

Con la combinación de gemcitabina y erlotinib, administrada a un 25 % de la DMT, se observó una inhibición significativa del crecimiento tumoral y una remisión parcial en el tumor A549 de crecimiento lento (>100 %). La inhibición del crecimiento tumoral con erlotinib en combinación con gemcitabina se vió aumentada de forma significativa en comparación con la monoterapia con erlotinib ($p \leq 0,05$). En el tumor H460a, de crecimiento más rápido, se observó una inhibición sustancial del crecimiento tumoral con
25 la combinación de gemcitabina y erlotinib (86 %) utilizando una cuarta parte de la DMT de los dos compuestos. Sin embargo, la inhibición del crecimiento tumoral con esta com-

binación no fue significativamente diferente de la observada con la monoterapia. A549 es de crecimiento lento y por tanto se asume que es más dependiente de la angiogénesis. Se cree que erlotinib es un agente antiangiogénico indirecto (Kerbel, R. y Folkman, J. (2002) Nat. Rev. Cancer 2(10):727-39), por lo que no sorprende el hecho de que tenga una mayor eficacia frente a A549. Erlotinib inhibe la unión de adenosintrifosfato (ATP) al dominio tirosina quinasa intracelular del HER1/EGFR, bloqueando así la fosforilación del receptor y la cascada de señalización asociada a esta (Moyer J.D. et al. (1997) Cancer Res. 57:4838-4848). El resultado de esto es la inhibición de los procesos celulares asociados con el crecimiento y la progresión tumoral como son la proliferación, la angiogénesis, la metástasis y la protección frente a la apoptosis (Moyer J.D. et al. (1997) Cancer Res. 57:4838-4848). Desafortunadamente, en los tumores tratados con erlotinib no se detectaron los efectos antiangiogénicos mediante DM, lo que posiblemente se deba a que el ensayo no fuera suficientemente sensible.

En ambos modelos de CPNM, la administración de gemcitabina (30 mg/kg) con erlotinib (25 mg/kg) a una cuarta parte de la DMT fue bien tolerada con una pérdida de peso insignificante o nula, lo que sugiere la posibilidad de aportar efectos beneficiosos en la calidad de vida de los pacientes al mantener la eficacia junto con un menor riesgo de efectos secundarios. Por el contrario, no se toleró la combinación a dosis elevadas de erlotinib y agentes convencionales a sus dosis máximas toleradas individuales. Esto

puede estar relacionado con el hecho de que en los estudios preclínicos no es posible aplicar medidas paliativas.

Los ensayos de fase III con erlotinib en combinación con gemcitabina y cisplatino, o con carboplatino y paclitaxel, en humanos con CPNM, no han dado ningún resultado esperado ya que no se ha demostrado una mejora concluyente de la supervivencia. No obstante, los estudios preclínicos aquí presentados han mostrado de forma clara que erlotinib en combinación con quimioterapia posee un efecto aditivo sobre la inhibición del crecimiento tumoral. Estos resultados enfatizan la necesidad de un examen más extenso de los efectos de erlotinib en diversos marcos clínicos, como su utilización secuencial con otros agentes quimioterapéuticos, y en poblaciones de pacientes seleccionados. Además, HER1/EGFR está sobreexpresado en un gran número de cánceres que incluyen: de cabeza y cuello, de próstata, de glioma, gástrico, de mama, de cuello del útero, pancreático y de ovario (Ciardiello, F y Tortora G. (2002) Expert Opin. Investig. Drugs 11:755-768); Salomon DS, et al. (1995) Crit. Rev. Oncol. Hematol. 19:183-232). Por tanto, erlotinib en combinación con gemcitabina puede representar una mejora de la eficacia en el tratamiento de otros cánceres de tumores sólidos que expresan HER1/EGFR.

