

OK



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**SOLICITUD**  
**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

**06-129590**

54. TITULO **"TRATAMIENTO CON IRINOTECAN (CPT-11) Y UN INHIBIDOR DEL EGFR"**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL **A61K 31/4745, 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**

22. BOGOTA, D.C. **27 DIC 2006**

(FORMA P 10)

SS

# PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-128590-00000-0000  
Fec: 2006-12-27 17:15:59 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTE  
EVE. 378 FASE NACIONAL II  
Act 411 PRESENTACION Folios: 139

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

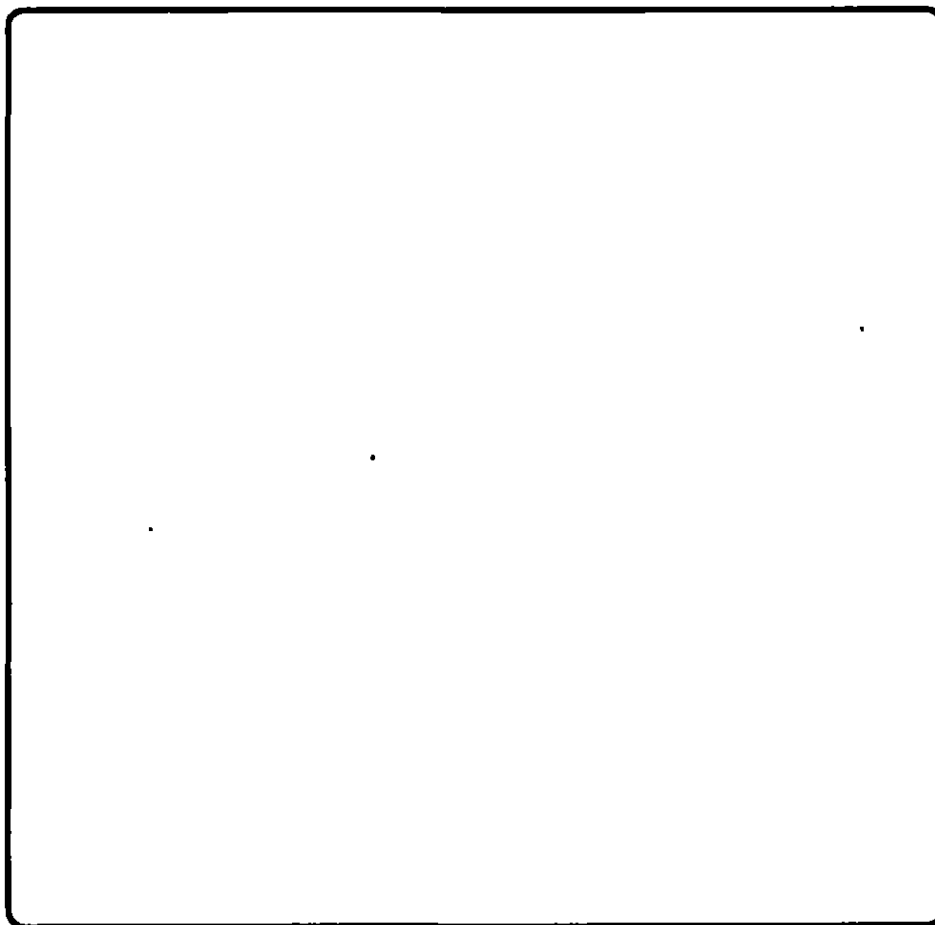
|                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                 |                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1 SOLICITUD DE:</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad                    |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                 |                                                                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/> Capítulo I. <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo II.                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                 |                                                                                                                                                                                   |
| <b>2 SOLICITANTE</b><br>(71)                                                                                                                                 | Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG<br>Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.<br>Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza<br>Lugar de Constitución: Suiza<br>Teléfono: 3284270 Fax: 8069701<br>E-mail: jllcco@lloredacamacho.com                    |                                 | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br>Número _____  |
|                                                                                                                                                              | Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE<br>Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia<br>Teléfono: 3284270 Fax: 6069701<br>E-mail: jllcco@lloredacamacho.com                                                                                                    |                                 | C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br>Número 39.890.713 TP 53.215 |
| <b>3 REPRESENTANTE O APODERADO</b>                                                                                                                           | Nombre: CHEN, Jianping/HIGGINS, Brian/KOLINSKY, Kenneth.<br>Dirección: 10 Kerri Lane, Lincoln Park, NJ 007035; 69-14 Utopia Parkway, Fresh Meadows, NY 11365 y 22 Vreeland Avenue, Bloomingdale, NJ 07403.<br>Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América. |                                 |                                                                                                                                                                                   |
| <b>4 INVENTOR(ES)</b><br>(72)                                                                                                                                | Nombre: CHEN, Jianping/HIGGINS, Brian/KOLINSKY, Kenneth.<br>Dirección: 10 Kerri Lane, Lincoln Park, NJ 007035; 69-14 Utopia Parkway, Fresh Meadows, NY 11365 y 22 Vreeland Avenue, Bloomingdale, NJ 07403.<br>Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América. |                                 |                                                                                                                                                                                   |
| <b>5 PCT (86)</b><br>Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005839 / Fecha: 25/05/05 /<br>Publicación Internacional No. WO2005/117877 A1 / Fecha: 15/12/05 / |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                 |                                                                                                                                                                                   |
| <b>6 Título (54)</b> TRATAMIENTO CON IRINOTECAN (CPT-11) Y UN INHIBIDOR DEL EGFR                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                 |                                                                                                                                                                                   |
| <b>7 Clasificación Internacional (51)</b> A61K 31/4745, 31/512, 31/5337, 31/519, 31/4706, A61P 35/00                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                 |                                                                                                                                                                                   |
| <b>8 Prioridad</b><br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                     | <b>(33) País de Origen</b><br>US                                                                                                                                                                                                                                   | <b>(32) Fecha</b><br>03.06.04 / | <b>(31) Número de Solicitud</b><br>60/576,503 /                                                                                                                                   |
| <b>9 Comprobante de Pago No.</b> 06-94.585 y 06-97.079 <b>Fecha:</b> 12 y 19 de Diciembre de 2006                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                 |                                                                                                                                                                                   |

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ANICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Bogotá

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-129590-00000-0000  
Fec: 2006-12-27 17:18:59 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tia. 11 PATENTERYII  
Ene: 379 FASENACIONALII  
Act 411 PRESENTACION F0006: 139

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 94,585  
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2006

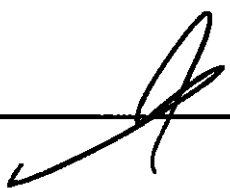
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 59137971 | 12/12/2006 | 8,935,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 92 TASA ANUAL MANTENIMIENTO PATENTE | 361,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 361,000.00  |

SON: TRESCIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-129590- -00000-0000  
Fee: 2006-12-27 17:15:59 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTEIYE  
Eve. 379 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folio: 138

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 06 - 97,079  
FECHA : DICIEMBRE 19 DE 2006

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO   |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|------------|
| LLORCA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 44292747 | 19/12/2006 | 2,540,900. |

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

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1     | 30005-01-07 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I     |                |
|       |             | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 162,000.00     |
|       |             | TOTAL :                            | \$ 162,000.    |

SUM: CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta 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

5

5

**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 LLORED A 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

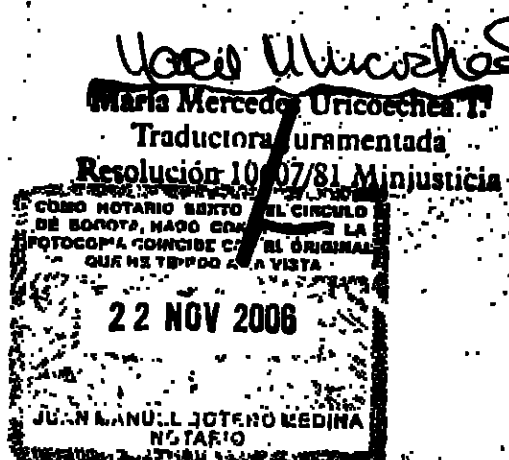
Fdo.: firma ilegible

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



MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

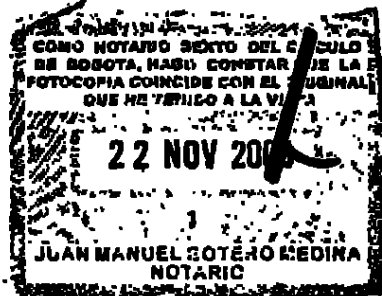
NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET -3 P 12:12

*Planá Uncochea*  
COTA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

*us*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
GONZALEZ D.C.



abajo firmados, F.H. 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 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

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

Dado y firmado

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

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all instalments 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 17<sup>th</sup> day of August 2006.  
F. Hoffmann-La Roche AG  
Holder of protection  
22 NOV 2006  
JUAN MANUEL ROTOLO MEDINA  
NOTARIO

ARTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza  
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y a 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 Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; 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 Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 14 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 Suiza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

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

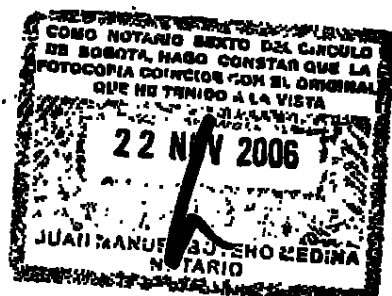
*Dr. P. Kuster*  
Notar

17.08.2004

2 Fr.  
Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20

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



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

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by ..... *P. Kuch* .....

3. in his/her function as ..... *Att. Notar* .....

4. and certified by the seal of the ..... *Gmünd* .....

Certified 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

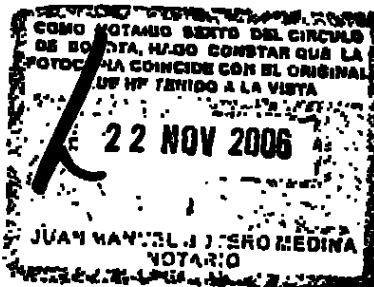
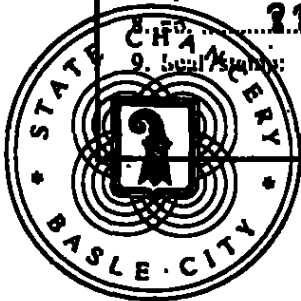
6. on .....

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

8. No. .... *2235 / 13 770* .....

9. Seal/Stamp: .....

10. Signature: *[Signature]* .....





9

|                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b> | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS</b>                                                                           |
| <b>SUPERINTENDENCIA</b>                                                                                          | <b>PATENTE DE INVENCION</b> <input type="checkbox"/> <b>PCT</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>MODELO DE UTILIDAD</b> <input type="checkbox"/> <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b> <input type="checkbox"/> |
| (21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-12-06                                                          |                                                                                                                                                                                                          |
| (51) Clasificación Internacional : A81K 31/4745                                                                  |                                                                                                                                                                                                          |
| (71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG                                                                      |                                                                                                                                                                                                          |
| (72) Inventor(es) CHEN, Jianping; HIGGINS, Brian y KOLINSKY, Kenneth.                                            |                                                                                                                                                                                                          |
| (74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE                                                                         |                                                                                                                                                                                                          |
| (30) Prioridad                                                                                                   | (31) No. Prioridad 32) Fecha (33) Pais                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                  | 60/576,503 03-06-04 US                                                                                                                                                                                   |
| (85) Fecha inicio fase nacional: 03-01-07 (87) Publicación internacional                                         |                                                                                                                                                                                                          |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: 15-12-05                                       |                                                                                                                                                                                                          |
| Fecha de presentación de la solicitud: 25-05-05 N° publicación: WO2005/117677 A1                                 |                                                                                                                                                                                                          |
| No. de solicitud PCT/EP2005/005639                                                                               |                                                                                                                                                                                                          |
| (54) Título: TRATAMIENTO CON IRINOTECAN (CPT-11) Y UN INHIBIDOR DEL EGFR                                         |                                                                                                                                                                                                          |

9



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 27-12-06

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/4745

(71) Solicitante(s) F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es) CHEN, Jianping; HIGGINS, Brian y KOLINSKY, Kenneth.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad  
60/576,503

(32) Fecha  
03-06-04

(33) País  
US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-01-07

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT  
Fecha de presentación de la solicitud: 25-05-2005  
No. de solicitud PCT/EP2005/005639

(87) Publicación internacional:

Fecha: 15-12-2005  
No. Publicación: WO2005/117877 A1

FIGURA CARACTERISTICA  
6 x 6 cm

(54) Título: TRATAMIENTO CON IRINOTECAN (CPT-11) Y UN INHIBIDOR DEL EGFR

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Una composición farmacéutica, en particular para uso en cáncer, que contenga un inhibidor de la quinasa del EGFR y Irinotecan, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2005/005639**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)**

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

A pesar que las reivindicaciones 25-28 y 36 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, se ha llevado a cabo y se ha basado la búsqueda en los efectos manifestados de la composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

3. ☐ Reivindicaciones 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 ítem 3 de la primera hoja)**

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

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

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

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

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

Comentario sobre Protesta

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

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

72

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Solicitud Internacional No.<br>PCT/EP2005/005639                              |
| <b>A. CLASIFICACION DE MATERIA</b><br>IPC 7 A61K31/4745 A61K31/517 A61K31/5377 A61K31/519 A61K31/4706<br>A61P35/00<br>Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                               |
| <b>B. CAMPOS BUSCADOS</b><br>Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)<br>IPC7 A61K A61P<br>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)<br>EPO-Intero, Dato WPI, PAJ, BIOSIS, EMBASE, Dato CHEM ABS, SCISEARCH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                               |
| <b>C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                               |
| Categoría *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Relevante a la reivindicación N°.                                             |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | SEYMOUR L.: "INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMIAL: UNA ACTUALIZACION DE SU DESARROLLO COMO TERAPÉUTICOS CONTRA EL CÁNCER"<br>CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS,<br>CURRENT DRUGS, LONDON, GB,<br>Vol. 4, no. 6, junio de 2003 (2003-06); páginas<br>658-666, XP 009043437<br>ISSN: 0967-8298<br>en particular<br>página 660, columna mano izquierda, parágrafo 1 | 1-13,<br>16-22,<br>25-36                                                      |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> En el recuadro C se enumeran más documentos.         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.         </div> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                               |
| * Categorías especiales de documentos citados:<br><div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular</p> <p>'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional</p> <p>'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)</p> <p>'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios</p> <p>'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>'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</p> <p>'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</p> <p>'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</p> <p>'Z' documento miembro de la misma familia de patentes</p> </div> </div> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                               |
| Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional<br>26 de Agosto de 2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional<br>06/09/2005 |
| Nombre y dirección del correo de ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk<br>Tel: (+31-70) 340-2040, Tx, 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Funcionario autorizado<br>Hornich, E                                          |

12

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2005/005639

## C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría * | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Relevante a la reivindicación No.                           |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| X           | SALTZ L ET AL: "Cetuximab (IMC-C225) más Irinotecano (CTP-11) es activo en el Cáncer Colorrectal Refractario (CRC) CPT-11 que expresa el Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal (EGFR)"<br>PROC.AM SOC CLIN ONCOL,<br>vol. 20, 2001, página 3A, XP009052895<br>documento completo                                                                                                  | 1,4-10,<br>13-16,<br>19,20,<br>23-26,<br>28-30,<br>32,34,36 |
| X           | COHEN R B: "Receptor del factor de crecimiento epidermal como un blanco terapéutico en cáncer colorrectal"<br>CLINICAL COLORECTAL CANCER 2003 ESTADOS UNIDOS,<br>vol. 2, no. 4, 2003, páginas 246-251,<br>XP009052900<br>ISSN: 1533-0028<br>en particular<br>tabla 2                                                                                                                     | 1,4-10,<br>13-16,<br>19,20,<br>23-26,<br>28-30,<br>32,34,36 |
| X           | WO 02/45653 A (UAB RESEARCH FOUNDATION)<br>13 de junio de 2002 (2002-06-13)<br><br>Página 12, línea 20-línea 34                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1,5-10,<br>13,16,<br>19,20,<br>25,26,<br>28-30,<br>32,34,36 |
| X           | WO 02/070008 A (IMCLONE SYSTEMS INCORPORATED; ROCKWELL, PATRICIA; GOLDSTEIN, NEIL, I)<br>12 de septiembre de 2002 (2002-09-12)<br>parágrafos '0035!, ' 0036!- ' 0050!- ' 0073!                                                                                                                                                                                                           | 1-36                                                        |
| X           | KOIZUMI FUMIAKI ET AL: "Interacción sinérgica entre el inhibidor de la tirosina quinasa EGFR gefitinib ("Iressa") y el inhibidor de la topoisomerasa I de ADN CPT-11 (Irinotecano) en células de cáncer colorrectal humano".<br>INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER.<br>vol. 108, no.3,<br>Enero 20, 2004 (2004-01-20), páginas 464-472, XP009052937<br>ISSN:0020-7136<br>documento completo | 1,5-10,<br>13,16,<br>19,20,<br>25,26,<br>28-30,<br>32,34,36 |
| X           | SCHILLER J H: "Nuevas direcciones para ZD1839 en el tratamiento de tumores sólidos"<br>SEMINARS IN ONCOLOGY 2003 ESTADOS UNIDOS,<br>vol. 30, no.1 SUPPL. 1, 2003, páginas 49-55, XP009052600<br>ISSN:0093-7754<br>Página 52, columna mano izquierda, último párrafo                                                                                                                      | 1,4-10,<br>13-16,<br>19,20,<br>23-26,<br>28-30,<br>32,34,36 |

# **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2005/005639

## **C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES**

| Categoría * | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Relevante a la reivindicación No.                                       |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| X           | <p>WO 2004/014386 A (WARNER-LAMBER COMPANY LLC; ELLIOTT, WILLIAM, LEON; FRY, DAVID, WILLIA) 19 de febrero de 2004 (2004-02-19)</p> <p>página 10-página 11<br/>página 14, último párrafo</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>1,5-10,<br/>13-16,<br/>19,20,<br/>25,26,<br/>28-30,<br/>32,34,36</p> |
| X           | <p>SALAZAR R (REIMPRESO) ET AL: "Reporte preliminar de un estudio de etiqueta abierta fase 1/2A de EKB 569 en combinación con 5-fluorouracilo, leucovorina e irinotecano en pacientes con cáncer colorrectal avanzado" CLINICAL CANCER RESEARCH (DIC 1, 2003) VOL. 9, NO.16, PARTE 2, SUPP. 'SI, PP 6099S-6100S. ISSN: 1078-0432. PB- AMER ASSOC CANCER RESEARCH, 615 CHESTNUT ST, 17TH FLOOR, PHILADELPHIA, PA 19106-4404 USA, Diciembre 1, 2003 (2003-12-01) XP001207321 documento complete</p> | <p>1,4-10,<br/>13-16,<br/>19,20,<br/>23-26,<br/>28-30,<br/>32,34,36</p> |
| P,X         | <p>MESSERSMITH W Á ET AL: "Ensayo fase I de irinotecano, 5-fluorouracilo infusional, y leucovorina (FOLFIRI) con erlotinib (OSI-774): Terminación temprana debida a toxicidades incrementadas" CLINICAL CANCER RESEARCH OCT 01, 2004 ESTADOS UNIDOS, vol. 10, no. 19, Octubre 1, 2004 (2004-10-01) páginas 6522-6527, XP001207197 ISSN: 1078-0432 documento completo</p>                                                                                                                          | <p>1-36</p>                                                             |
| P,X         | <p>RAO R D (REIMPRESO) ET AL: "Ensayo fase I de OSI-774 y CPT-11 en pacientes con tumores sólidos avanzados" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, (JUL 15, 2004) VOL. 22, No.14, SUPP. 'SI, PP. 208S-208S. MA 3053. ISSN:0732-183X. PB- AMER SOC CLINICAL ONCOLOGY, 330 JOHN CARLYLE ST, STE 300, ALEXANDRIA, VA 22314 EUA, Julio 15, 2004 (2004-07-15), XP009052939 documento complete</p>                                                                                                              | <p>1-36</p>                                                             |