En conclusión, en el CPNM, la actividad antitumoral de erlotinib en xenoinjertos de tumores con niveles similares de expresión de EGFR es robusta, tanto administrado en forma de monoterapia como en combinación con gemcitabina. Es necesario realizar más estudios para evaluar de forma ex-

haustiva esta prometedora vía en el tratamiento del cáncer.

Incorporación por referencias

Todas las patentes, solicitudes de patente publicadas y otras referencias descritas en este documento están por la presente expresamente incorporadas aquí mediante referencias.

Equivalentes

Los expertos en la materia reconocerán o podrán establecer, utilizando exclusivamente el tipo de experimentación rutinaria, gran cantidad de equivalentes de realizaciones específicas de la invención descritas en este documento de forma específica. Se supone que estos equivalentes están comprendidos dentro del alcance de las reivindicaciones que aparecen a continuación.

15 **Tabla 1**

Farmacocinética de dosis única de erlotinib a 20 y 100 mg/kg en ratones hembra nu/nu atímicos sin tumores.

	20 mg/kg	100 mg/kg
C _{máx} (ng/ml)	9100	24 000
C _{máx} /dosis ([ng/ml]/[mg/kg])	455	240
T _{máx} (h)	0,5-1	0,5-1
T _{last} (h)	8	24
AUC _{0-t} (h*ng/ml)	33 500	196 000
AUC _{0-t} /dosis ([h*ng/ml]/[mg/kg])	1680	1960
CL/F (ml/min/kg)	7,6	8,0
λ _z (1/hora)	0,17	0,19

$T_{1/2}$ (h)	4,1	4,0
MRT (h)	5,6	8,2
V_z/F (l/kg)	2,7	2,8

C_{máx} = máxima concentración plasmática; T_{máx} = tiempo hasta alcanzar la máxima concentración plasmática; T_{0-t} = tiempo de la última concentración cuantificable; AUC_{0-t} = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración cuantificable; CL/F = aclaramiento aparente; λ_z = constante de la tasa de eliminación; T_{1/2} = semivida plasmática terminal; MRT = tiempo de residencia medio; V_z/F = volumen aparente de distribución.

10 **Tabla 2**

Evaluación de la dosis máxima tolerada en ratones nude atímicos sin tumores tratados durante 14 días (n=5).

Cambio en el			
Compuesto	Dosis (mg/kg)	peso corporal	Mortalidad
		al final del	
		estudio (%)	
Vehículo control	0	0	0
Erlotinib	en 400	N/D	5
CMC/Tween			
Erlotinib	en 200	N/D	5
CMC/Tween			
Erlotinib	en 100	-1	0
CMC/Tween			
Erlotinib	en 50	-1	0
CMC/Tween			

Vehículo control	0	-1	0
Gemcitabina	150	-3	0
Gemcitabina	120	-1	0
Gemcitabina	90	-2	0
Gemcitabina	60	4	0
Gemcitabina	30	-3	0

N/D = no disponibles; los animales murieron antes de la finalización del estudio.

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica, en particular para su utilización en el tratamiento del cáncer, que contiene un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina,
5 con un transportador farmacéuticamente aceptable.

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

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2,
10 en la que erlotinib está presente en forma de una sal de hidrocloreuro.

4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende uno o más agentes antineoplásicos diferentes.

15 5. Un método de fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de tumores o metástasis tumorales, que se caracteriza por utilizar un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y gemcitabina.

6. El método de la reivindicación 5, en el que el medicamento
20 está destinado al tratamiento del cáncer.

7. El método de la reivindicación 5 o 6, en el que el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y la gemcitabina se encuentran dentro de la misma formulación.

8. El método de la reivindicación 5 o 6, en el que el
25 inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y la gemcitabina se encuentran dentro de formulaciones diferentes.

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

128

y la gemcitabina están destinados a ser administrados al paciente por la misma vía.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que el inhibidor de la actividad quinasa del EGFR y la gemcitabina están destinados a ser administrados al paciente por vías diferentes.