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2005/005639

| Documento de Patente citado en<br>el reporte de búsqueda | Fecha de publicación | Miembro(s) de la Familia de patentes | Fecha de<br>publicación |
|----------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|-------------------------|
|----------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|-------------------------|

|               |   |            |                  |            |
|---------------|---|------------|------------------|------------|
| WO 0245653    | A | 13-06-2002 | AU 3948602 A     | 18-06-2002 |
|               |   |            | US 2002076408 A1 | 20-06-2002 |
|               |   |            | WO 0245653 A2    | 13-06-2002 |
| WO 02070008   | A | 12-09-2002 | US 2003103973 A1 | 05-06-2003 |
|               |   |            | BE 108214 A      | 30-09-2004 |
|               |   |            | BR 0207977 A     | 01-02-2005 |
|               |   |            | CA 2439933 A1    | 12-09-2002 |
|               |   |            | CZ 20032586 A3   | 18-08-2004 |
|               |   |            | EE 200300428 A   | 15-10-2004 |
|               |   |            | EP 1379276 A1    | 14-01-2004 |
|               |   |            | HU 0303378 A2    | 29-12-2003 |
|               |   |            | JP 2005506288 T  | 03-03-2005 |
|               |   |            | NO 20033856 A    | 03-11-2003 |
|               |   |            | PL 364719 A1     | 13-12-2004 |
|               |   |            | WO 02070008 A1   | 12-09-2002 |
|               |   |            | US 2003108545 A1 | 12-06-2003 |
|               |   |            | ZA 200307682 A   | 13-01-2005 |
| 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 |
|               |   |            | WO 2004014386 A1 | 19-02-2004 |
|               |   |            | US 2004067942 A1 | 08-04-2004 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2005/005639

16

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

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

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 25-28 and 36 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 A61K31/4745 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

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Relevant to claim No.             |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| X          | <p>SEYMOUR L: "EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS: AN UPDATE ON THEIR DEVELOPMENT AS CANCER THERAPEUTICS" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 4, no. 6, June 2003 (2003-06), pages 658-666, XP009043437<br/>ISSN: 0967-8298<br/>in particular<br/>page 660, left-hand column, paragraph 1</p> <p style="text-align: center;">-/-</p> | <p>1-13,<br/>16-22,<br/>25-36</p> |

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

☒ Patent family members are listed in annex.

**\* Special categories of cited documents:**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document relating 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  
 "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 August 2005

Date of mailing of the international search report

06/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6816 Patentkan 2  
NL - 2580 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hornich, E

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                             |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Relevant to claim No.                                       |
| X                                                    | SALTZ L ET AL.: "Cetuximab (IMC-C225) Plus Irinotecan (CPT-11) is Active in CPT-11 - Refractory Colorectal Cancer (CRC) that Expresses Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)"<br>PROC AM SOC CLIN ONCOL,<br>vol. 20, 2001, page 3A, XP009052895<br>the whole document                                                                                                   | 1,4-10,<br>13-16,<br>19,20,<br>23-26,<br>28-30,<br>32,34,36 |
| X                                                    | COHEN R B: "Epidermal growth factor receptor as a therapeutic target in colorectal cancer"<br>CLINICAL COLORECTAL CANCER 2003 UNITED STATES,<br>vol. 2, no. 4, 2003, pages 246-251,<br>XP009052900<br>ISSN: 1533-0028<br>in particular<br>table 2                                                                                                                         | 1,4-10,<br>13-16,<br>19,20,<br>23-26,<br>28-30,<br>32,34,36 |
| X                                                    | WO 02/45653 A (UAB RESEARCH FOUNDATION)<br>13 June 2002 (2002-06-13)<br><br>page 12, line 20 - line 34                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1,5-10,<br>13,16,<br>19,20,<br>25,26,<br>28-30,<br>32,34,36 |
| X                                                    | WO 02/070008 A (INCLONE SYSTEMS INCORPORATED; ROCKWELL, PATRICIA; GOLDSTEIN, NEIL, I)<br>12 September 2002 (2002-09-12)<br>paragraphs '0035!, '0036!, '0050! - '0073!                                                                                                                                                                                                     | 1-36                                                        |
| X                                                    | KOIZUMI FUMIAKI ET AL: "Synergistic interaction between the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib ("Iressa") and the DNA topoisomerase I inhibitor CPT-11 (irinotecan) in human colorectal cancer cells."<br>INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER,<br>vol. 108, no. 3,<br>20 January 2004 (2004-01-20), pages 464-472, XP009052937<br>ISSN: 0020-7136<br>the whole document | 1,5-10,<br>13,16,<br>19,20,<br>25,26,<br>28-30,<br>32,34,36 |
| X                                                    | SCHILLER J H: "New directions for ZD1839 in the treatment of solid tumors"<br>SEMINARS IN ONCOLOGY 2003 UNITED STATES,<br>vol. 30, no. 1 SUPPL. 1, 2003, pages 49-55, XP009052600<br>ISSN: 0093-7754<br>page 52, left-hand column, last paragraph                                                                                                                         | 1,4-10,<br>13-16,<br>19,20,<br>23-26,<br>28-30,<br>32,34,36 |
|                                                      | -/-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                             |

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                             |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No.                                       |
| X                                                    | WO 2004/014386 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; ELLIOTT, WILLIAM, LEON; FRY, DAVID, WILLIA) 19 February 2004 (2004-02-19)<br><br>page 10 - page 11<br>page 14, last paragraph                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,5-10,<br>13,16,<br>19,20,<br>25,26,<br>28-30,<br>32,34,36 |
| X                                                    | SALAZAR R (REPRINT) ET AL: "Preliminary report of a phase 1/2A open-label study of EKB 569 in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer"<br>CLINICAL CANCER RESEARCH, (1 DEC 2003) VOL. 9, NO. 16, PART 2, SUPP. 'S', PP. 6099S-6100S. ISSN: 1078-0432. PB - AMER ASSOC CANCER RESEARCH, 615 CHESTNUT ST, 17TH FLOOR, PHILADELPHIA, PA 19106-4404 USA., 1 December 2003 (2003-12-01), XP001207321.<br>the whole document | 1,4-10,<br>13-16,<br>19,20,<br>23-26,<br>28-30,<br>32,34,36 |
| P,X                                                  | MESSERSMITH W A ET AL: "Phase I trial of irinotecan, infusional 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) with erlotinib (OSI-774): Early termination due to increased toxicities"<br>CLINICAL CANCER RESEARCH 01 OCT 2004 UNITED STATES, vol. 10, no. 19, 1 October 2004 (2004-10-01), pages 6522-6527, XP001207197<br>ISSN: 1078-0432<br>the whole document                                                                                                                           | 1-36                                                        |
| P,X                                                  | RAO R D (REPRINT) ET AL: "Phase I trial of OSI - 774 and CPT - 11 in patients with advanced solid tumors"<br>JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, (15 JUL 2004) VOL. 22, NO. 14, SUPP. 'S', PP. 208S-208S. MA 3053. ISSN: 0732-183X. PB - AMER SOC CLINICAL ONCOLOGY, 330 JOHN CARLYLE ST, STE 300, ALEXANDRIA, VA 22314 USA., 15 July 2004 (2004-07-15), XP009052939<br>the whole document                                                                                                   | 1-36                                                        |

| Patent document cited in search report |   | Publication date | Patent family member(s) | Publication date | 20 |
|----------------------------------------|---|------------------|-------------------------|------------------|----|
| WO 0245653                             | A | 13-06-2002       | AU 3948602 A            | 18-06-2002       |    |
|                                        |   |                  | US 2002076408 A1        | 20-06-2002       |    |
|                                        |   |                  | WO 0245653 A2           | 13-06-2002       |    |
| WO 02070008                            | A | 12-09-2002       | US 2003103973 A1        | 05-06-2003       |    |
|                                        |   |                  | BG 108214 A             | 30-09-2004       |    |
|                                        |   |                  | BR 0207977 A            | 01-02-2005       |    |
|                                        |   |                  | CA 2439933 A1           | 12-09-2002       |    |
|                                        |   |                  | CZ 20032586 A3          | 18-08-2004       |    |
|                                        |   |                  | EE 200300428 A          | 15-10-2004       |    |
|                                        |   |                  | EP 1379276 A1           | 14-01-2004       |    |
|                                        |   |                  | HU 0303378 A2           | 29-12-2003       |    |
|                                        |   |                  | JP 2005506288 T         | 03-03-2005       |    |
|                                        |   |                  | NO 20033856 A           | 03-11-2003       |    |
|                                        |   |                  | PL 364719 A1            | 13-12-2004       |    |
|                                        |   |                  | WO 02070008 A1          | 12-09-2002       |    |
|                                        |   |                  | US 2003108545 A1        | 12-06-2003       |    |
|                                        |   |                  | ZA 200307682 A          | 13-01-2005       |    |
| 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       |    |
|                                        |   |                  | WO 2004014386 A1        | 19-02-2004       |    |
|                                        |   |                  | US 2004067942 A1        | 08-04-2004       |    |

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

15 de diciembre de 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/117877 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/4745,  
31/517, 31/5377, 31/519, 31/4706, A61P 35/00

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

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/005639

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección nacional requerida): 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, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:  
60/576,503 3 de junio de 2004 (03.06.2004) US

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (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).

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

Publicado:

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante: (para US solamente): CHEN, Jiaoping [US/US]; 10 Kerri Lane, Lincoln Park, NJ 07035 (US).  
HIGGINS, Brian [US/US]; 69-14 Utopia Parkway, Fresh Meadows, NY 11365 (US). KOLINSKY, Kenneth [US/US]; 22 Vreeland Avenue, Bloomingdale, NJ 07403 (US).

- Con reporte de Búsqueda Internacional

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

(54) Título: TRATAMIENTO CON IRINOTECAN (CPT-11) Y UN INHIBIDOR DEL EGFR

(57) Resumen: La presente invención proporciona un método para la fabricación de un medicamento para tratar tumores o metástasis tumorales, caracterizado por la utilización de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan, con o sin agentes o tratamientos adicionales, tales como otros fármacos anticarcinógenos o terapia de radiación. La invención también comprende una composición farmacéutica que se compone de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo preferible de un inhibidor de la quinasa del EGFR que puede ser utilizado en la práctica de esta invención es el compuesto erlotinib HCl (también conocido como Tarceva®).

(19) World Intellectual Property  
Organisation  
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2005/117877 A1

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 31/4745,  
31/517, 31/5377, 31/519, 31/4706, A61P 35/00

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

(21) International Application Number:  
PCT/EP2005/005639

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/576,503 3 June 2004 (03.06.2004) US

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

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Jianping  
[US/US]; 10 Kerri Lane, Lincoln Park, NJ 07035 (US).  
HIGGINS, Brian [US/US]; 69-14 Utopia Parkway,  
Fresh Meadows, NY 11365 (US). KOLINSKY, Kenneth  
[US/US]; 22 Vreeland Avenue, Bloomington, NJ 07403  
(US).

Published:  
— with international search report

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

(54) Title: TREATMENT WITH IRINOTECAN (CPT-11) 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 irinotecan 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 irinotecan 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 Tarceva<sup>TM</sup>).

WO 2005/117877 A1

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

..

24

**LO QUE SE REIVINDICA ES:**

1. Una composición farmacéutica, en particular para uso en cáncer, que contenga un inhibidor de la quinasa del EGFR y irinotecan, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.  
5
2. Una composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR sea erlotinib.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2,  
10 en donde el erlotinib en la composición esté presente como una sal clorhídrica.
4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, que adicionalmente contenga otros (uno o más) agentes anticarcinógenos.
- 15 5. Un método para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de tumores o metástasis tumorales, caracterizado por la utilización de un inhibidor de la quinasa del EGFR y irinotecan.
6. El método de reivindicación 5, en donde el medicamento es destinado a cáncer.  
20
7. El método de las reivindicaciones 5 o 6, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR y el irinotecan sean contenidos en la misma formulación.
8. El método de las reivindicaciones 5 o 6, en donde  
25 el inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan sean contenidos en diferentes formulaciones.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 8, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR e

24

irinotecan son destinados a la administración al paciente por la misma vía.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 9, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan son destinados a la administración al paciente por diferentes vías.

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

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 11, en donde erlotinib sea destinada a la administración al paciente por administración parenteral o oral.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 12, en donde el irinotecan sea destinado a la administración al paciente por administración parenteral.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 13, que adicionalmente contenga otros (uno o más) agentes anticarcinógenos.

15. El método de cualquiera de las de reivindicaciones de la 5 a la 14, en donde los otros agentes anticarcinógenos sean seleccionados a partir de un agente alquilante, ciclofosfamida, clorambucilo, cisplatina, busulfán, melfalán, carmustina, estreptozotocina, trietilenomelamina, mitomicina C, un antimetabolito, metotrexato, etoposida, 6-mercaptopurina, 6-tiocguanina, citarabina, 5-fluorouracil, capecitabina, dacarbacina, un antibiótico, actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, bleomicina, mitramicina, un

26  
alcaloide, vinblastina, paclitaxel, un glucocorticoide, de-  
xametasona, un corticosteroide, prednisona, un nucleósido  
inhibidor de enzima, hidroxiurea, un enzima disminuidor de  
aminoácidos, asparaginasa, leucovorina, y un derivado de  
5 ácido fólico.

16. Un método de preparación de una composición farma-  
céutica útil para tratar tumores o metástasis tumorales en  
un paciente, que contenga una combinación de irinotecan con  
un inhibidor de la quinasa EGFR.

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

18. El método de la reivindicación 17, que además con-  
tenga la combinación de un vehículo farmacéuticamente acep-  
table con irinotecan y erlotinib.

15 19. Un kit que incluya un contenedor que contenga iri-  
notecan y un inhibidor de la quinasa EGFR.

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

21. El kit de la reivindicación 19, en donde el in-  
20 hibidor de la quinasa del EGFR es erlotinib.

22. El kit de cualquiera de las reivindicaciones de la  
19 a la 21, que además contenga un paquete que incluya ins-  
trucciones impresas que indiquen el uso del tratamiento  
combinado de irinotecan y erlotinib a un paciente como un  
25 método para tratar tumores, metástasis tumorales o otros  
cánceres en un paciente.

23. La composición de acuerdo con la reivindicación 1,  
que adicionalmente contenga otros (uno o más) agentes anti-

25

carcinógenos.

24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 23, en donde los mencionados otros agentes anticarcinógenos sean miembros seleccionados a partir del grupo consistente en agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de microtubulo, podofilotoxinas, antibióticos, nitrosoureas, terapias hormonales, inhibidores de quinasas, activadores de la apoptosis de células tumorales, y agentes antiangiogénicos.

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

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

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

28. El método de la reivindicación 5, en donde los tumores o metástasis tumorales a ser tratados son tumores de cáncer colorrectal o metástasis tumorales.

29. Una composición farmacéutica, en particular para

uso en cáncer, que contenga (i) una primera cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa EGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad efectiva de irinotecan.

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

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

15           32. Un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan para uso como medicamento, en particular para uso en cáncer.

33. Erlotinib e irinotecan para uso como medicamento, en particular para uso en cáncer.

20           34. Uso de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan para la fabricación de un medicamento para tratar tumores o metástasis tumorales.

35. Uso de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR es erlotinib.

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

.  
.  
.

702

29

## WHAT IS CLAIMED IS:

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

21

30

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-  
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.
- 10 16. A method of preparing a pharmaceutical composition useful for treating tumors or tumor metastases in a patient, comprising combining irinotecan 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  
15 carrier with the irinotecan and erlotinib.
19. A kit comprising a container comprising irinotecan 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  
20 printed instructions directing the use of a combined treatment of irinotecan 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.
- 25 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.
- 30 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 irinotecan.

31

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 irinotecan.
- 5 27. A method for the treatment of cancer according to claim 25 or 26, wherein the EGFR kinase inhibitor is erlotinib.
28. The method of claim 5, wherein the tumors or tumor metastases to be treated are colorectal tumors or tumor metastases.
29. A pharmaceutical composition, in particular for use in cancer, comprising (i) an  
10 effective first amount of an EGFR kinase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (ii) an effective second amount of irinotecan.
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 irinotecan.
- 15 31. A pharmaceutical composition according to claim 29 or 30, wherein the EGFR kinase inhibitor is erlotinib.
32. An EGFR kinase inhibitor and irinotecan for use as medicament, in particular for use in cancer.
33. Erlotinib and irinotecan for use as medicament, in particular for use in cancer.
- 20 34. Use of an EGFR kinase inhibitor and irinotecan 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.

# TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

## PCT

### REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)  
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

|                                                                      |                                                                       |                                                          |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Registro de referencia del solicitante o agente<br><b>Caso 22996</b> | PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416                          |                                                          |
| Solicitud Internacional No.<br><b>PCT/EP 2005/005639</b>             | Fecha de registro internacional<br>(día/mes/año)<br><b>25.05.2005</b> | Fecha de prioridad<br>(día/mes/año)<br><b>03.06.2004</b> |

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC

INV. A61K31/4745 A61K31/517 A61K31/5377 A61K31/519 A61K31/4706 A61P35/00

Solicitante

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

- 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.
- Este REPORTE consta de un total de 9 hojas, incluyendo esta carátula.
- Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:
  - ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de \_\_\_\_\_ hojas, como sigue:
    - ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
    - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.
  - ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) \_\_\_\_\_, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- |                                     |                  |                                                                                                                                                                                         |                           |
|-------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Casilla No. I    | Bases del Reporte                                                                                                                                                                       |                           |
| <input type="checkbox"/>            | Casilla No. II   | Prioridad                                                                                                                                                                               |                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Casilla No. III  | No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y                                                                                                                     | aplicabilidad industrial. |
| <input type="checkbox"/>            | Casilla No. IV   | Falta de unidad de invención                                                                                                                                                            |                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> | 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. |                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Casilla No. VI   | Ciertos documentos citados                                                                                                                                                              |                           |
| <input type="checkbox"/>            | Casilla No. VII  | Ciertos defectos en la solicitud internacional                                                                                                                                          |                           |
| <input type="checkbox"/>            | 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 IPEA  
European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 892399-0 Tx: 523656 epmu d  
Fax. +49 892399-4465

Funcionario autorizado  
**Hornich, E**  
Teléfono No. +49 89 2399-

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Abril 2005)

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE  
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.  
PCT/EP2005/005639

**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, en 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**

1-48 como se presentaron originalmente

**Reivindicaciones, números**

1-36 como se presentaron originalmente

**Dibujos, hojas**

1-9 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

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 70.2G)..