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

10 12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en el que erlotinib está destinado a ser administrado al paciente por vía parenteral u oral.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en el que gemcitabina está destinada a ser administrada al paciente por vía parenteral.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, que contiene de forma adicional uno o más agentes antineoplásicos diferentes.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en el que los agentes antineoplásicos diferentes son seleccionados de entre: un agente alquilante, ciclofosfámi-
da, clorambucil, cisplatino, busulfano, melfalano, carmustina, estreptozotocina, trietilenomelamina, mitomicina C, un antimetabolito, metotrexato, etopósido, 6-
25 mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracilo, capecitabina, dacarbazina, un antibiótico, actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, bleomicina, mitramicina, un alcaloide, vinblastina, paclitaxel, un glucocorticoide, de-

xametasona, un corticosteroide, prednisona, un inhibidor enzimático de nucleósidos, hidroxurea, una enzima reductora de aminoácidos, asparaginasa, leucovorina y un derivado del ácido fólico.

5 16. Un método de preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de tumores o metástasis tumorales en un paciente, que comprende la combinación de gemcitabina con un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR.

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

18. El método de la reivindicación 17, que también comprende la combinación de un transportador farmacéuticamente aceptable con la gemcitabina y erlotinib.

15 19. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que además contiene uno o más agentes antineoplásicos diferentes.

20 20. Una composición de acuerdo con la reivindicación 19, en la que dichos agentes antineoplásicos diferentes son miembros seleccionados del grupo formado por: fármacos alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de los microtúbulos, podofilotoxinas, antibióticos, nitrosoureas, tratamientos hormonales, inhibidores de quinasas, activadores de la apoptosis de células tumorales y agentes antiangiogénicos.

25 21. El método de la reivindicación 5, en el que los tumores o las metástasis tumorales a tratar son tumores colorrectales o metástasis tumorales.

22. Una composición farmacéutica, en particular destinada al tratamiento del cáncer, que contiene (i) una primera cantidad efectiva de un inhibidor de la actividad quinasas del EGFR o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad efectiva de gemcitabina.

23. Una composición farmacéutica, en particular destinada al tratamiento del cáncer, que contiene (i) una primera cantidad subterapéutica de un inhibidor de la actividad quinasas del EGFR o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad subterapéutica de gemcitabina.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, en la que el inhibidor de la actividad quinasas del EGFR es erlotinib.