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

\*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE  
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.  
PCT/EP2005/005639

**Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la 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 reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones

☐ 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 Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

35

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE  
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.  
PCT/EP2005/005639

**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**

|                                      |                                                      |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Novedad (N)</b>                   | <b>Si:</b> Reivindicaciones 2,3,17,18,21,22,31       |
|                                      | <b>No:</b> Reivindicaciones 1,4-16,19,20,23-30,32-36 |
| <b>Nivel inventivo (IS)</b>          | <b>Si:</b> Reivindicaciones                          |
|                                      | <b>No:</b> Reivindicaciones 1-36                     |
| <b>Aplicabilidad industrial (IA)</b> | <b>Si:</b> Reivindicaciones 1-24, 29-35              |
|                                      | <b>No:</b> Reivindicaciones                          |

**2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7):**

**ver hoja separada**

**CASILLA No. VI Ciertos documentos citados**

**1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)**

**y/o**

**2. Revelaciones en forma no escrita (Regla 70.9)**

**ver hoja separada**

36

### SECCION III

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

### SECCION V

#### 2. Referencias:

D1: SEYMOUR L: "INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMIAL: UNA ACTUALIZACION DE SU DESARROLLO COMO TERAPÉUTICOS CONTRA EL CÁNCER" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDRES, GB, vol.4, no. 6, Junio 2003 (2003-06), páginas 658-666, ISSN:0967-8298

D2: SALTZ L Y COLS: "Cetuximab (IMC-C225) más Irinotecano (CTP-11) es activo en el Cáncer Colorrectal Refractario (CRC) CPT-11 que expresa el Receptor del Factor de Crecimiento Epidermial (EGFR)" PROC AM SOC CLIN ONCOL, vol. 20, 2001, página 3A.

D3: COHEN R B: "Receptor del factor de crecimiento epidermial como un blanco terapéutico en cáncer colorrectal" CLINICAL COLORECTAL CANCER 2003 ESTADOS UNIDOS, vol. 2, no. 4, 2003, páginas 246-251, ISSN: 1533-0028.

D4: WO 02/45653 A

D5: WO 02/070008 A

D6: KOIZUMI FUMIAKI Y COLS: "Interacción sinérgica entre el inhibidor de la tirosina quinasa EGFR gefitinib ("Iressa") y el inhibidor de la topoisomerasa I de ADN CPT-11 (Irinotecano) en células de cáncer colorrectal humano". INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER. Vol. 108, no.3, Enero 20, 2004 (2004-01-20), páginas 464-472, ISSN:0020-7136

D7: SCHILLER, J H: "Nuevas direcciones para ZD1839 en el tratamiento de tumores sólidos" SEMINARS IN ONCOLOGY 2003 ESTADOS UNIDOS, vol. 30, no.1 SUPPL. 1, 2003, páginas 49-55, ISSN:0093-7754

36/

D8: WO 2004/014386 A

D9: SALAZAR R (REIMPRESION) Y COLS: "Reporte preliminar de un estudio de etiqueta abierta fase 1/2A de EKB 569 en combinación con 5-fluorouracilo, leucovorina e irinotecano en pacientes con cáncer colorrectal avanzado" CLINICAL CANCER RESEARCH (DIC 1, 2003) VOL. 9, NO.16, PARTE 2, SUPP. [S], PP 6099S-6100S. ISSN: 1078-0432. PB- AMER ASSOC CANCER RESEARCH, 615 CHESTNUT ST, 17TH FLOOR, PHILADELPHIA, PA 19106-4404 USA, Diciembre 1, 2003 (2003-12-01)

D10: MESSERSMITH W A Y COLS: "Ensayo fase I de irinotecano, 5-fluorouracilo infusional, y leucovorina (FOLFIRI) con erlotinib (OSI-774): Terminación temprana debida a toxicidades incrementadas" CLINICAL CANCER RESEARCH OCT 01, 2004 ESTADOS UNIDOS, vol. 10, no. 19, Octubre 1, 2004 (2004-10-01) páginas 6522-6527, ISSN: 1078-0432

D11: RAO R D (REIMPRESION) Y COLS: "Ensayo fase I de OSI-774 y CPT-11 en pacientes con tumores sólidos avanzados" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, (JUL 15, 2004) VOL. 22, No.14, SUPP. [S], PP. 208S-208S. MA 3053. ISSN:0732-183X. PB- AMER SOC CLINICAL ONCOLOGY, 330 JOHN CARLYLE ST, STE 300, ALEXANDRIA, VA 22314 EUA, Julio 15, 2004 (2004-07-15).

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

- 3.1. D1 menciona que los estudios en fase I de erlotinib en combinación con irinotecano son llevados a cabo.

D1 *anticipa* la materia objeto de las reivindicaciones 5,6,11,12,25-28 y 32-36.

- 3.2 D2 revela que una combinación de cetuximab e irinotecano es efectiva en el tratamiento del cáncer colorrectal. Los dos agentes fueron administrados parenteralmente. Adicionalmente, se reporta que los ensayos de combinación de cetuximab más irinotecano/5-FU/leucovorin están en progreso.

D2 destruye la novedad de las reivindicaciones 1, 4-9,13-16,19,20,23-26,28-30,32,34 y 36.

De manera similar, D3 o D4 *anticipan* la materia objeto de las reivindicaciones anteriormente mencionadas:

D3 reporta ensayos clínicos fase II de combinaciones de cetuximab con irinotecano, con irinotecano/5-FU/leucovorina o irinotecano/5-FU/ácido folínico en cáncer colorrectal.

D4 reporta estudios usando irinotecano y cetuximab junto con radiación en cáncer de colon.

- 3.4. D5 revela que los antagonistas del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular en combinación con radiación, agentes quimioterapéuticos, o *antagonistas del receptor del factor de crecimiento epidermal* inhiben el crecimiento del tumor.

Cetuximab, ABX-EGF, PD166285, ZD 1939 *tarceva(erlotinib)* o PKI 166 son mencionados como posibles antagonistas de EGFR.

En [168], se menciona que "el antagonista EGFR y el antagonista VEGFR pueden ser administrados en combinación con uno o más agentes antineoplásicos", entre otros irinotecano (CPT-11).

D5 *anticipa* la materia objeto de las reivindicaciones 5.6.14.15.25.26.32.34 y 36.

- 3.5 D6 reporta estudios que llevaron al descubrimiento de que una combinación de gefitinib con CTP-11 es un régimen promisorio para los pacientes de cáncer colorrectal (estudios in vivo e in vitro). En los estudios in vivo, gefitinib fue administrado oral o parenteralmente, e irinotecano fue administrado por vía intravenosa.

D6 es *perjudicial* para la novedad de las reivindicaciones 5.6.8.9.10.13.19.20.25.26.28.32.34 y 36.

- 3.6 D7 reporta estudios fase I/II, donde ZD1839 es añadido a los regímenes de quimioterapia de combinación irinotecano (CTP-11)/5-FU/ leucovorina para cáncer colorrectal metastático avanzado.

D7 por ende *anticipa* la materia objeto de las reivindicaciones 5.6.14.15.25.26.28.32.34 y 36.

- 3.7 D8 revela composiciones que comprenden cantidades sinérgicas de CI-1033 y agentes quimioterapéuticos, p.ejm, CPT-11. Las combinaciones son útiles para el tratamiento de p.ejm., cáncer de colon. La administración puede ser por diferentes rutas; también se revelan los kits.

D8 anticipa la materia objeto de las reivindicaciones 1.5-10, 13.16.19.20.25.26.28-30.32.

34 y 36

3.8 D9 revela un estudio fase 1/2A de EKB-569 (oral) en combinación con 5-FU/leucovorina/irinotecano parenteral en pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

D9 *anticipa* la materia objeto de las reivindicaciones 5, 6, 8, 10, 13-15, 19, 20, 25, 26, 28, 32, 34 y 36.

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

Las reivindicaciones 2, 3, 17, 18, 21, 22 y 31 parecen ser novedosas.

La materia objeto de las reivindicaciones 2 ó 3 se relaciona con una composición farmacéutica que comprende erlotinib o su sal clorhidrato e irinotecano, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La combinación de erlotinib e irinotecano en la terapia de cáncer ya es conocida (ver D1). En D1, no está explícito que los dos compuestos estén comprendidos en una composición.

Sin embargo, combinar los compuestos en una composición es un asunto de optimización de rutina y no involucra nivel inventivo.

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

Para las reivindicaciones 21 y 22, cuya materia objeto se relaciona con un kit, aplica básicamente lo mismo

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

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

5.2 No existe un criterio unificado en los estados contratantes del PCT para evaluar si las presentes reivindicaciones 25-28 y 36 son industrialmente aplicables. La patentabilidad puede también ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo, no considera que las reivindicaciones de uso de un compuesto en tratamiento médico sean industrialmente aplicables, pero puede permitir reivindicaciones de primer uso en tratamiento médico para un compuesto conocido y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

## SECCIÓN VI

6. D10 y D11 fueron publicados entre la fecha de prioridad y la fecha de presentación de la presente solicitud

Asumiendo que la *prioridad reivindicada* para la presente solicitud es válida, D10 y D11 no son aquí considerados arte previo. (R 33.1 y 64.1 del PCT)

D10 reporta un ensayo fase I de irinotecano, 5-fluorouracilo infusional, y leucovorina (FOLFIRI) con erlotinib (OSI-774). Se enfatiza que la combinación causó toxicidad excesiva.

D11 reporta un ensayo fase I de irinotecano y erlotinib.

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                        |                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>Case 22996                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | FOR FURTHER ACTION<br>See Form PCT/PEA/416                                                                                                             |                                              |
| International application No.<br>PCT/EP2005/005639                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | International filing date (day/month/year)<br>25.05.2005                                                                                               | Priority date (day/month/year)<br>03.06.2004 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>INV. A61K31/4745 A61K31/517 A61K31/5377 A61K31/519 A61K31/4706 A61P35/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                        |                                              |
| Applicant<br>F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                        |                                              |
| <p>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.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input type="checkbox"/> sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows:</p> <p><input type="checkbox"/> 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).</p> <p><input type="checkbox"/> 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.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (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).</p> |                                                                                                                                                        |                                              |
| <p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                        |                                              |
| Date of submission of the demand<br>15.12.2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Date of completion of this report<br>02.05.2006                                                                                                        |                                              |
| Name and mailing address of the International preliminary examining authority:<br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Authorized officer<br>Homich, E<br>Telephone No. +49 89 2399-<br> |                                              |

**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**

1-48 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-36 as originally filed

**Drawings, Sheets**

1-9 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."

43

**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

43

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
N PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/EP2005/005639

44

---

**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 | 2,3,17,18,21,22,31         |
|                               | No: Claims  | 1, 4-16, 19,20,23-30,32-36 |
| 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**

4

**SECTION III**

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

**SECTION V**

2. References:

- D1: SEYMOUR L: "EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS: AN UPDATE ON THEIR DEVELOPMENT AS CANCER THERAPEUTICS" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 4, no. 6, June 2003 (2003-06), pages 658-666, ISSN: 0967-8298
- D2: SALTZ L ET AL.: "Cetuximab (IMC-C225) Plus Irinotecan (CTP-11) is Active in CPT-11 - Refractory Colorectal Cancer (CRC) that Expresses Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)" PROC AM SOC CLIN ONCOL, vol. 20, 2001, page 3A.
- D3: COHEN R B: "Epidermal growth factor receptor as a therapeutic target in colorectal cancer" CLINICAL COLORECTAL CANCER 2003 UNITED STATES, vol. 2, no. 4, 2003, pages 246-251, ISSN: 1533-0028.
- D4: WO 02/45653 A
- D5: WO 02/070008 A
- D6: KOIZUMI FUMIAKI ET AL: "Synergistic interaction between the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib ("Iressa") and the DNA topoisomerase I inhibitor CPT-11 (irinotecan) in human colorectal cancer cells." INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 108, no. 3, 20 January 2004 (2004-01-20), pages 464-472, ISSN: 0020-7136
- D7: SCHILLER J H: "New directions for ZD1839 in the treatment of solid tumors" SEMINARS IN ONCOLOGY 2003 UNITED STATES, vol. 30, no. 1 SUPPL. 1, 2003, pages 49-55, ISSN: 0093-7754

D8: WO 2004/014386 A

D9: SALAZAR R (REPRINT) ET AL: "Preliminary report of a phase 1/2A open-label study of EKB 569 in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer" CLINICAL CANCER RESEARCH, (1 DEC 2003) VOL. 9, NO. 16, PART 2, SUPP. [S], PP. 6099S-6100S. ISSN: 1078-0432. PB - AMER ASSOC CANCER RESEARCH, 615 CHESTNUT ST, 17TH FLOOR, PHILADELPHIA, PA 19106-4404 USA., 1 December 2003 (2003-12-01).

D10: MESSERSMITH W A ET AL: "Phase I trial of irinotecan, infusional 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) with erlotinib (OSI-774): Early termination due to increased toxicities" CLINICAL CANCER RESEARCH 01 OCT 2004 UNITED STATES, vol. 10, no. 19, 1 October 2004 (2004-10-01), pages 6522-6527, ISSN: 1078-0432

D11: RAO R D (REPRINT) ET AL: "Phase I trial of OSI - 774 and CPT - 11 in patients with advanced solid tumors" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, (15 JUL 2004) VOL. 22, NO. 14, SUPP. [S], PP. 208S-208S. MA 3053. ISSN: 0732-183X. PB - AMER SOC CLINICAL ONCOLOGY, 330 JOHN CARLYLE ST, STE 300, ALEXANDRIA, VA 22314 USA., 15 July 2004 (2004-07-15).

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

3.1 D1 mentions that phase I studies of erlotinib in combination with irinotecan are carried out.

D1 ***anticipates*** the subject-matter of claims 5, 6, 11, 12, 25-28 and 32-36.

3.2 D2 discloses that a combination of cetuximab and irinotecan is effective in the treatment of colorectal cancer. Both agents were administered parenterally. It is further reported that combination trials of cetuximab plus irinotecan / 5-FU / leucovorin are in progress.

D2 ***destroys*** the novelty of claims 1, 4-9, 13-16, 19, 20, 23-26, 28-30, 32, 34 and 36.

Similarly, D3 or D4 ***anticipate*** the subject-matter of the above-mentioned claims:

D3 reports on phase II clinical trials of combinations of cetuximab with irinotecan, with irinotecan / 5-FU / leucovorin or irinotecan / 5-FU / folinic acid in colorectal cancer.

D4 reports on studies using irinotecan and cetuximab together with radiation in colon cancer.

- 3.4 D5 discloses that vascular endothelial growth factor receptor antagonists in combination with radiation, chemotherapeutic agents, or *epidermal growth factor receptor antagonists* inhibit tumour growth.

Cetuximab, ABX-EGF, PD166285, ZD1939, *tarceva (erlotinib)* or PKI166 are mentioned as possible EGFR antagonists.

In [168], it is mentioned that 'the EGFR antagonist and the VEGFR antagonist can be administered in combination with one or more antineoplastic agents', among others irinotecan (CPT-11).

D5 *anticipates* the subject-matter of claims 5, 6, 14, 15, 25, 26, 32, 34 and 36.

- 3.5 D6 reports on studies which result in the finding that a combination of gefitinib with CPT-11 is a promising regimen for colorectal cancer patients (in vivo and in vitro studies). In the in vivo studies, gefitinib was administered orally or parenterally, and irinotecan was administered intravenously.

D6 is *prejudicial* to the novelty of claims 5, 6, 8, 9, 10, 13, 19, 20, 25, 26, 28, 32, 34 and 36.

- 3.6 D7 reports on phase I / II studies, wherein ZD1839 is added to the combination chemotherapy regimens irinotecan (CPT-11) / 5-FU / leucovorin for advanced, metastatic colorectal cancer.

D7 thus *anticipates* the subject-matter of claims 5, 6, 14, 15, 25, 26, 28, 32, 34 and 36.

- 3.7 D8 discloses compositions comprising synergistic amounts of CI-1033 and chemotherapeutic agents, e.g. CPT-11. The combinations are useful for the treatment of e.g. colon cancer. Administration may be in different routes; kits are also disclosed.

D8 anticipates the subject-matter of claims 1, 5-10, 13, 16, 19, 20, 25, 26, 28-30, 32,

34 and 36.

- 3.8 D9 discloses a phase 1/2A study of EKB-569 (oral) in combination with parenteral 5-FU / leucovorin / irinotecan in patients with advanced colorectal cancer.  
D9 *anticipates* the subject-matter of claims 5, 6, 8, 10, 13-15, 19, 20, 25, 26, 28, 32, 34 and 36.

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

Claims 2, 3, 17, 18, 21, 22 and 31 appear to be novel.

The subject-matter of claims 2 or 3 relates to a pharmaceutical composition comprising erlotinib or its hydrochloride salt and irinotecan, in a pharmaceutically acceptable carrier.

The combination of erlotinib and irinotecan in cancer therapy is already known (see D1). In D1, it is not explicitly stated that the two compounds are comprised in one composition.

However, combining the compounds in one composition is a matter of routine optimisation and does *not* involve an inventive step.

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

Basically the same is true for claims 21 and 22, the subject-matter of which relates to a kit.

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

- 5.1 The requirements of industrial applicability are fulfilled for the subject-matter of claims 1-24 and 29-35.

- 5.2 For the assessment of the present claims 25-28 and 36 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

## SECTION VI

6. D10 and D11 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***, D10 and D11 are presently *not considered prior art* (R. 33.1 and 64.1 PCT).

D10 reports on a phase I trial of irinotecan, infusional 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) with erlotinib (OSI-774). It is emphasized that the combination caused excessive toxicity.

D11 reports on a phase I trial of irinotecan and erlotinib.

58

## **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.

59

51.

## TRATAMIENTO CON IRINOTECAN (CPT-11) 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 para tratar tumores o metás-  
tais tumorales, caracterizado por la utilización de una  
cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la  
quinasa del EGFR e irinotecan, con o sin agentes o trata-  
10 mientos adicionales, tales como otros fármacos anticarcinó-  
genos o terapia de radiación. La invención también compren-  
de una composición farmacéutica que se compone de una com-  
binación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinote-  
can en combinación con un vehículo farmacéuticamente acep-  
15 table. Un ejemplo preferible de un inhibidor de la quinasa  
del EGFR que puede ser utilizado en la práctica de esta in-  
vención es el compuesto erlotinib HCl (también conocido co-  
mo Tarceva®).