Fig. 1

5

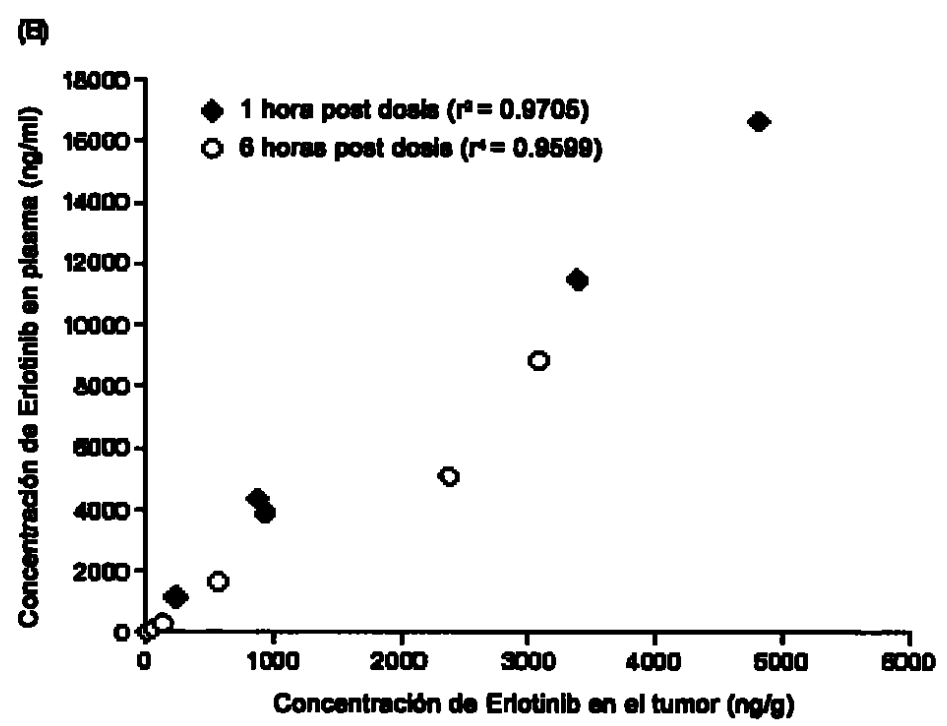
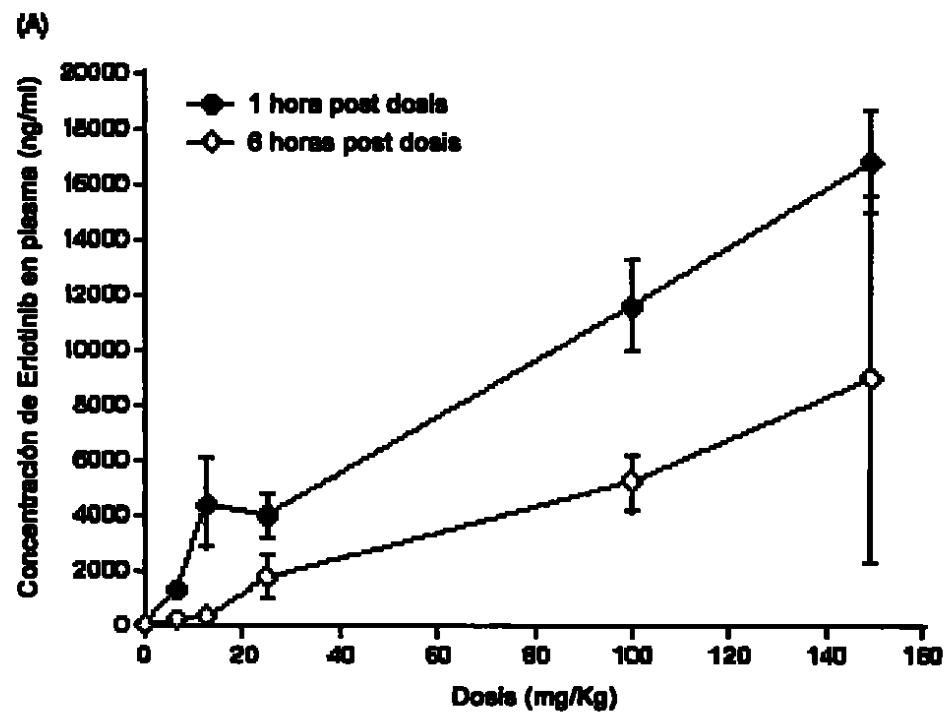