2  
3

20

25

→

**TRATAMIENTO CON IRINOTECAN (CPT-11) Y UN INHIBIDOR DEL EGFR**

1] La presente invención está orientada a compuestos y métodos para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento del cáncer. En particular, la presente invención  
5 está destinada a métodos para la fabricación de medicamentos que contengan irinotecan (CPT-11) y un inhibidor de la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

[2] Cáncer es el nombre genérico de un amplio espectro de trastornos celulares malignos que se caracterizan  
10 por el crecimiento no regulado, falta de diferenciación, y la capacidad de invadir tejidos locales y de metástasis. Estas neoplasias malignas afectan, con varios grados de prevalencia, todos los tejidos y órganos del cuerpo.

[3] Una multitud de agentes terapéuticos se han desarrollado en las últimas décadas para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Los factores anticancerígenos más  
15 comúnmente utilizados incluyen: agentes alquilantes del DNA (p.ej., ciclofosfamida, ifosfamida), antimetabolitos (p.ej., metotrexato, un antagonista de folato, y 5-fluorouracilo, un antagonista de pirimidina), alteradores de los microtúbulos (p.ej., vincristina, vinblastina, paclitaxel), intercaladores del DNA (p.ej., doxorubicina, daunomicina, cisplatina), y terapia hormonal (p.ej., tamoxifeno, flutamida).  
20  
25

[4] El cáncer colorrectal se encuentra entre las principales causas de morbilidad y mortalidad relacionadas con cáncer en los EE.UU. El tratamiento de este cáncer de-

52

pende en gran medida del tamaño, la localización y el estadio del tumor, de si la malignidad se ha dispersado a otras partes del cuerpo (metástasis), y del estado de salud general del paciente. Las opciones incluyen la eliminación quirúrgica de los tumores localizados en estadio temprano de la enfermedad, quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, la quimioterapia es actualmente el único tratamiento para la enfermedad metastásica. El 5-fluorouracilo es actualmente el más efectivo de los tratamientos de un solo agente para el cáncer colorrectal avanzado, con tasas de respuesta cerca del 10 %. Adicionalmente, agentes nuevos como el inhibidor de la topoisomerasa I irinotecan (CPT11), el agente citotóxico basado en platino oxaliplatino (p.ej. Eloxatin®), y el inhibidor de la quinasa del EGFR erlotinib ([6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)amina, p.ej. erlotinib HCl, Tarceva®) se han mostrado prometedores en el tratamiento.

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

54

5:2646-2652). La activación de las vías de señalización estimuladas por EGFR promueve múltiples procesos que son de forma potencial promotores del cáncer, p.ej. proliferación, angiogénesis, movilidad e invasión celular, disminución de la apoptosis e inducción de la resistencia a fármacos. El desarrollo para el uso de compuestos que inhiben de forma directa la actividad quinasa del EGFR como agentes antitumorales, así como de anticuerpos capaces de reducir la actividad quinasa del EGFR por medio del bloqueo de la activación de EGFR, constituyen áreas de intenso esfuerzo en investigación (de Bono J.S. y Rowinsky, E.K. (2002) Trends en Mol. Medicine 8:S19-S26; Dancey, J. y Sausville, E.A. (2003) Nature Rev. Drug Discovery 2:92-313). Varios estudios han demostrado o revelado que algunos inhibidores de la quinasa del EGFR pueden inducir la mejora de tumores celulares y la muerte de neoplasias cuando son utilizados en combinación con ciertos agentes o tratamientos anticarcinógenos o quimioterápicos (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 de 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 en Bioscience 8, e1-13; Huang, S et al. (1999) Cancer Res. 59:1935-1940; Contessa, J. N. et al. (1999)

st.

5 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. and Hidalgo, M.  
10 (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. (2003) Expert Rev. Anticancer Ther.3:269-279;  
Dancey, J. y Sausville, E.A. (2003) Nature Rev. Drug  
15 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. 13:491-498; Ciardiello, F. et al.  
(2000) Clin. Cáncer Res. 6:2053-2063; Números de Patentes  
Publicadas: US 2003/0108545; US 2002/0076408; y US  
2003/0157104; y Números de Patentes Internacionales: WO  
99/60023; WO 01/12227; WO 02/055106; WO 03/088971; WO  
01/34574; WO 01/76586; WO 02/05791; y WO 02/089842).

[6] Un fármaco antineoplásico de forma ideal debe  
matar las células cancerígenas de forma selectiva, con un  
20 índice terapéutico relativo de su toxicidad hacia las célu-  
las no malignas. Debe también retener su eficacia contra  
las células malignas, aún después de una exposición prolon-  
gada al fármaco. Desafortunadamente, ninguna de las quimio-  
terapias actuales posee este perfil ideal. En lugar de es-  
25 to, muchas de ellas poseen índices terapéuticos muy peque-  
ños. Además, las células cancerígenas que se exponen a con-  
centraciones ligeramente subletales de un agente quimio-  
térapico frecuentemente desarrollan resistencia a este agen-

56

te, y con bastante frecuencia resistencia cruzada a varios otros agentes antineoplásicos.

[7] De esta manera, existe la necesidad de tratamientos más eficaces para el tratamiento de la neoplasia y otras alteraciones proliferativas. Las estrategias para potenciar la eficacia terapéutica de los fármacos existentes ha implicado cambios en su posología, y también en su uso en combinación con otros agentes anticarcinógenos o moduladores bioquímicos. La terapia combinada es bien conocida como método que puede resultar en una mayor eficacia y un menor número de efectos secundarios respecto al uso de dosis terapéuticamente relevantes de cada agente en solitario. En algunos casos, la eficacia de la combinación de fármacos es aditiva (la eficacia de la combinación es aproximadamente igual a la suma de los efectos de cada fármaco en solitario), aunque en otros casos el efecto es sinérgico (la eficacia de la combinación es mayor que la suma de los efectos de cada fármaco en solitario). Por ejemplo, cuando se combina con 5-FU y leucovorina, el oxaliplatino exhibe una tasa de respuesta del 25-40% como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal (Raymond, E. et al. (1998) Semin Oncol. 25(2 Suppl. 5):4-12).

[8] Sin embargo, sigue existiendo una necesidad crítica de tratamientos mejorados para el cáncer colorrectal y otros cánceres. Esta invención proporciona terapias anticáncer de combinación que reducen las dosis de los componentes individuales requeridos para la eficacia, y de este modo disminuyen los efectos secundarios que se asocian a

56.

57

cada uno de los agentes, y se mantiene o incrementa su valor terapéutico. La invención que se describe aquí proporciona nuevas combinaciones de fármacos, y métodos para la utilización de combinaciones de fármacos en el tratamiento del cáncer colorrectal y otros cánceres.

#### **RESUMEN DE LA INVENCION**

[9] La presente invención proporciona un método para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de tumores o metástasis de tumores, caracterizado por el uso de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan. Preferiblemente, la combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la quinasa del EGFR y de irinotecan está destinada a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, con o sin agentes o tratamientos adicionales, tales como fármacos anticarcinógenos o terapia de radiación.

[10] La invención también atañe a una composición farmacéutica formada por una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[11] En un ejemplo preferible de inhibidor de la quinasa del EGFR que puede ser usado en la práctica de esta invención es el compuesto erlotinib HCl (también conocido como Tarceva®).

#### **BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS**

[12] Figura 1: Efecto de los tratamientos farmacológicos en el peso de animales después de la implantación de un tumor LoVo.

31

58

[13] Figura 2: Efecto de los tratamientos farmacológicos en el volumen del xenoinjerto de tumor LoVo de colon humano en el ratón desnudo.

5 [14] Figura 3: Efecto de los tratamientos farmacológicos en el peso de animales después de la implantación de un tumor HCT116.

[15] Figura 4: Efecto de los tratamientos farmacológicos en el volumen del tumor en xenoinjerto humano HCT116 de colon en ratón desnudo.

10 [16] Figura 5: Tumores tratados representativos procedentes del estudio de eficacia 531 (xenoinjerto HCT116).

[17] Figura 6: Resumen de toxicidad para el estudio 525.

15 [18] Figura 7: Resumen de eficacia para el estudio 525.

[19] Figura 8: Resumen de toxicidad para el estudio 531.

[20] Figura 9: Resumen de eficacia para el estudio 531.

20 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

[21] El término "cáncer" en un animal se refiere a la presencia de células que poseen características típicas de las células que causan cáncer, tales como proliferación descontrolada, inmortalidad, potencial metastásico, crecimiento y tasa de proliferación rápidos, así como ciertas características morfológicas. Frecuentemente, las células cancerígenas se presentarán en forma de tumor, pero estas células pueden existir en solitario dentro de un animal, o

25

59

59

pueden circular por el torrente sanguíneo como células independientes, como es el caso de las células leucémicas.

[22] "Crecimiento celular anormal", como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, 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: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando una tirosina quinasa mutada o sobreexpresan un receptor tirosina quinasa; (2) las células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que sucede la activación aberrante de una tirosina quinasa; (4) tumores cualesquiera que proliferen por receptores tirosina quinasa; (5) tumores cualesquiera que proliferen por medio de la activación de serina/treonina quinasas aberrantes; y (6) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación de serina/treonina quinasas aberrantes.

[23] El término "tratar" como se usa aquí, al menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o impedir, ya sea de forma parcial o total, el crecimiento de tumores, metástasis tumorales, o otras células causantes de cáncer o neoplásicas en un paciente. El término "tratamiento" como se usa aquí, un menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar.

[24] La frase "un método de tratamiento" o su equivalente, cuando sea aplicado, por ejemplo, para el cáncer se refiere al procedimiento o plan de acción destinado a

59

60

reducir o eliminar el número de células cancerígenas en un animal, o aliviar los síntomas de un cáncer. "Un método de tratamiento" para el cáncer o cualquier otro trastorno proliferativo no necesariamente significa que las células cancerígenas u otro tipo de trastorno serán, de hecho, eliminadas, que el número de células o el trastorno será, de hecho, reducido, o que los síntomas de un cáncer u otro desorden será, de hecho, aliviado. Frecuentemente, un método de tratamiento para el cáncer será realizado aunque exista una baja probabilidad de éxito, pero aún cuando, dada la historia médica y habiendo sido estimada la supervivencia en animales, sin embargo se estima un resultado beneficioso global de la acción.

[25] El término "agente terapéuticamente efectivo" significa una composición que permitirá la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o humano que ha sido buscado por el investigador, veterinario, médico u otro tipo de clínico.

[26] El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" significa la cantidad de compuesto o combinación que permitirá la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o humano que ha sido buscado por el investigador, veterinario, médico u otro tipo de clínico.

[27] Los datos que se presentan en los ejemplos presentados más abajo demuestran que la coadministración de irinotecan con un inhibidor de la quinasa del EGFR es efectiva para el tratamiento de cánceres avanzados, tales como

65

61

el cáncer colorrectal. Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de tumores o metástasis tumorales en un paciente, caracterizado por usar una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan. Preferiblemente, esta combinación está destinada a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial. En una realización los tumores o metástasis tumorales a ser tratadas son tumores de cáncer colorrectal o metástasis tumorales.

[28] Preferiblemente, estas sustancias están destinadas a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial. Por lo tanto, la presente invención además proporciona un método para la fabricación de un medicamento para tratar tumores o metástasis tumorales, caracterizado por la utilización de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan y que está destinado a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial. Preferiblemente, además se usan uno o más agentes citotóxicos, quimioterápicos o anticarcinógenos, o compuestos que potencian los efectos de estos agentes.

[29] En el ámbito de esta invención se incluyen otros citotóxicos adicionales, quimioterápicos o agentes anticarcinógenos, o compuestos que potencian los efectos de estos agentes, por ejemplo: agentes alquilantes o agentes con función alquilante, tales como ciclofosfamida (CTX; p.ej. cytoxan®), clorambucil (CHL; p.ej. leukeran®), cispla-

64

62

tina (CisP; p.ej. platinol<sup>®</sup>), oxaliplatino (p.ej. Eloxatin<sup>®</sup>), busulfan (p.ej. myleran<sup>®</sup>), melfalán, carmustina (BCNU), estreptozotocina, trietilenemelamina (TEM), mitomicin C, y similares; antimetabolitos, tales como metotrexato (MTX), etoposida (VP16; p.ej. vepesid<sup>®</sup>), 6-mercaptopurina (6MP), 6-tiocguanina (6TG), citarabina (Ara-C), 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (p.ej. Xeloda<sup>®</sup>), dacarbacina (DTIC), y similares; antibióticos, tales como actinomicina D, doxorubicina (DXR; p.ej. adriamycin<sup>®</sup>), daunorubicina (daunomicina), bleomicina, mitramicina y similares; alcaloides, tales como alcaloides de vinca como vincristina (VCR), vinblastina, y similares; y otros agentes antitumorales, tales como los derivados del paclitaxel (p.ej. taxol<sup>®</sup>) y pactitaxel, los agentes citostáticos, glucocorticoides tales como dexametasona (DEX; p.ej. decadron<sup>®</sup>) y corticosteroides tales como prednisona, nucleosidos inhibidores de enzimas tales como hidroxiurea, enzimas disminuidores de aminoácidos tales como asparaginasa, leucovorina, ácido folínico, raltitrexed, y otros derivados del ácido fólico, y similares, diversos agentes antitumorales. Los siguientes agentes también se pueden utilizar como agentes adicionales: arnifostina (p.ej. ethylol<sup>®</sup>), dactinomicina, mecloretamina (mostaza de nitrógeno), estreptozocina, ciclofosfamida, lornustina (CCNU), doxorubicina lipo (p.ej. doxil<sup>®</sup>), gemcitabina (p.ej. gemzar<sup>®</sup>), daunorubicina lipo (p.ej. daunoxome<sup>®</sup>), procarbazona, mitomicina, docetaxel (p.ej. taxotere<sup>®</sup>), aldesleucina, carboplatina, cladribina, camptotecina, 10-hidroxi 7-etil-camptotecina (SN38), floxu-

26

ridina, fludarabina, ifosfamida, idarubicina, mesna, interferón alfa, interferón beta, mitoxantrona, topotecan, leuprolida, megestrol, melfalán, mercaptopurina, plicamicina, mitotano, pegaspargasa, pentostatina, pipobromano, plicamicina, tamoxifeno, teniposida, testolactona, tioguanina, tiotepa, mostaza de uracilo, vinorelbina, clorambucilo.

[30] También es preferible un método para la fabricación de un medicamento para tratar tumores o metástasis tumorales, caracterizado por contener una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan y estar destinado a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, en donde además, se usan uno a más agentes antihormonales. Como se usa aquí, el término "agente antihormonal" incluye compuestos naturales o sintéticos orgánicos o peptídicos que actúan regulando o inhibiendo la acción de las hormonas en los tumores.

[31] Los agentes antihormonales incluyen, por ejemplo: antagonistas de receptores de esteroides, antiestrógenos tales como el tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromatasa, otros inhibidores de aromatasa, 42-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY 117018, onapristona, y toremifeno (p.ej. Fareston®); antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los mencionados más arriba; agonistas y/o antagonistas de hormonas glucoproteicas tales como la hormona foliculoestimulante (FSH), hormona estimu-

lante del tiroides (TSH), y la hormona luteinizante (LH) y LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante); el agonista LHRH acetato de goserelina, comercialmente disponible como Zoladex<sup>®</sup> (AstraZeneca); el antagonista LHRH 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-leuci-N6-(1-metiletil)-L-lisil-L-prolina (p.ej, Antide<sup>®</sup>, Ares-Serono); el antagonista LHRH acetato de ganirelix; los antiandrógenos esteroidales acetato de ciproterona (CPA) y acetato de megestrol, comercialmente disponibles como Megace<sup>®</sup> (Bristol-Myers Oncology); el antiandrógeno no esteroideal flutamida (2-metil-N-[4, 20-nitro-3-(trifluorometil) fenilpropanamida), comercialmente disponible como Eulexin<sup>®</sup> (Schering Corp.); el antiandrógeno no esteroideal nilutamida, (5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-imidazolidina-diona); y antagonistas para otros receptores no permisivos, tales como antagonistas para RAR, RXR, TR, VDR, y similares.

[32] El uso de citotóxicos y otros agentes anticarcinógenos descritos más arriba en regimenes quimioterápicos es en general bien caracterizado en materia de terapia del cáncer, y su uso aquí cae dentro de las mismas consideraciones para la monitorización de la tolerabilidad y efectividad y para el control de las vías de administración y dosis, con algunos ajustes. Por ejemplo, las dosis reales de los agentes citotóxicos pueden variar en función de la respuesta de las células cultivadas del paciente determinada

utilizando métodos de histocultivo. Generalmente, la dosis será reducida en comparación a la cantidad utilizada en ausencia de otros agentes adicionales.

[33] Las dosis típicas de un agente citotóxico efectivo puede encontrarse en el rango recomendado por el fabricante, y donde sea indicado en base a respuestas *in vitro* o en modelos animales, la concentración o cantidad puede ser reducida hasta cerca de un orden de magnitud. De esta manera, la dosis real dependerá del criterio del médico, la condición del paciente, y la efectividad del método terapéutico en base a la respuesta *in vitro* de las células malignas primarias cultivadas o de la muestra de tejido sometida a histocultivo, o las respuestas observadas en los modelos animales adecuados.

[34] En el ámbito de esta invención, los citotóxicos adicionales mencionados más arriba, quimioterápicos o agentes anticarcinógenos los compuestos 5-fluorouracilo y raltitrexed son preferibles. De forma conveniente, una combinación de 5-fluorouracilo con leucovorán o ácido folínico puede ser utilizada con la combinación de inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan de esta invención. Adicionalmente a los citotóxicos adicionales indicados arriba, quimioterápicos o agentes anticarcinógenos los compuestos etoposida y cisplatino son también preferibles.

[35] Es también preferible un método para la fabricación de un medicamento para tratar tumores o metástasis tumorales, caracterizado por contener una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la

quinasa del EGFR e irinotecan destinada a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, en donde además, se utilicen uno o más inhibidores de la angiogénesis.