Fig. 2

5

10

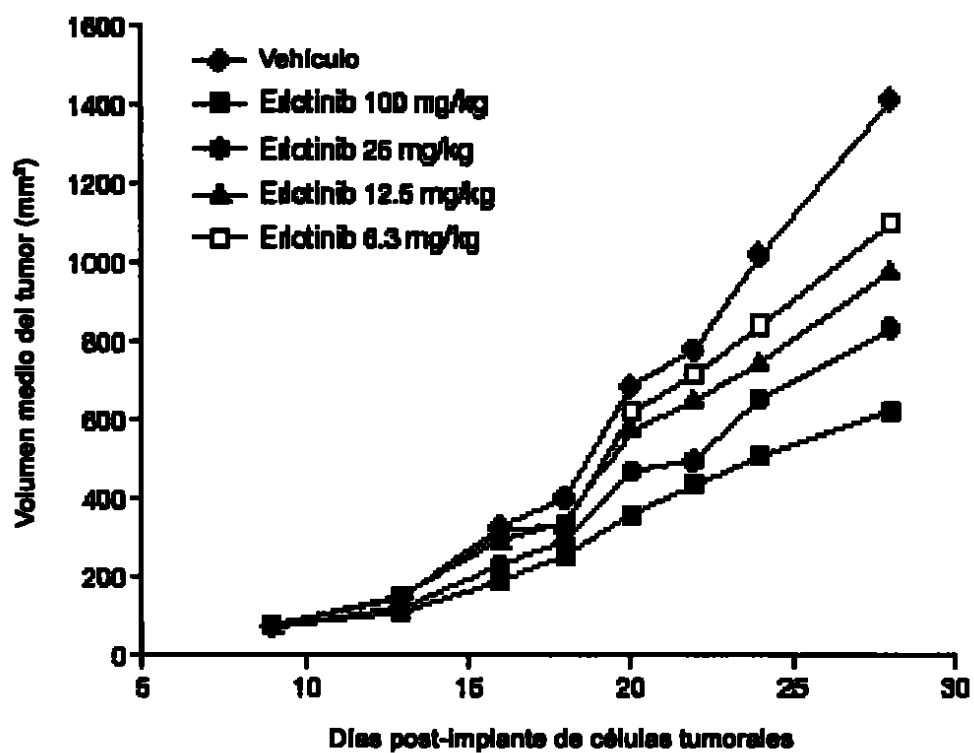


Fig. 3

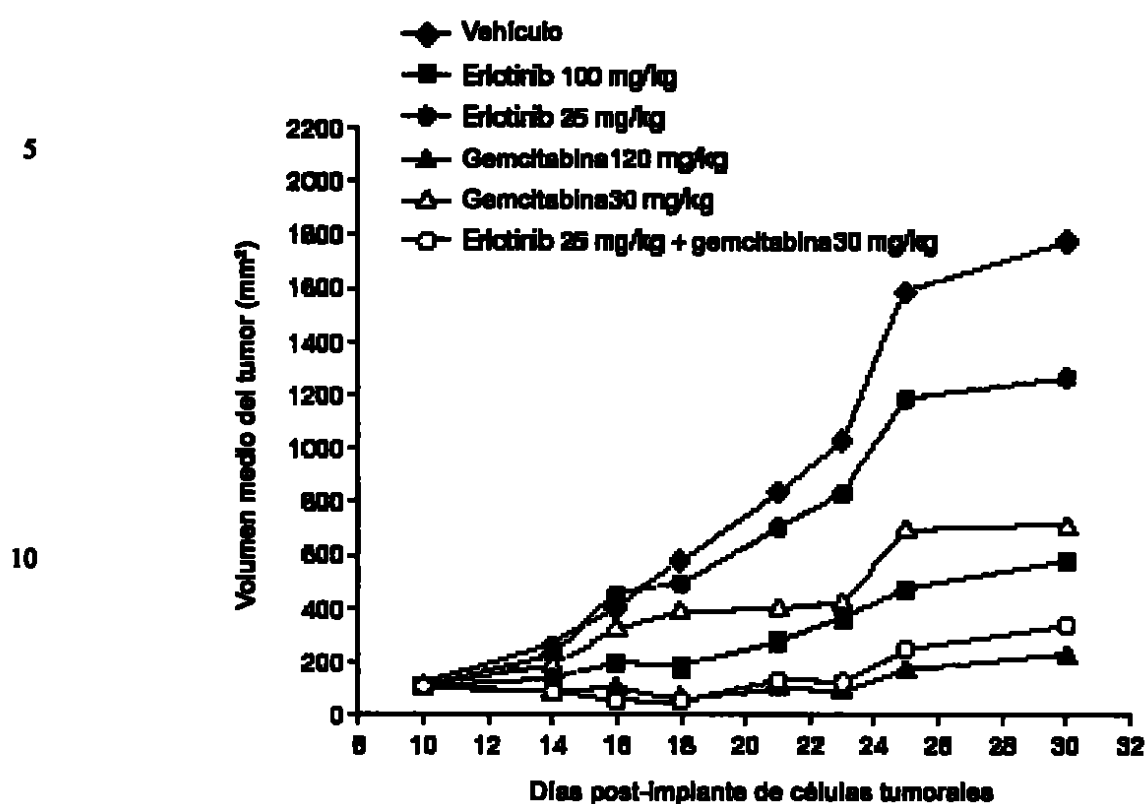


Fig. 4

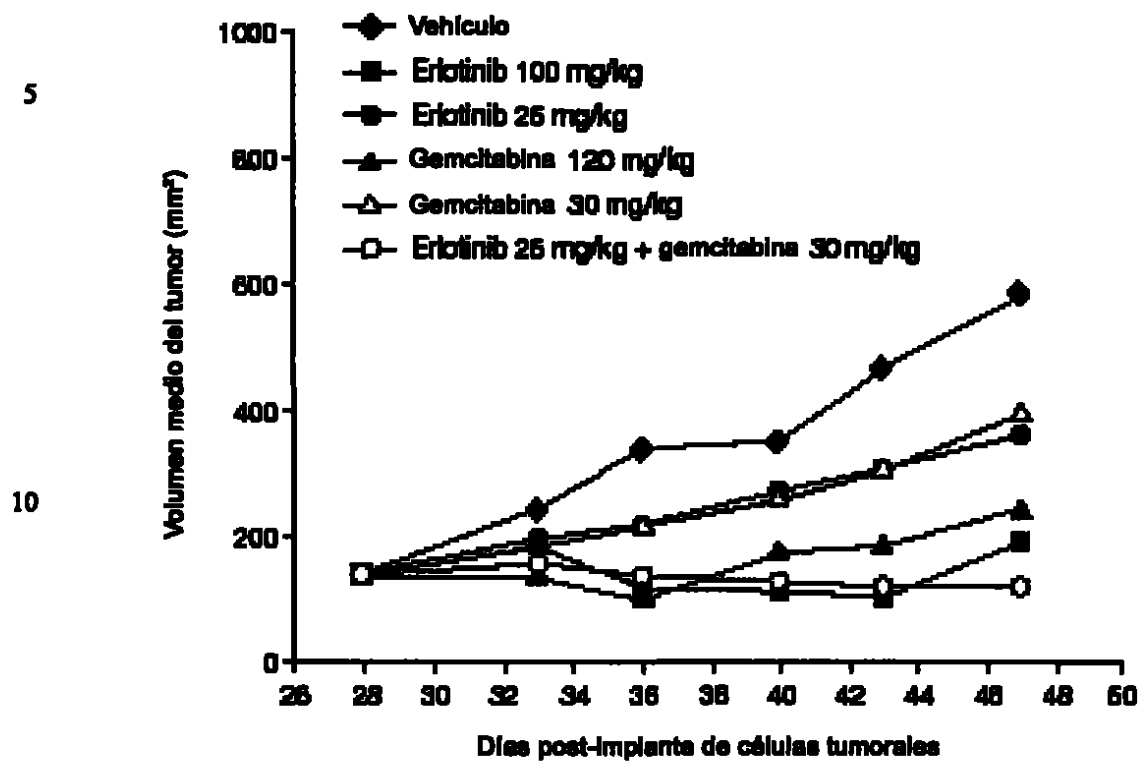


Fig. 5

5



10



Fig. 6

5

10



138

**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]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha **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

139

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

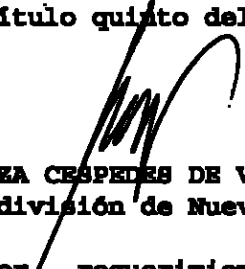
REFERENCIA	Radicación No.	06 129585
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/005735
	Fecha inicio fase nacional	03/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1936

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. 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 Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 FEB. 2007
adpa10