[36] Los agentes antiangiogénicos incluyen, por ejemplo: inhibidores del VEGFR, tales como SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, Calif., USA), o como se describe por ejemplo en los Números de Solicitud Internacional. WO 99/24440, WO 99/62890, WO 95/21613, WO 99/61422, WO 98/50356, WO 99/10349, WO 97/32856, WO 97/22596, WO 98/54093, WO 98/02438, WO 99/16755, y WO 98/02437, y Números de Patentes Estadounidenses 5,883,113, 5,886,020, 5,792,783, 5,834,504 y 6,235,764; inhibidores del VEGF tales como IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Wash., USA); angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colo.); y anticuerpos contra el VEGF, tales como bevacizumab (p.ej. Avastin<sup>®</sup>, Genentech, South San Francisco, CA), un anticuerpo recombinante humanizado contra el VEGF; antagonistas de receptores de integrinas y antagonistas de integrinas, tales como contra las integrinas av $\beta$ 3, av $\beta$ 5 y av $\beta$ 6, y subtipos de las mismas, p.ej. cilengitida (EMD 121974), o los anticuerpos antiintegrina, tales como por ejemplo los anticuerpos humanizados av $\beta$ 3 específicos (p.ej. Vitaxin<sup>®</sup>); factores tales como IFN-alfa (Nos. de Patente Estadounidense 41530,901, 4,503,035, y 5,231,176); angiostatina y fragmentos del 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);

62

endostatina (O'Reilly, M. S. et al. (1997) Cell 88:277; y  
 Publicación Internacional de Patentes Número. WO 97/15666);  
 trombospondina (TSP-1; Frazier, (1991) Curr. Opin. Cell  
 Biol. 3:792); factor plaquetario 4 (PF4); activador del  
 5 plasminógeno/uroinhibidor de quinasas; antagonistas del re-  
 ceptor de uroquinasa; heparinasas; análogos de fumagilina  
 tales como TNP-4701; suramina y sus análogos; esteroides  
 angiostáticos; antagonistas bFGF; flk-1 y flt-1 antagonis-  
 tas; agentes antiangiogénicos tales como inhibidores MMP-2  
 10 (metaloproteinasa de matriz 2) e inhibidores MMP-9 (metalo-  
 proteinasa de matriz 9). Ejemplos de inhibidores de metalo-  
 proteinasas de matriz útiles se describen en Números de Pu-  
 blicación Internacional de Patentes WO 96/33172, WO  
 96/27583, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO  
 15 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, WO 90/05719, WO  
 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, y WO 99/07675, Números  
 de Publicación de Patentes Europeas. 818,442, 780,386,  
 1,004,578, 606,046, y 931,788; Números de Publicación de  
 Patentes en Gran Bretaña. 9912961, y Números de patentes  
 20 Estadounidenses. 5,863,949 y 5,861,510. Los inhibidores de  
 MMP-2 y MMP-9 preferibles son aquellos que presentan acti-  
 vidad baja o nula de inhibición de la actividad MMP-1. Son  
 más preferibles, los que de forma selectiva inhiben MMP-2  
 y/o MMP-9 respecto a otras metaloproteinasas de matriz (p.  
 25 ej. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-  
 10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13).

[37] También es más preferible un método para la fa-  
 bricación de un medicamento para tratar tumores o metástasis

63

68

tumorales, caracterizado por contener una cantidad terapéu-  
ticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la  
quinasa del EGFR e irinotecan destinado a la administración  
al paciente de forma simultánea o secuencial, donde además  
5 se utiliza uno o más agentes estimuladores de células tumo-  
rales pro-apoptóticas o de apoptosis.

[38] También es preferible un método para la fabri-  
cación de un medicamento para tratar tumores o metástasis  
tumorales, caracterizado por contener una cantidad terapéu-  
ticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la  
10 quinasa del EGFR e irinotecan y destinado a la administra-  
ción al paciente de forma simultánea o secuencial, en donde  
además se utilice uno o más inhibidores de la transducción  
de señal.

15 [39] Los inhibidores de transducción de señal inclu-  
yen, por ejemplo: inhibidores del receptor erbB2, tales co-  
mo moléculas orgánicas, o anticuerpos que se unan al recep-  
tor erbB2, por ejemplo, trastuzumab (p.ej. Herceptin®); in-  
hibidores de otras proteínas tirosin-quinasa, p.ej. imiti-  
20 nib (p.ej. Gleevec®); inhibidores ras; inhibidores raf; in-  
hibidores MEK; inhibidores mTOR; inhibidor de quinasas de-  
pendientes de ciclina; inhibidores de proteína quinasa C; e  
inhibidores de PDQ-1 (ver Dancey, J. y Sausville, E.A.  
(2003) Nature Rev. Drug Discovery 2:92-313, para una des-  
25 cripción de varios ejemplos de estos inhibidores, y su uso  
en estudios clínicos para el tratamiento del cáncer).

[40] Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen,  
por ejemplo: inhibidores del receptor ErbB2, tales como GW-

8

69

282974 (Glaxo Wellcome plc), anticuerpos monoclonales tales como AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de el Woodlands, Tex., USA), e inhibidores erbB2 tales como los que se describen en Números de Publicación Internacional. WO 5 98/02434, WO 99/35146, WO 99/35132, WO 98/02437, WO 97/13760, y WO 95/19970, y Números de Patente Estadounidense 5,587,458, 5,877,305, 6,465,449 y 6,541,481.

[41] También es preferible un método para la fabricación de un medicamento para tratar tumores o metástasis tumorales, caracterizado por contener una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan destinado a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, donde además, se utilice un anticuerpo anti-HER2 o un fragmento inmunoterapéuticamente activo del mismo. 15

[42] También es preferible un método para la fabricación de un medicamento para tratar tumores o metástasis tumorales, caracterizado por contener una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan destinado a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, donde además se utilizan uno o más agentes antiproliferativos adicionales. 20

[43] Los agentes antiproliferativos adicionales incluyen, por ejemplo: inhibidores del enzima farnesil protein-transferasa e inhibidores del receptor tirosin-quinasa del PDGFR, incluyendo los compuestos revelados y reivindicados en los Números de Patente Estadounidense 6,080,769, 25

88

70

6,194,438, 6,258,824, 6,586,447, 6,071,935, 6,495,564, 6,150,377, 6,596,735 y 6,479,513, y Publicación de Patentes Internacional WO 01/40217.

5 [44] También es preferible un método para la fabricación de un medicamento para tratar tumores o metástasis tumorales, caracterizado por contener una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan destinado a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, donde además  
10 se utiliza un inhibidor de COX II (ciclooxigenasa II). Ejemplos de inhibidores COX-II útiles incluyen alecoxib (p.ej. Celebrex<sup>®</sup>), valdecoxib, y rofecoxib.

[45] También es preferible un método para la fabricación de un medicamento para tratar tumores o metástasis  
15 tumorales, caracterizado por contener una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan destinada a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, donde además se utiliza un radiofármaco. En vez de añadir un radiofármaco o de forma adicional puede ser llevada a cabo un tratamiento con radiación.  
20

[46] La fuente de radiación puede ser tanto externa como interna al paciente a ser tratado. Cuando la fuente es externa al paciente, la terapia se conoce como terapia de radiación de rayo externo (EBRT). Cuando la fuente de radiación es interna al paciente, el tratamiento se llama braquiterapia(BT). Los átomos radioactivos a ser utilizados  
25 en el contexto de esta invención pueden ser seleccionados

71

de un grupo que incluye, aunque 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. Donde el inhibidor de la quinasa del EGFR de acuerdo con esta invención es un anticuerpo, también es posible marcar el anticuerpo con estos isótopos radioactivos.

[47] La terapia de radiación es un tratamiento estándar para el control de tumores que no pueden ser seccionados u operados y/o metástasis tumorales. Se han observado resultados mejorados cuando la terapia de radiación se ha combinado con quimioterapia. La terapia de radiación se basa en el principio de que una elevada dosis de radiación descargada en una zona diana da como resultado la muerte de las células reproductivas tanto en el tumor como en los tejidos sanos. El régimen de dosis de radiación generalmente se define en términos de dosis de radiación absorbida (Gy), tiempo y fraccionamiento, y debe de ser definida con cautela por el oncólogo. La cantidad de radiación que un paciente recibe dependerá de varias consideraciones, pero las dos más importantes son la localización del tumor en relación a otras estructuras u órganos del cuerpo críticos, así como de la extensión en la que el tumor se ha extendido. Un tratamiento típico para un paciente sometido a terapia de radiación está constituido por una programación de tratamiento durante 1 a 6 semanas, con una dosis total de entre 10 y 80 Gy administrados al paciente en una fracción individual diaria de cerca de 1.8 a 2.0 Gy, 5 días a la semana. En una realización preferible de esta invención existe una siner-

gia cuando los tumores en pacientes humanos son tratados con la combinación entre el tratamiento de la invención y radiación. En otras palabras, la inhibición del crecimiento del tumor por medio de agentes que comprenden la combinación de la invención es potenciada cuando se combina con radiación, opcionalmente con un quimioterápico adicional o agentes anticarcinógenos. Los parámetros de las terapias de radiación adyuvantes son, por ejemplo, expuestos en Publicación de Patentes Internacional WO 99/60023.

10           [48]     También es preferible un método para la fabricación de un medicamento para tratar tumores o metástasis tumorales, caracterizado por contener una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan destinado a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial, donde además se utilicen uno o más agentes capaces de potenciar una respuesta inmune antitumoral.

20           [49]     Los agentes capaces de potenciar una respuesta inmune antitumoral incluyen, por ejemplo: CTLA4 (antígeno citotóxico linfocítico 4) anticuerpos (p.ej. MDX-CTLA4), y otros agentes capaces de bloquear a CTLA4. Anticuerpos CTLA4 específicos que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen aquellos descritos en Número de Patente Estadounidense 6,682,736.

25           [50]     También es preferible un método para la fabricación de un medicamento para tratar tumores o metástasis tumorales, caracterizado por contener una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la

22

73

5 quinasa del EGFR e irinotecan destinada a la administración al paciente de forma simultánea o secuencial en cantidades que sean efectivas para producir un efecto antitumoral aditivo o superaditivo, y que sea efectivo en la inhibición del crecimiento del tumor.

[51] La presente invención además proporciona un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo la administración a un sujeto que necesite este tratamiento de (i) una primera cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa EGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y  
10 (ii) una segunda cantidad efectiva de irinotecan.

[52] La presente invención además proporciona un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo la administración a un sujeto que necesite este tratamiento de (i)  
15 una primera cantidad subterapéutica efectiva de un inhibidor de la quinasa EGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad subterapéutica efectiva de irinotecan.

[53] Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un inhibidor del EGFR e irinotecan en un vehículo farmacéuticamente aceptable.  
20

[54] La presente invención además proporciona una composición farmacéutica, en particular para el uso en cáncer, que contiene (i) una primera cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa del EGFR, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (ii) una segunda cantidad efectiva de irinotecan. Tal composición opcionalmente comprende  
25

74

vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

[56] Preferiblemente, el inhibidor de la quinasa del EGFR es erlotinib.

[57] Como se usa aquí, el término "paciente" preferiblemente hace referencia a un ser humano que necesita de tratamiento con un inhibidor de la quinasa del EGFR para alguna finalidad, y más preferiblemente un ser humano con necesidad de un tratamiento para tratar cáncer, o una condición o lesión precancerosa. Sin embargo, el término "paciente" puede también referirse a animales no humanos, preferiblemente mamíferos como perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas, y primates no humanos, entre otros, que tengan la necesidad de ser tratados con un inhibidor de la quinasa EGFR.

[58] En una realización preferible, el paciente es un humano con necesidad de tratamiento para el cáncer, o una condición o lesión precancerosa. El cáncer es preferiblemente cualquier cáncer tratable, ya sea parcial o totalmente, por administración de un inhibidor de la quinasa EGFR. El cáncer puede ser, por ejemplo, cáncer de pulmón,

75

cáncer de células no pequeñas de pulmón (NSCL), cáncer de las células bronquioalveolares del pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cuello o cerebro, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, 5 cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello de útero, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad 10 de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de glándula tiroides, cáncer de glándula paratiroides, cáncer de glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer vejiga, cáncer riñón o 15 ureter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, mesotelioma, cáncer hepatocelular, cáncer biliar, leucemia aguda o crónica, linfomas linfocíticos, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, glioblastoma multiforme, 20 astrocitomas, schwannomas, ependimomas, meduloblastomas, meningiomas, carcinomas de células escamosas, adenoma pituitario, incluyendo versiones refractarias de cualquiera de los cánceres citados arriba, o una combinación de uno o más de los cánceres citados arriba. La condición o lesión precancerosa incluye, por ejemplo, el grupo formado por la 25 leucoplaquia oral, queratosis actínica (queratosis solar), pólipos precancerosos de colon o recto, displasia gástrica epitelial, displasia adenomatosa, síndrome hereditario de

✍

76

cancer de colon no poliposo (HNPCC), esófago de Barrett, displasia de vejiga, y condiciones cervicales precancerosas. Preferiblemente, el cáncer es cáncer de colon y más preferiblemente cáncer colorrectal. También preferiblemente, el cáncer es cáncer de pulmón y más preferiblemente cáncer de células no pequeñas de pulmón (NSCL).

[59] Para la finalidad de la presente invención, "coadministración de" y "coadministrando" irinotecan con un inhibidor de la quinasa del EGFR (ambos componentes referidos de aquí en adelante como los "dos agentes activos") se refiere a cualquier administración de los dos agentes activos, ya sea juntos o separados, donde los dos agentes activos son administrados como parte de un adecuado régimen de dosis diseñado para obtener el beneficio de la terapia de combinación. De esta manera, los dos agentes activos pueden ser administrados ya sea como parte de la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. Irinotecan puede ser administrado primero, al mismo tiempo que, o después de la administración del inhibidor de la quinasa EGFR, o alguna combinación de las mismas. Donde el inhibidor de la quinasa del EGFR es administrada al paciente en intervalos repetidos, p.ej., durante el transcurso de un tratamiento estándar, irinotecan puede ser administrado primero, al mismo tiempo que, o después de, cada administración del inhibidor de la quinasa del EGFR, o alguna combinación de las mismas, o a diferentes intervalos en relación al tratamiento con inhibidor de la quinasa del EGFR, o en una dosis individual previa, en cualquier momento duran-

77

te, o posterior al transcurso del tratamiento con el inhibidor de la quinasa del EGFR.

[60] El inhibidor de la quinasa del EGFR será típicamente administrado al paciente en un regimen de dosis que proporcione el tratamiento del cáncer más efectivo (tanto desde perspectivas de eficacia como de seguridad) por el cual el paciente está siendo tratado, como es conocido en este campo, y como se revela, p.ej. en el Número de Publicación de Patentes Internacional WO 01/34574. Llevando a cabo el método de tratamiento de la presente invención, el inhibidor de la quinasa del EGFR puede ser administrado de cualquier manera efectiva conocida en este campo, tales como las vías oral, tópica, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intra-articular, subcutánea, intranasal, intraocular, vaginal, rectal, o intradérmica, dependiendo del tipo de cáncer a ser tratado, el tipo de inhibidor de la quinasa del EGFR que sea utilizado (p.ej., una molécula pequeña, anticuerpo, RNAi o constructo antisentido), y el criterio del médico que lo prescriba basado en, p.ej., los resultados de estudios clínicos publicados.

[61] La cantidad de inhibidor de la quinasa del EGFR administrada y la frecuencia de administración del inhibidor de la quinasa del EGFR dependerá del tipo (especie, género, edad, peso, etc.) y la condición del paciente a ser tratado, la severidad de la enfermedad o condición a ser tratada, y de la vía de administración. Por ejemplo, los inhibidores de quinasa EGFRs constituidos por moléculas pequeñas pueden ser administrados a un paciente en dosis com-

78

prendidas entre 0,001 y 100 mg/kg de peso corporal al día o por semana en dosis individual o dividida, o por infusión continua (ver por ejemplo, Publicación de Patentes Internacional No. WO 01/34574). En particular, erlotinib HCl puede ser administrado a un paciente en dosis comprendidas entre 5 y 200 mg por día, o de 100 a 1600 mg por semana, en dosis individual o dividida, o por infusión continua. Una dosis preferible sería 150 mg/día. Los inhibidores de quinasa EGFRs basados en anticuerpos, o antisentido RNAi o constructos ribozima, pueden ser administrados a un paciente en dosis comprendidas entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal por día o por semana en dosis individual o dividida, o por infusión continua. En algunos casos, los niveles de dosis por debajo del límite inferior del rango mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos dosis todavía superiores pueden ser utilizadas sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que las dosis grandes sean primero divididas en varias dosis pequeñas para su administración durante todo el día.

[62] Inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan pueden ser administrados ya sea de forma separada o de forma conjunta por la misma o diferentes vías, y en una amplia variedad de diferentes formas de dosis. Por ejemplo, el inhibidor de la quinasa del EGFR es preferiblemente administrado oral o parenteralmente, mientras que el irinotecan es preferiblemente administrado parenteralmente. Cuando el inhibidor de la quinasa del EGFR es erlotinib HCl (Tarceva®), es preferible la administración oral.

8

79

[63] El inhibidor de la quinasa del EGFR puede ser administrado con varios vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, troches, caramelos duros, polvos, aerosoles, cremas, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, pomadas, elixires, jarabes, y similares. La administración de estas formas de dosificación puede ser desarrollada en dosis simples o múltiples. Los vehículos incluyen diluyentes sólidos, medios acuosos estériles y varios solventes orgánicos no tóxicos, etc. Las composiciones farmacéuticas orales pueden ser adecuadamente endulzadas y/o aromatizadas.

[64] El inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan pueden ser combinados conjuntamente con varios vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de aerosoles, cremas, salvas, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, pomadas, y similares. La administración de estas formas de dosificación puede ser desarrollada en dosis individuales o múltiples. Los vehículos incluyen diluyentes sólidos, medios acuosos estériles y varios solventes orgánicos no tóxicos, etc.

[65] Todas las formulaciones que contienen inhibidores de quinasa de los EGFR de naturaleza proteica deben ser seleccionadas con la finalidad de evitar la desnaturalización y/o degradación y pérdida de actividad biológica del inhibidor.

[66] Los métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas que contengan un inhibidor de la quinasa del EGFR son conocidos en este campo, y son descritos,

29

80

p.ej. en Publicación de Patentes Internacional No. WO 01/34574. Métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas que contengan irinotecan son también bien conocidos en este campo. En vistas a las enseñanzas de la presente invención, los métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas que contengan un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan se exponen en las publicaciones citadas más arriba y en otras referencias conocidas, tales como Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 18th edition (1990).

[67] Para la administración oral del inhibidor de la quinasa de los EGFR, comprimidos que contienen uno o ambos de los agentes activos se combinan con cualquiera de los varios excipientes como, por ejemplo, celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato de calcio, fosfato bicálcico y glicina, junto con varios disgrantes tales como almidón (preferiblemente almidón procedente de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con amalgamantes como polivinil pirrolidona, sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco son usualmente muy útiles para la elaboración de comprimidos. Las composiciones sólidas de tipo similar pueden también ser empleadas para rellenar cápsulas de gelatina; materiales preferibles en esta conexión también incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desea elaborar suspensiones y/o elixires para la administración oral, el inhibidor de

90

la quinasas del EGFR puede ser combinado con varios agentes  
edulcorantes o aromatizantes, materiales o tintes coloran-  
tes, y, si se desea, emulgentes y/o agentes suspensores  
también, conjuntamente con estos diluyentes como agua, eta-  
5 nol, propilenglicol, glicerina y varias combinaciones de  
los mismos.

[68] Para la administración parenteral de uno o am-  
bos agentes activos pueden ser empleadas soluciones en  
aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso  
10 así como soluciones acuosas estériles que contengan el  
agente activo o una sal hidrosoluble correspondiente del  
mismo. Estas soluciones acuosas estériles son preferible-  
mente tamponadas de forma adecuada, y también preferible-  
mente se hacen isotónicas, p.ej., con suficiente solución  
15 salina o glucosa. Estas soluciones salinas particulares son  
especialmente adecuadas para la inyección intravenosa, in-  
tramuscular, subcutánea y intraperitoneal. Las soluciones  
oleosas son adecuadas para la inyección intraarticular, in-  
tramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas so-  
20 luciones bajo condiciones estériles se consigue fácilmente  
por las técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por  
aquellos que son entendidos en la materia. Cualquiera de  
las formulaciones parenterales seleccionadas para la admi-  
nistración de un inhibidor de la quinasas de los EGFR de na-  
25 turaleza proteica debe de ser seleccionada con la finalidad  
de evitar la desnaturalización y la pérdida de actividad  
biológica del inhibidor.

[69] Adicionalmente, es posible administrar de forma

82

tópica uno o ambos agentes activos, por medio de, por ejemplo, cremas, lociones, gelatinas, geles, pastas, pomadas, salvas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Por ejemplo, puede ser preparada una formulación

5 tópica que contenga un inhibidor de la quinasa del EGFR o irinotecan en una concentración de entre 0,1% (p/v) a cerca del 5% (p/v).

[70] Para propósitos veterinarios, los agentes activos pueden ser administrados separadamente o juntos a animales utilizando cualquiera de las formas y por cualquiera de las vías descritas más arriba. En una realización preferible, el inhibidor de la quinasa del EGFR es administrado en forma de cápsula, bolo, comprimido, solución líquido para uso veterinario, inyección o como implante. Como alternativa,

10 15 el inhibidor de la quinasa del EGFR puede ser administrado con la comida del animal, con esta finalidad se puede utilizar un aditivo concentrado o una mezcla previa para la alimentación normal del animal. El irinotecan es preferiblemente administrado en forma de empapado líquido,

20 por inyección o como implante. Estas formulaciones son preparadas de forma convencional de acuerdo con la práctica veterinaria estándar.

[71] La presente invención además proporciona un kit que contiene un contenedor simple que contiene tanto un inhibidor de la quinasa del EGFR y como irinotecan. La presente invención además proporciona un kit que contiene un primer contenedor que contiene un inhibidor de la quinasa del EGFR y un segundo contenedor que contiene irinotecan.

25

6.

En una realización preferible, los contenedores del kit pueden además incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable. El kit puede además incluir un diluyente esteril, el cual es almacenado preferiblemente en un contenedor separado adicional. El kit puede además incluir un paquete insertado que contenga instrucciones sobre el uso del tratamiento combinado como método para tratar el cáncer.

[72] Como se usa aquí, el término "inhibidor de la quinasa del EGFR" se refiere a cualquier inhibidor de la quinasa del EGFR actualmente conocido en este campo o que será identificado en el futuro, e incluye cualquier entidad química que, una vez administrado a un paciente, de lugar a la inhibición de una actividad biológica asociada a la activación del receptor del EGF en el paciente, incluyendo cualquiera de los efectos adversos posteriores que de otra manera resultarían de la unión al EGFR de su ligando natural. Estos inhibidores de quinasa del EGFR incluyen cualquier agente que sea capaz de bloquear la activación del EGFR o cualquiera de los efectos adversos posteriores a la activación del EGFR que sean relevantes para el tratamiento del cáncer en un paciente. Este inhibidor puede actuar por unión directa al dominio intracelular del receptor e inhibir su actividad quinasa. Alternativamente, este inhibidor puede actuar ocupando el lugar de unión al ligando o una parte del mismo del receptor EGFR, haciendo de este modo que el receptor sea inaccesible a su ligando natural de forma que su actividad biológica normal es reducida o impedida. Alternativamente, este inhibidor puede actuar modu-

lando la dimerización de los polipéptidos EGFR, o la interacción del polipéptido EGFR con otras proteínas, o potenciar la ubiquitinación y degradación endocítica de EGFR. Los inhibidores de quinasa del EGFR incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de bajo peso molecular, anticuerpos o fragmentos de los mismos, constructos antisentido, RNAs inhibidores pequeños (p. ej. interferencia del RNA por dsRNA; RNAi), y ribozimas. En una realización preferible, el inhibidor de la quinasa del EGFR es una pequeña molécula orgánica o un anticuerpo que se une específicamente al EGFR humano.

[73] Los inhibidores de la quinasa del EGFR que incluyen, por ejemplo inhibidores de la quinasa del EGFR quinazolina, inhibidores de la quinasa del EGFR piridopirimidina, inhibidores de la quinasa del EGFR pirimidopirimidina, inhibidores de la quinasa del EGFR pirrolopirimidina, inhibidores de la quinasa del EGFR pirazolopirimidina, inhibidores de la quinasa del EGFR fenilaminopirimidina, inhibidores de la quinasa del EGFR oxindol, inhibidores de la quinasa del EGFR indolocarbazol, inhibidores de la quinasa del EGFR ftalacina, inhibidores de la quinasa del EGFR isoflavona, inhibidores de la quinasa del EGFR quinalona, y inhibidor de la quinasa del EGFR tirfostina, tales como los que se describen en las siguientes publicaciones patentes, y todas las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mencionados inhibidores de quinasa EGFR: Números de Publicación Internacional de Patentes WO 96/33980, WO 96/30347, WO 97/30034, WO 97/30044,

84

WO 97/38994, WO 97/49688, WO 98/02434, WO 97/38983, WO  
95/19774, WO 95/19970, WO 97/13771, WO 98/02437, WO  
98/02438, WO 97/32881, WO 98/33798, WO 97/32880, WO  
97/3288, WO 97/02266, WO 97/27199, WO 98/07726, WO  
5 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; Números  
de Solicitudes de Patente Europea EP 520722, EP 566226, EP  
787772, EP 837063, y EP 682027; Números de Patente Estadou-  
10 nidense 5,747,498, 5,789,427, 5,650,415, y 5,656,643; y Nú-  
meros de Solicitudes de Patentes Alemanas DE 19629652.  
Ejemplos adicionales no limitantes de inhibidores de la  
quinasa del EGFR de bajo peso molecular incluyen cualquiera  
de los inhibidores de la quinasa del EGFR descritos en  
15 Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8(12):1599-  
1625.

[74] Ejemplos específicos preferibles de inhibidores  
de la quinasa del EGFR de bajo peso molecular que pueden  
ser utilizados de acuerdo con la presente invención inclu-  
20 yen [6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolin-4-il]-(3-etinilfe-  
nil) amina (también conocido como OSI-774, erlotinib, o  
Tarceva® (erlotinib HCl); OSI Pharmaceuticals/ Genen-  
tech/Roche) (Patente Estadounidense No. 5,747,498; Publica-  
ción de Patentes Internacional No. WO 01/34574, y Moyer,  
25 J.D. et al. (1997) Cancer Res. 57:4838-4848); CI-1033 (pri-  
meramente conocida como PD183805; Pfizer) (Sherwood et al.,  
1999, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 40:723); PD-158780 (Pfi-  
zer); AG-1478 (Universidad de California); CGP-59326 (No-

86

vartis); PKI-166 (Novartis); EKB-569 (Wyeth); GW-2016 (también conocida como GW-572016 o lapatinib ditosilato ; GSK); y gefitinib (también conocido como ZD1839 o Iressa<sup>®</sup>; Astra-zeneca) (Woodburn et al., 1997, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 38:633). Un inhibidor de la quinasa del EGFR de bajo peso molecular particularmente preferible que puede ser utilizado de acuerdo con la presente invención es [6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolin-4-il]-(3-etinilfenil) amina (p. ej. erlotinib), su sal clorhídrica (p. ej. erlotinib HCl, Tarceva<sup>®</sup>), u otras formas de sales (p.ej. mesilato de erlotinib).

[75] Los inhibidores de la quinasa del EGFR basados en anticuerpos incluyen cualquier anticuerpo anti-EGFR o fragmento de anticuerpo que pueda bloquear de forma parcial o total la activación del EGFR por parte de su ligando natural. Ejemplos no limitantes de inhibidores de la quinasa del EGFR basados en anticuerpos incluyen 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. 59:1236-1243. De esta manera, el inhibidor de la quinasa del EGFR puede ser un anticuerpo monoclonal Mab E7.6.3 (Yang, X.D. et al. (1999) Cancer Res. 59:1236-43), o Mab C225 (ATCC No de Acceso. HB-8508), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que tenga la especificidad de unión del mismo. Los inhibidores de quinasa del EGFR que son anticuerpos monoclonales adecuados incluyen,

86

aunque no están limitados a ellos, IMC-C225 (también conocido como cetuximab o Erbitux<sup>®</sup>; Imclone Systems), ABX-EGF (Abgenix), EMD 72000 (Merck KgaA, Darmstadt), RH3 (York Medical Bioscience Inc.), y MDX-447 (Medarex/ Merck KgaA).

5           [76] Inhibidores de quinasa del EGFR basados en anticuerpos adicionales pueden ser incrementados de acuerdo con los métodos conocidos por medio de la administración de un antígeno o epítipo adecuado a un animal huésped seleccionado, p.ej., a partir de cerdos, vacas, caballos, conejos, cabras, ovejas, y ratón, entre otros. Diversos adyuvantes conocidos en este campo pueden ser utilizados para potenciar la producción de anticuerpo.

15           [77] Aunque los anticuerpos útiles en la práctica de la invención pueden ser policlonales, los anticuerpos monoclonales son preferibles. Los anticuerpos monoclonales contra el EGFR pueden ser preparados y aislados utilizando cualquier técnica proporcionada para la producción de moléculas de anticuerpo a través del cultivo continuo de líneas celulares. Las técnicas para la producción y aislamiento incluyen, aunque no están limitadas a ellas, la técnica del hibridoma originalmente descrita por Kohler y Milstein (Nature, 1975, 256: 495-497); la técnica del hibridoma de célula B humana (Kosbor et al., 1983, Immunology Today 4:72; Cote et al., 1983, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 80: 2026-2030); y la técnica del hibridoma EBV (Cole et al, 1985, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96).

25           [78] Alternativamente, las técnicas descritas para

la producción de anticuerpos de cadena simple (ver, p.ej.,  
Número de Patente Estadounidense 4,946,778) pueden ser  
adaptadas para producir anticuerpos de cadena simple anti-  
EGFR. Los inhibidores de quinasa del EGFR basados en anti-  
5 cuerpos útiles para la práctica de la presente invención  
también incluyen fragmentos de anticuerpos anti-EGFR que  
incluyen aunque no se limitan a fragmentos F(ab').sub.2,  
los cuales pueden ser generados por medio de digestión por  
pepsina de una molécula de anticuerpo intacta, y fragmentos  
10 Fab, que pueden ser generados mediante la reducción de los  
puentes disulfuro de los fragmentos F(ab').sub.2. Alternativa-  
tivamente, las librerías de expresión de Fab y/o scFv se  
pueden construir (ver, p.ej., Huse et al., 1989, Science  
246: 1275-1281) para permitir una rápida identificación de  
15 aquellos fragmentos que tengan la especificidad deseada  
hacia EGFR.

[79] Las técnicas para la producción y aislamiento  
de anticuerpos monoclonales y fragmentos de anticuerpo son  
bien conocidas en este campo, y están descritas en Harlow y  
20 Lane, 1988, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring  
Harbor Laboratory, y en J. W. Goding, 1986, Monoclonal An-  
tibodies: Principles and Practice, Academic Press, London.  
Los anticuerpos anti-EGFR humanizados y los fragmentos de  
anticuerpo también pueden ser preparados de acuerdo con  
25 técnicas conocidas tales como las que se describen en  
Vaughn, T. J. et al., 1998, Nature Biotech. 16:535-539 y  
las referencias citadas en la misma, y estos anticuerpos o  
fragmentos de los mismos también son útiles para la prácti-

ca de la presente invención.

[80] Los inhibidores de quinasa del EGFR para su uso en la presente invención pueden estar basados alternativamente en constructos oligonucleótidos antisentido. Los oligonucleótidos antisentido, incluyendo moléculas de RNA antisentido y moléculas de DNA antisentido, actuarían bloqueando de forma directa la traducción del mRNA de EGFR por medio de la unión al mismo y de esta manera impiden la traducción de la proteína o incrementan la degradación del mRNA, de esta manera disminuyendo el nivel de proteína quina-  
5 nasa de EGFR, y de esta manera su actividad en la célula. Por ejemplo, oligonucleótidos antisentido de al menos unas 15 bases y complementarios a regiones únicas de la secuencia del transcrito de mRNA que codifica el EGFR pueden ser sintetizados, p.ej., por técnicas fosfodiéster convenciona-  
15 les y administrados por p.ej., inyección intravenosa o infusión. Métodos para la utilización de técnicas antisentido para inhibir de forma específica la expresión de genes la secuencia de los cuales es conocida en este campo (p.ej. ver Números 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).

[81] Los RNA inhibidores pequeños (siRNAs) también pueden funcionar como inhibidores de la quinasa del EGFR para el uso en la presente invención. La expresión del gen  
25 de EGFR puede ser reducida poniendo en contacto el tumor, sujeto o célula con un RNA pequeño de doble cadena (dsRNA), o un vector o constructo que cause la producción de un RNA pequeño de doble cadena, esta expresión del EGFR es inhibi-

81

da específicamente (p. ej. interferencia del RNA o RNAi). Los métodos para la selección de un dsRNA o un dsRNA-vector codificante adecuado son bien conocidos en este campo para genes de los que se conoce la secuencia (p.ej. ver 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. y Sharp, P. A. (2002) Nature Reviews Genetics 3:737-747; Bremmelkamp, T.R. et al. (2002) Science 296:550-553; Números de Patente Estadounidense 6,573,099 y 6,506,559; y Números de Publicación Internacional de Patentes WO 01/36646, WO 99/32619, y WO 01/68836).

[82] Los Ribozimas pueden también funcionar como inhibidores de la quinasa del EGFR para su uso en la presente invención. Los ribozimas son moléculas enzimáticas de RNA capaces de catalizar la digestión específica del RNA. El mecanismo de acción de los ribozimas implica la hibridación específica de secuencia de la molécula de ribozima a un RNA complementario diana, seguida de digestión endonucleolítica. Las moléculas de ribozima con motivos de cabeza de martillo diseñadas de forma que catalicen de forma específica y eficiente la digestión endonucleolítica de las secuencias del mRNA EGFR de este modo son útiles dentro del campo de aplicación de la presente invención. Los lugares de digestión específicos en cualquier RNA diana potencial inicialmente identificados por medio de un barrido de la molécula diana en busca de lugares de digestión para el ribozima, incluyen de forma típica las siguientes secuencias, GUA,

GUU, y GUC. Una vez se han identificado, secuencias cortas de RNA de entre 15 y 20 ribonucleótidos correspondientes a la región del gen diana que contiene el lugar de digestión pueden ser evaluadas para la predicción de sus características estructurales, tales como estructura secundaria, que pueden dar las secuencias de oligonucleótidos no deseadas. La idoneidad de las dianas candidatas también puede ser evaluada por medio de pruebas de su accesibilidad a la hibridación con los oligonucleótidos complementarios, utilizando, p.ej., ensayos de protección de ribonucleasa.

[83] Tanto los oligonucleótidos antisentido como los ribozimas útiles como inhibidores de quinasa del EGFR pueden ser preparados por métodos conocidos. Estas incluyen técnicas para las síntesis química tales como, p.ej., la síntesis química de fase sólida por fosforamidato. Alternativamente, las moléculas de RNA antisentido pueden ser generadas por transcripción *in vitro* o *in vivo* de secuencias de DNA que codifican la molécula de RNA. Estas secuencias de DNA pueden ser incorporadas en una gran variedad de vectores que incluyan promotores de RNA polimerasa adecuados tales como los promotores de las polimerasas T7 o SP6. Diversas modificaciones de los oligonucleótidos de la invención pueden ser introducidas como medio para el incremento de la estabilidad y vida media intracelular. Las posibles modificaciones incluyen, aunque no están limitados a ellas, la adición de secuencias flanqueantes de ribonucleótidos o deoxiribonucleótidos a los extremos 5' y/o 3' de la molécula, o el uso de fosforotioato o 2'-O-metil más que enlaces

42

fosfodiéster en la estructura central del oligonucleótido.

[84] La invención también incluye una composición farmacéutica que comprenda una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan en combinación con un  
5 vehículo farmacéuticamente aceptable.

[85] Preferiblemente la composición se compone de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad no tóxica y terapéuticamente efectiva de una combinación de inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan (incluyendo  
10 sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma).

[86] Además, en esta realización preferible, la invención comprende una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad, el uso de la cual resulta en la  
15 inhibición del crecimiento de células neoplásicas, tumores benignos o malignos, o metástasis, que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad no tóxica y terapéuticamente efectiva de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan (incluyendo sales far-  
20 macéuticamente aceptables de cada componente de las mismas).

[87] El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando un compuesto de la presente invención es ácido, su correspondiente sal puede ser preparada de forma conveniente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de estas  
25

93

bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre (cúprico y cuproso), férrico, ferroso, lítio, magnesio, manganeso (mangánico y manganoso), potasio, sodio, zinc y sales similares. Particularmente preferibles son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas y farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como de aminas cíclicas y aminas sustituidas ya sean estas aminas sustituidas de forma natural o sintética. Otras bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales que incluyen las resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N',N'-dibenziletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietilameina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

[88] Cuando un compuesto de la presente invención es básico, su correspondiente sal puede ser preparada de forma conveniente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Estos ácidos incluyen, por ejemplo, acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosul-

93

fónico, mónico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Particularmente preferibles son los ácidos cítricos, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

[89] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una combinación de inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la mismas) como principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes o adyuvantes terapéuticamente activos. Otros agentes terapéuticos pueden incluir los citotóxicos, quimioterápicos o agentes anticarcinógenos, o agentes que potencien los efectos de estos agentes que han sido listados más arriba. Las composiciones incluyen compuestos adecuados para la administración oral, rectal, tópica, y administración parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular y intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dependerá del huésped en particular, y la naturaleza y severidad de las condiciones para las el principio activo es administrado. Las composiciones farmacéuticas pueden ser presentadas de forma conveniente en forma de dosis unitaria y preparadas por métodos bien conocidos en este campo de la farmacia.

[90] En la práctica, los compuestos representados por una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma) de esta invención pueden

95

ser combinados como el principio activo en mezcla estrecha con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede adoptar una gran variedad de formas dependiendo de la

5 forma de preparación deseada para la administración, p.ej. oral o parenteral (incluyendo intravenosa). De esta manera, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser presentadas como unidades discretas para la administración oral tales como cápsulas, grageas o comprimidos

10 cada una de ellas conteniendo una cantidad predeterminada del principio activo. Además, las composiciones pueden ser presentadas en forma de polvo, gránulos, solución, suspensión en líquido acuoso, como líquido no acuoso, como una emulsión acuosa-oleosa, o como una emulsión líquida de agua

15 en aceite. Además de las formas de dosificación comunes citadas arriba, un compuesto formado por la combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma) también puede ser administrado a través de medios

20 y/o instrumentos de liberación controlada. La combinación de composiciones puede ser preparada por cualquiera de los métodos conocidos en farmacia. En general, estos métodos incluyen un paso para favorecer la asociación de los principios activos con el vehículo que constituye uno o más de

25 los ingredientes necesarios. En general, las composiciones son preparadas por mezcla uniforme y estrecha del principio activo con vehículos líquidos o sólidos finamente divididos o ambos. Al producto se le puede dar entonces la forma con-

as

veniente para la presentación deseada.

[91] De esta manera, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma). Un compuesto de una combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan (incluyendo farmacéuticamente aceptable sales de cada componente de la misma), también puede ser incluida en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos. Otros compuestos terapéuticamente activos pueden incluir los citotóxicos, quimioterápicos o agentes anticarcinógenos, o agentes que potencien los efectos de estos agentes, como ha sido listado más arriba.

[92] De esta manera en una realización de esta invención, una composición farmacéutica puede comprender un compuesto de inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan en combinación con un agente anticarcinógeno, en donde el agente anticarcinógeno es seleccionado del grupo formado por los fármacos alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de microtúbulos, podofilotoxinas, antibióticos, nitrosoureas, terapias hormonales, inhibidores de quinasa, activadores de apoptosis de células tumorales, y agentes antiangiogénicos.

[93] El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido, o gas. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, tal-

co, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato magnésico, y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahute, aceite de oliva, y agua. Ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

[94] En la preparación de las composiciones para formas de dosificación oral, cualquier medio farmacéutico adecuado puede ser empleado. Por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares se pueden utilizar para dar lugar a preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que los vehículos como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, amalgamantes, agentes disgregantes, y similares pueden ser utilizados para dar lugar a preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y tabletas. Dada su facilidad de administración, las cápsulas y los comprimidos son las unidades de dosificación oral preferibles en las que vehículos farmacéuticos sólidos son empleados. Opcionalmente, los comprimidos pueden ser recubiertos por medio de técnicas estándar acuosas o no acuosas.

[95] Un comprimido que contenga la composición de esta invención puede ser preparado por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes accesorios. Los comprimidos pueden ser obtenidos por compresión en una máquina adecuada, con el principio activo en una forma de circulación libre como polvo o gránulos, op-

cionalmente mezclado con un amalgamante, lubricante, diluyente inerte, surfactante o un agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden ser elaborados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un líquido diluyente inerte. Cada comprimido preferiblemente contiene creca de 0,05 mg a cerca de 5 g del principio activo y cada pastilla o cápsula preferiblemente contendrá a partir de cerca de 0,05 mg hasta cerca de 5 g del principio activo.

[96] Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a humanos puede contener una cantidad a partir de 0,5 mg hasta 5 g de agente activo, compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material vehículo que puede ser de entre un 5 a un 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitarias generalmente contendrán entre cerca de 1mg a cerca de 2 g del principio activo, típicamente 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 800mg, o 1000mg.

[97] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración parenteral pueden ser preparadas como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Puede ser incluido un surfactante adecuado como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. también pueden ser preparadas dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de las mismas en aceites. Además, un conservante puede incluirse para impedir el crecimiento perjudicial de microorganismos.

[98] Las composiciones farmacéuticas de la presente

invención adecuadas para su uso como inyectables incluye soluciones acuosas estériles o dispersiones. Además, las composiciones pueden ser en forma de polvos esteriles para la preparación extemporánea de estas soluciones o dispersiones inyectables esteriles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser efectivamente fluida para facilitar su aplicación a través de una jeringa. Las composiciones farmacéuticas deben de ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento; de esta manera, preferiblemente deben de ser preservados de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o medio de dispersión que contengan, por ejemplo, agua, etanol, p liol (p.ej., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales, y mezclas adecuadas de las misma.

[99] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para su aplicación tópica como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvos, o similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para uso en instrumentos transdérmicos. Estas formulaciones pueden ser preparadas, usando un compuesto formado por la combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma) de esta invención, por medio de métodos de procesamiento convencionales. Por ejemplo, una crema o pomada es preparada mezclando material hidrofílico y agua, junto con cerca de 5% al 10% del peso de compuesto, para producir una

crema o pomada con la consistencia deseada.

[100] Las composiciones farmacéuticas de esta invención puede estar en una forma adecuada para la administración rectal en donde el vehículo es un sólido. Es prefera-  
5 ble que la mezcla de lugar formas de dosificación unitaria como los supositorios. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente utilizados en este campo. Los supositorios pueden ser elaborados de forma conveniente primero mezclando la composición con el  
10 vehículo o vehículos ablandados o fundidos y posteriormente son enfriados y moldeados en moldes.

[101] Además de los ingredientes vehículos ya mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas más arriba pueden incluir, de forma adecuada, uno o más ingre-  
15 dientes vehículos adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes saborizantes, amalgamantes, surfactantes, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo anti-oxidantes) y similares. Además, otros adyuvantes pueden ser incluidos para hacer la formulación isotónica respecto a la  
20 sangre del receptor. Las composiciones que contienen un compuesto formado por la combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma) pueden también ser preparadas en forma de concentrado en polvo o  
25 líquido.

[102] Los niveles de dosis para los compuestos de la combinación de esta invención serán aproximadamente como los descritos aquí, o como los descritos en la materia para

100

estos compuestos. Se entiende que, sin embargo, el nivel de dosis específica para un paciente en particular dependerá de diversos factores incluyendo edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y la severidad de la enfermedad particular que requiere la terapia.

[103] Esta invención será mejor entendida a partir de los detalles experimentales que siguen. Sin embargo, los entendidos en esta materia apreciarán fácilmente que los métodos específicos y los resultados discutidos son meramente ilustrativos de la invención, como se describe con más detalle en las reivindicaciones que siguen más adelante, y no deben ser considerados de ninguna manera limitantes de la misma.

[104] **Detalles experimentales:**

[105] **RESUMEN Y CONCLUSIONES**

[106] Erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>, OSI-774) es una pequeña molécula inhibidora de la tirosina quinasa (TK) del EGFR (HER1, erbB1), oralmente biodisponible. Erlotinib inhibe la fosforilación del dominio tirosin-quinasa del EGFR, de este modo bloquea la transducción de señal clave de las moléculas posteriores a partir el receptor. Erlotinib se encuentra sometido a prueba en estudios clínicos de Fase III en NSCLC, y está siendo también sometido a prueba en otros tipos de tumores sólidos. El CPT-11 (irinotecan) es utilizado en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

[107] En nuestros estudios, la actividad antitumoral

10

de erlotinib se ha evaluado en dos modelos de xenoinjerto de tumor de cáncer colorrectal humano (LoVo y HCT116) en ratón atímico. Ambos tipos celulares expresan EGFR y tienen un tiempo de división similar *in vitro* y *in vivo*. Erlotinib fue administrado como monoterapia o en combinación con CPT-11 a ratón con tumores LoVo o HCT116 establecidos. Los fármacos fueron combinados en sus respectivas dosis terapéuticas máximas o en sus dosis subóptimas.

[108] En el modelo LoVo, el tratamiento de los ratones con erlotinib a 100 mg/kg resultó en una profunda inhibición del crecimiento del tumor ( $TGI > 100\%$ ,  $p < 0,001$ ), con 6/10 ratones mostrando regresiones parciales (PR). A 25 mg/kg, el tratamiento con erlotinib causó una inhibición del crecimiento del tumor significativa ( $TGI = 79\%$ ,  $p < 0,001$ ). Los ratones tratados con CPT-11 en su máxima dosis terapéutica (60 mg/kg) o en su dosis subóptima (15 mg/kg) también resultaron en una inhibición significativa del crecimiento del tumor ( $TGI > 100\%$ ,  $p < 0,001$ ;  $TGI = 93\%$ ,  $p < 0,001$ ). La terapia de combinación de ratones vehículos de tumores LoVo con erlotinib y CPT-11 en sus máximas dosis terapéuticas resultó en una actividad antitumoral potenciada ( $TGI = 116\%$ ,  $p < 0,001$ ), con una mínima potenciación de la toxicidad. De forma importante, los tumores a partir de 9/9 animales mostraron regresiones, con 7/9 PR y 2/9 CR (regresiones completas). La combinación de tratamiento con erlotinib (25 mg/kg) y CPT-11 (15 mg/kg) causó un incremento significativo de la actividad antitumoral que cada uno de los agentes en solitario ( $TGI > 100\%$ ,  $p < 0,001$ ). La actividad antitumoral

102

103

potenciada fue estadísticamente significativa en comparación con la actividad subóptima de la monoterapia con erlotinib o CPT-11. De esta manera, la actividad antitumoral de CPT-11 fue potenciada por la coadministración de erlotinib en el Modelo LoVo.

[109] En el modelo HCT116, el tratamiento de ratones con erlotinib a 100 mg/kg y 25 mg/kg o gefitinib (Iressa®) a 150 mg/kg no proporcionó una inhibición del crecimiento del tumor significativa. Estos resultados se han verificado en más de un estudio y nos han llevado a clasificar la línea del tumor HCT116 como refractaria a Tarceva® y a Iressa®. Sin embargo, los ratones tratados con CPT-11 a su máxima dosis terapéutica (60 mg/kg) o a dosis subóptima (15 mg/kg) resultó en la inhibición significativa del crecimiento del tumor (TGI>100%, p=0,001, con un 70% de regresiones parciales; TGI=73%, p=0,001, respectivamente). La terapia de combinación en ratones vehículos de tumores HCT116 con erlotinib y CPT-11 a sus máximas dosis terapéuticas resultó en una toxicidad que requirió que el grupo terminara de forma temprana. La combinación de tratamiento con erlotinib (25 mg/kg) y CPT-11 (15 mg/kg) causó una actividad antitumoral significativamente incrementada respecto a la mostrada en cada agente por separado (TGI=91%, p=0,001, con 1 regresión parcial), con una mínima potenciación de la toxicidad. La potenciación de la actividad antitumoral fue estadísticamente significativa en comparación a con la actividad subóptima de la monoterapia con erlotinib o CPT-11 (p= 0,010 y p=0,001, respectivamente). De esta manera, la actividad an-

103

104

titumoral de CPT-11 fue potenciada por coadministración de erlotinib en el modelo HCT116.

[110] Conjuntamente, los datos apoyan la conclusión de que el erlotinib, especialmente a dosis subóptimas, puede potenciar la actividad antitumoral de CPT-11, sin potenciar la toxicidad, en modelos de xenoinjerto de tumor de 5 cáncer colorrectal humano. Estos datos apoyan la evaluación de erlotinib en cáncer colorrectal humano.

[111] **Glosario de Abreviaturas**

- 10 BwI Pérdida de peso corporal  
CMC Carboximetilcelulosa  
EGFR Receptor del factor de crecimiento epidérmico  
EGFRi Inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico
- 15 ip intraperitoneal  
iv intravenoso  
DMT Máxima dosis tolerada  
NSCLC Cáncer de pulmón de células no pequeñas  
q3d Una dosis cada tres días
- 20 q4d Una dosis cada cuatro días  
q6d Una dosis cada seis días  
q7d Una dosis cada siete días  
qd una vez al día (dosificación)  
po oral
- 25 PBS Salino tamponado con fosfatos  
SEM Error estándar de la media  
TGI Inhibición del crecimiento del tumor

[112] **Materiales y Métodos**

104

[113] El objetivo de este estudio es valorar la eficacia antitumoral de la pequeña molécula inhibidora del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRi) Tarceva® en combinación con CPT-11 en LoVo o HCT116 xenoinjertos de tumores de cáncer colorrectal humano, desarrollados en ratones hembra atímicos nu/nu. CPT-11 es un agente actualmente utilizado clínicamente en el tratamiento del cáncer colorrectal en solitario y en combinación con otros agentes quimioterápicos y/o radiación, dependiendo de el estadio de la enfermedad. En este estudio, los fármacos fueron combinados a sus respectivas dosis máximas tolerada (DMT) y también combinada conjuntamente a dosis subóptimas. Todas las dosis incluidas en los grupos de combinación fueron también incluidas en el estudio como brazos de monoterapia. Se intentó conseguir la máxima eficacia/regresión sin incrementar la toxicidad.

[114] Animales

[115] Ratones desnudos hembra (10/grupo), obtenidos a partir de Charles River Laboratories (Wilmington, MA) con una edad de 4-6 semanas, que se utilizaron cuando cumplieron ~10-12 semanas y pesaban ~23-25 gramos. La salud de todos los animales fue determinada diariamente por observación superficial de los animales experimentales y por los análisis de muestras de sangre de animales centinela que fueron hospedados en jaulas compartidas. A todos los animales se les permitió la aclimatación y la recuperación partir de cualquier estrés relacionado con el transporte durante una semana antes de la manipulación experimental.

16

106

Agua autoclavada y comida irradiada (5058-ms Pico chow (ratón) Purina, Richmond, IN) fueron proporcionadas *ad libitum*, y los animales se mantuvieron en ciclo de luz y oscuridad de 12 horas. Jaulas, nidos y botellas de agua fueron autoclavadas antes de su uso y fueron cambiados semanalmente. Los ratones se hospedaron en grupos de 10-12 animales por jaula de policarbonato (17,5 x 9 x 6 pulgadas) con nidos compuestos por Certified BetaChip (Northeastern Products, Warrensburg, NY). Todos los experimentos *in vivo* se realizaron de acuerdo con protocolos aprobados por el Roche Animal Care and Use Committee (RACUC). Las instalaciones para el cuidado de los animales de Roche está totalmente acreditado por la American Association for the Accreditation of Lab Animal Care (AAALAC).

[116] Tumores

[117] Las células LoVo crecieron en F-12K + 20% FBS (no inactivadas por calor) y recolectadas.  $5 \times 10^6$  células/0,2ml/ratón en PBS (Salino tamponado por fosfatos) fueron implantados subcutáneamente en el costado derecho en 07/12/2002 para el estudio de eficacia 525.

[118] Las células HCT-116 crecieron en Medio Modificado de McCoy 5A + 10% FBS y recolectadas.  $3 \times 10^6$  células/0,2ml/ratón en PBS (Salino tamponado por fosfatos) fueron implantados subcutáneamente en el costado derecho en 07/30/02 para estudio de eficacia 531.

[119] Agentes de prueba

[120] Tarceva® para el estudio 525 o estudio 531 fue formulado como una suspensión (12,5 o 3,125 mg/ml) en car-

107

109

boximetilcelulosa sódica (CMC)-7L2 (3mg/ml) y Tween 80 (1 mg/ml) en agua esteril para inyección. El compuesto formulado fue fabricado en un lote para las 3 semanas del estudio entero.

5            [121]    Iressa<sup>®</sup> fue formulado como una suspensión (18,75 mg/ml) en carboximetilcelulosa sódica (CMC) (3mg/ml)-7L2 y Tween 80 (1 mg/ml) en agua esteril para inyección. El compuesto formulado fue fabricado en un lote para las 3 semanas del estudio entero.

10           [122]    CPT-11 (Irinotecan, Pharmacia & Upjohn) fue proporcionado en una solución salina stock esteril de 20mg/ml. Una alícuota de los viales con solución stock fue recogida para cada grupo de dosis representando el fármaco necesitado para ese grupo para la duración de todo el estudio y diluida además con salino estéril, para proporcionar  
15           una solución que diera un volumen de dosificación de 0,2 ml para cada animal individual.

[123]                    Aleatorización

20           [124]    Para el estudio 525, los animales fueron aleatorizados de acuerdo con el volumen del tumor en el día 17 posterior a la implantación del tumor de tal forma que todos los grupos tenían tumores iniciales de similares volúmenes medios de 100-150mm<sup>3</sup>.

25           [125]    Para el estudio 531, los animales fueron aleatorizados de acuerdo con el volumen del tumor en el día 14 - 18 posterior a la implantación del tumor de tal forma que todos los grupos tenían tumores iniciales de similares volúmenes medios de 100-300mm<sup>3</sup>.

~~109~~

108

[126]                      Diseño de los Estudios

[127]      El diseño de cada estudio se muestra en la Tabla 1 y en la Tabla 2.

[128]      Tabla 1: Grupos de dosis para el estudio de  
5      eficacia LoVo 525 con Tarceva® y CPT-11

| Grupo | Tratamiento                   | Dosis<br>(mg/kg) | Frecuencia | Vía     |
|-------|-------------------------------|------------------|------------|---------|
| 1     | Vehículo Oral/<br>Vehículo IP | 0                | qd/q3d     | Oral/IP |
| 2     | Tarceva®                      | 100              | qd         | Oral    |
| 3     | Tarceva®                      | 25               | qd         | Oral    |
| 4     | CPT-11                        | 60               | q4d        | IV      |
| 5     | CPT-11                        | 15               | q4d        | IV      |
| 6     | Tarceva/CPT-11                | 100/60           | qd/q4d     | Oral/IV |
| 7     | Tarceva/CPT-11                | 25/15            | qd/q4d     | Oral/IV |

[129]      Tabla 2: Grupos de dosis para el estudio de  
eficacia HCT116 531 con Tarceva® y CPT-11

| Grupo | Tratamiento                     | Dosis<br>(mg/kg) | Frecuencia | Vía     |
|-------|---------------------------------|------------------|------------|---------|
| 1     | Vehículo Oral/ Vehí-<br>culo IP | 0                | qd/q4d     | Oral/iv |
| 2     | Iressa®                         | 150              | qd         | Oral    |
| 3     | Tarceva®                        | 100              | qd         | Oral    |
| 4     | Tarceva®                        | 25               | qd         | iv      |
| 5     | CPT-11                          | 60               | q4dx6      | iv      |
| 6     | CPT-11                          | 15               | q4dx6      | iv      |

109

109

|   |                 |        |          |          |
|---|-----------------|--------|----------|----------|
| 7 | Tarceva®/CPT-11 | 100/50 | qd/q4dx6 | Oral/ iv |
| 8 | Tarceva®/CPT-11 | 25/15  | qd/q4dx6 | Oral/ iv |

[130] Tratamiento

[131] Para el estudio de eficacia 525, el tratamiento empezó el 7/29/02 (Día 17 posterior a la implantación del tumor). Tarceva® fue administrado utilizando una jeringa de 1cc y agujas de calibre 18 (0,2 ml/animal). CPT-11 fue administrado via ip utilizando una jeringa 1-cc y agujas de calibre 26 (0,2 ml/animal). Todos los grupos fueron tratados q4d durante 3 semanas (total 6 inyecciones). El tratamiento finalizó el 08/19/02 (Día 38 posterior a la implantación del tumor). En este estudio no se realizó un análisis exposición al fármaco de final de estudio.

[132] Para el estudio de eficacia 531, el tratamiento empezó el 8/13/02 (Día 14 posterior a la implantación del tumor). Tarceva® fue administrado utilizando una jeringa de 1cc y agujas de calibre 18 (0,2 ml/animal). CPT-11 fue administrado via ip utilizando una jeringa 1-cc y agujas de calibre 26 (0,2 ml/animal). Todos los grupos fueron tratados q4d durante 3 semanas (total 6 inyecciones). El tratamiento finalizó el 08/13/02 (Día 35 posterior a la implantación del tumor). En este estudio no se realizó un análisis de exposición al fármaco de final de estudio.

[133] Patología/Necropsia

[134] Una necropsia total fue realizada en cinco ratones por tratamiento a partir de todos los grupos restantes. Sangre total también fue recogida para la química

109

clínica y hematología. Los tumores se eliminaron y fijaron en formalina de zinc y posteriormente embebidos en parafina. Se puede realizar inmunohistoquímica en estas secciones para valorar la apoptosis vía TUNEL e índice proliferativo vía Ki67. La necrosis también puede ser evaluada en las secciones teñidas H&E.

[135] Monitorización

[136] Las medidas de los tumores y el peso de los ratones fueron tomados entre dos y tres veces por semana para LoVo y HCT116. Todos los animales fueron seguidos de forma individual a través del experimento.

[137] Cálculos y Análisis estadísticos

[138] La pérdida de peso fue representada gráficamente como porcentaje del cambio en grupo medio de peso corporal, utilizando la fórmula:

[139] 
$$((W - W_0)/W_0) \times 100,$$

[140] donde 'W' representa el peso corporal medio del grupo tratado en un día en particular, y 'W<sub>0</sub>' representa el peso corporal medio del mismo grupo tratado al inicio del tratamiento. La pérdida de peso máxima fue también representada utilizando la formula indicada más arriba, e indicó el máximo porcentaje de peso corporal perdido que se observó en cualquier momento durante el experimento entero para un grupo particular.

[141] Los datos de eficacia fueron gráficamente representados como el volumen medio de tumor + error estándar de la media (SEM). Los volúmenes de tumor de grupos tratados fueron presentados como porcentajes de volúmenes de tu-

24

mor de los grupos control ( $T/C$ ), usando la fórmula:

$$[142] \quad 100 \times ((T - T_0)/(C - C_0)),$$

[143] Donde T representa volumen medio del tumor de un grupo tratado en un día específico durante el experimento,  $T_0$  representa el volumen medio del tumor del mismo grupo tratado el primera día del tratamiento; C representada el volumen medio del tumor de un grupo control en el día específico durante el experimento, y  $C_0$  representa el volumen medio del tumor del mismo grupo tratado en el primer día de tratamiento.

[144] El volumen del tumor (en milímetros cúbicos) fue calculado utilizando la fórmula elipsoide:

$$[145] \quad (D \times (d^2))/2$$

[146] donde 'D' representa el diámetro grande del tumor, y 'd' representa el diámetro pequeño.

[147] En algunos casos, la regresión del tumor y/o el porcentaje de cambio de volumen del tumor fue calculado utilizando la fórmula:

$$[148] \quad ((T - T_0)/T_0) \times 100$$

[149] donde 'T' representa el volumen medio del tumor del grupo tratado en un día particular y ' $T_0$ ' representa el volumen medio del tumor del mismo grupo tratado en el inicio del tratamiento.

[150] El análisis estadístico fue determinado por la prueba de suma de rango, Anova univariable y una prueba-t de Bonferroni post-hoc (SigmaStat, version 2.0, Jandel Scientific, San Francisco, CA). Las diferencias entre grupos se consideraron significativas cuando el valor de la

112

probabilidad (p) fue  $< 0.05$ .

[151] Resultados y Discusión

[152] RESULTADOS

[153] Toxicidad

5 [154] Muertes no programadas

[155] Experimento 525 con Tarceva® y CPT-11 (Figuras 1 y 6).

10 [156] El día 24 después de la implantación del tumor, el ratón #. 1 del grupo de combinación de Tarceva® 100 mg/kg, CPT-11 60 mg/kg (Grupo 6) fue encontrado muerto. La pérdida de peso fue de cerca del 20%. No hubo hallazgos claros en la necropsia.

Ratón # 4 en grupo 6 -  $>20\%$  de pérdida de peso corporal (bwl).

15 . Ratón # 9 -  $>20\%$  bwl

Sin embargo, se realizó un ajuste de dosis al observarse pérdida de peso en este grupo.

[157] Experimento 531 con Tarceva® y CPT-11 (Figuras 3 y 8).

20 [158] No toxicidad o muertes no programadas fueron observadas en ratones tratados con agente simple Tarceva®, Iressa®, CPT-11, o el grupo de combinación de baja dosis. Sin embargo, en el día 27 después de la implantación del tumor, los ratones # 2 y # 9 del grupo de combinación Tarceva® 100 mg/kg, CPT-11 60 mg/kg (Grupo 6) fueron encontrados muertos. La pérdida de peso fue  $>20\%$  en estos ratones antes de la muerte. Dado que muchos más animales en este grupo tenían una pérdida de peso corporal  $\approx 20\%$ , se decidió

25

217

113

sacrificar los animales restantes. No hubo hallazgos claros en la necropsia.

[159] Cambios de peso y Signos Clínicos

5 [160] Experimento 531 con Tarceva® y CPT-11 (Figuras 3 y 8).

10 [161] La toxicidad fue evidente en el grupo de combinación con Tarceva® 100 mg/kg, CPT-11 60 mg/kg (Grupo 6) en el estudio, con una pérdida de peso promedio de -18% y un enrojecimiento severo de la piel después de ocho días de tratamiento. Fueron observadas dos muertes en este grupo, y muchos animales tuvieron pérdidas de peso severas, - 20 %. No se realizó ajuste de dosis. En lugar de eso el resto de los animales fueron sacrificados el día 27 y se realizó una necropsia superficial.

15 [162] Los ratones tratados con 100 mg/kg de Tarceva® (Grupo 2) presentaron el clásico enrojecimiento de la piel observado en varios estudios anteriores.

20 [163] No se observaron otros signos de toxicidad en ninguno de los otros grupos de dosis como se valoró midiendo los cambios en el peso corporal y por medio de la observación superficial de los animales (Figuras 3 y 8).

[164] Experimento 525 con Tarceva® y CPT-11 (Figuras 1 y 6).

25 [165] La toxicidad fue evidente en el grupo de combinación con Tarceva® 100 mg/kg, CPT-11 60 mg/kg (Grupo 6) en el estudio, con una pérdida de peso promedio de -5% y un enrojecimiento severo de la piel después de cinco días de tratamiento. Una muerte fue observada en este grupo, dos

47

animales con pérdida de peso severa, ~ 20 %. Con ajuste de dosis, el resto de los animales se recuperaron a partir de la pérdida de peso temprana.

5 [166] Los ratones tratados con 100 mg/kg Tarceva® (Grupo 2) presentaron el enrojecimiento clásico de la piel observado en varios estudios previos.

[167] No se observaron otros signos de toxicidad en ningún otro grupo de dosis tal y como se valoró midiendo los cambios en peso corporal y por medio de la observación  
10 individual superficial de los animales (Figuras 1 y 6).

[168] Eficacia

[169] Experimento 525 con Tarceva® y CPT-11 (Figuras 2 y 7).

[170] Al final del estudio (día 38 posterior a la  
15 implantación del tumor, día 19 de tratamiento) fue observada una eficacia significativa contra el xenoinjerto de tumor LoVo de cáncer colorrectal con monoterapia de Tarceva® a 100 mg/kg qd (>100%, T/C = -2%, P = <0,001) con 60% de regresiones parciales del tumor. La dosis baja subóptima de  
20 25 mg/kg qd del agente simple mostró 79% (%T/C = 21%) de inhibición de crecimiento del tumor, aunque no se observó regresión en este grupo.

[171] El CPT-11 fue probado en dos dosis en monoterapia en este estudio. Una dosis de 60mg/kg q4d iv se seleccionó en base a nuestra experiencia pasada con el compuesto (nuestros datos de DMT de este agente es 66mg/kg).  
25 Una inhibición significativa del crecimiento del tumor fue observada a 60 mg/kg q4d iv de CPT-11 (>100%, %T/C = -5%, P

114

= <0.001) con el 90% de los tumores parcialmente regresionados. 15 mg/kg q4d iv (1/4 MTD) fue seleccionada como una dosis subóptima del agente simple CPT-11. A esta dosis subóptima, fue observado un 93% de inhibición del crecimiento del tumor (% T/C = 7%).

[172] Las combinaciones de CPT-11 y Tarceva<sup>®</sup> se valoraron en el xenoinjerto del tumor LoVo de cáncer colorrectal para ver si la actividad antagónica, aditiva o sinérgica prevalece. CPT-11 y Tarceva<sup>®</sup> fueron combinados a la alta dosis de 60 mg/kg q4d iv y 100 mg/kg qd po, respectivamente. Aunque la toxicidad apareció tan pronto transcurrieron 5 días después de la iniciación del estudio, con la muerte de un ratón, con ajuste de dosis. La mayoría de los ratones del grupo sobrevivieron. Una inhibición significativa del crecimiento del tumor fue observada en este grupo de combinación (>100%, %T/C = -16%, P = <0,001) con 100% de los tumores parcialmente regresionados, entre ellos, dos regresiones completas. Esta inhibición del crecimiento del tumor podría ser clasificada como sinérgica siendo significativamente mejor que ambas dosis elevadas de CPT-11 (P <0.001) y Tarceva<sup>®</sup> (P <0,001). La dosis subóptima de CPT-11 a 15 mg/kg q4d iv y Tarceva<sup>®</sup> 25 mg/kg qd po también fueron combinadas. Esta combinación fue bien tolerada por todos los ratones proporcionando solo una pérdida moderada de peso y sin signos superficiales de toxicidad. Una inhibición significativa del crecimiento del tumor superior a la causada por el vehiculo control fue observada (>100%, %T/C = -5%, P =0,001), en todas los 10 (100%) regresiones parciales

115

116

de tumor. Esta inhibición del crecimiento del tumor puede ser clasificada como sinérgica siendo significativamente mejor que la subóptima CPT-11 ( $P = 0,009$ ) y la subóptima Tarceva® ( $P < 0,001$ ).

5            [173] Experimento 531 Tarceva® y CPT-11 (Figuras 4 y 9).

10           [174] Al final del estudio (día 35 después de la implantación del tumor, día 21 de tratamiento) la eficacia contra el xenoinjerto del tumor HCT116 de cáncer colorrec-  
tal del agente simple no fue observada con Tarceva® en mono-  
terapia a 100 mg/kg qd o 25 mg/kg qd o Iressa® a 150 mg/kg. Dado que la dosis de 100 mg/kg qd Tarceva® y 150 mg/kg Iressa® han sido eficaces en un amplio rango de modelos en  
15           nuestras manos, y son por lo tanto considerados las dosis terapéuticas y regímenes por nuestro grupo, este modelo ha  
sido clasificado como refractario a Tarceva® y Iressa®.

20           [175] CPT-11 fue probado con dos dosis en monoterapia en este estudio. Una dosis de 60mg/kg q4d iv fue seleccionada en base a nuestra pasada experiencia con el com-  
puesto (nuestros datos de DMT de este agente son 66mg/kg). La inhibición significativa del crecimiento del tumor fue  
observada a 60 mg/kg q4d iv de CPT-11 ( $>100\%$ ,  $\%T/C = -2\%$ ,  $p = 0,001$ ) con 70% de los tumores parcialmente regresionados.  
15 mg/kg q4d iv fue seleccionada como dosis subóptima del  
25           agente simple CPT-11. A esta dosis subóptima, fue observada un 73% de inhibición del crecimiento del tumor ( $\% T/C = 27\%$ ).

[176] Las combinaciones de CPT-11 y Tarceva® se va-

116

119

loraron en xenoimplante de tumor HCT116 de cáncer colorrec-  
tal para ver si prevalecía una actividad antagónica, aditi-  
va o sinérgica. CPT-11 y Tarceva<sup>®</sup> se combinaron a alta do-  
sis de 60 mg/kg q4d iv y 100 mg/kg qd po, respectivamente.  
5 Este grupo fue tóxico y terminó el día 27. Por lo tanto, la  
eficacia antitumoral en este grupo no será discutida. Las  
dosis subóptimas de CPT-11 a 15 mg/kg q4d iv y de Tarceva<sup>®</sup>  
25 mg/kg qd po fueron también combinadas. Esta combinación  
fue bien tolerada por todos los ratones proporcionando so-  
10 lamente una pérdida moderada de peso y no grandes signos de  
toxicidad. Una inhibición significativa del crecimiento del  
tumor superior a la mostrada por el vehiculo control fue  
observada (91%, %T/C = 9%, p=0,001), con una regresión par-  
cial. Esta inhibición del crecimiento del tumor puede ser  
15 clasificada como sinérgica siendo significativamente mejor  
que la subóptima CPT-11 (p= 0,010) y la subóptima Tarceva<sup>®</sup>  
(p =0,001). Tumores representativos procedentes de ratones  
tratados son mostrados en la Figura 5.

[177] DISCUSIÓN

20 [178] Recientemente, el EGFR ha emergido como una  
diana clave para la terapéutica anticáncer. Tarceva<sup>®</sup> es un  
inhibidor selectivo del receptor del factor de crecimiento  
epidérmico oralmente activo, el cual bloquea las vías de  
transmisión de señal implicadas en la proliferación y su-  
25 pervivencia de células cancerígenas, y se encuentra en es-  
tudios clínicos de fase III. En el presente estudio, noso-  
tros hemos evaluado el uso combinado de Tarceva<sup>®</sup> con fárma-  
cos de quimioterapia clásica utilizando el modelo LoVo de

119

xenoinjerto de cáncer colorrectal humano. El modelo de tumor Lovo representa un cáncer colorrectal que expresa el EGFR, y por lo tanto es probable que responda a un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (Magne N, et al. (2002) Br. J. Cáncer 86(9):1518-1523).

[179] El cáncer colorrectal humano representa uno de los más prevalentes carcinomas humanos. La resección quirúrgica es el único tratamiento curativo. Dado que la mayor parte de pacientes se presentan en un avanzado estadio de la enfermedad con dispersión metastásica, la cirugía por si sola no es una buena y suficiente aproximación clínica. Nuevos tratamientos han sido buscados para un mejor manejo de esta enfermedad. De forma ideal esto vendría dado en forma de entidades de agentes simples nuevos. La tendencia para los nuevos agentes, sin embargo, es perseguir dianas solamente inherentes a las células cancerígenas. Con este direccionamiento preciso se asume un mejor perfil de toxicidad en comparación a los agentes citotóxicos tradicionales.

[180] Estudios iniciales in vivo han demostrado un claro efecto antitumoral en un amplio espectro de modelos de cáncer incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer colorrectal, cáncer de mama, y otros. en los estudios actuales, el nuevo inhibidor EGFR Tarceva® fue combinado de manera dual con agentes quimioterápicos clínicamente relevantes en el modelo LoVo de xenoimplante. Los agentes fueron combinados a sus DMT para representar el más intensivo de los regímenes clínicos. Una combinación

12

de dosis subóptima representando ¼ DMT para Tarceva® + quimioterapia fue también valorada para potenciar la eficacia o quizás el antagonismo.

5 [181] Muchos citotóxicos tradicionales presentan acción como agentes simples en cáncer colorrectal incluyendo CPT-11, taxol, 5-flourouracilo, y oxaliplatino. Dado que solamente fueron observadas modestas respuestas objetivas con regímenes de monoterapia, una aproximación en forma de combinación es considerada mejor. El régimen ideal consis-  
10 tía en dos agentes con diferentes mecanismos que pueden por lo tanto potencialmente conseguir una eficacia sinérgica o aditiva con toxicidad reducida o similar a la del tratamiento en monoterapia. El inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico parece tener la perspectiva pro-  
15 metedora para alcanzar esta meta cuando es combinado con quimioterápicos tradicionales.

[182] Muchos inhibidores del EGFR están en los últimos estadios de desarrollo clínico. Dos anticuerpos contra el EGFR han sido desarrollados. Cetuximab (C225, Erbitux),  
20 un anticuerpo quimérico que inhibe completamente la activación de EGFR, y ABX-EGF, un anticuerpo totalmente humanizado contra el EGFR del que se postula que escapa a la degradación post-internalización y por lo tanto se recicla. Resultados clínicos impresionantes se han observado con Ce-  
25 tuximab, y los resultados de Fase II a partir de ABX-EGF están pendientes. Muchas moléculas pequeñas están también en desarrollo. De particular interes son Iressa® (ZD1839), CI-1033 y Tarceva® (OSI-774). CI-1033, estando el primero

77

en desarrollo, es un inhibidor no específico irreversible de todos los miembros de la familia de EGFR. Los datos a partir de estudios sobre estadios posteriores con este compuesto están pendientes. Iressa® recibió la aprobación de la FDA como tercera línea de tratamiento para NSCLC en mayo de 2003.

[183] Estudios preliminares fueron realizados en ratones hembra desnudos naïve para determinar la dosis máxima tolerada (DMT) de Tarceva® y CPT-11. La DMT fue definida como una dosis que proporcionase <20% de pérdida de peso corporal y no la muerte en el día 14 del estudio. Una DMT para Tarceva® en la formulación CMC/Tween en un estudio DMT fue 100 mg/kg qd, con 200 mg/kg qd mostrando toxicidad. Sin embargo, nuestros estudios previos de eficacia han mostrado también que 150 mg/kg de Tarceva® dado una vez al día en CMC/Tween es bien tolerada durante 3 semanas. Con CPT-11, no hubo signos de clara toxicidad mediante la pérdida de peso corporal o signos clínicos en cualquiera de los grupos tratados con CPT-11 o vehículo por vía iv cada cuatro días en un estudio de DMT de tres semanas usando dosis hasta 66 mg/kg. La dosis de 60 mg/kg fue seleccionada como la dosis máxima terapéutica racional en base a la experiencia del investigador con este agente.

[184] En los estudios actuales, el nuevo inhibidor del EGFR Tarceva® fue combinado con el agente quimioterápico xenoinjerto LoVo de cáncer colorrectal. Los agentes fueron combinados a su dosis máximas terapéuticas para representar el régimen clínico más intensivo. Una combinación de

121

121

dosis subóptima de Tarceva® + CPT-11 fue también valorada para observar la eficacia potenciada o quizás el antagonismo.

5 [185] Los datos muestran claramente una impresionante actividad de cada uno de los agentes simples en el xenoinjerto de tumor LoVo de cáncer colorrectal humano a sus respectivas dosis terapéuticas máximas (Tarceva® 100 mg/kg >100% TGI, p= 0,001, 98%, TGI, p=0,001 (experimento 525 y 540, respectivamente)) con 40-60% de tumores parcialmente regresionados. La dosis subóptima del agente simple Tarceva® (25 mg/kg qd) muestra cerca de 53-79% de inhibición del crecimiento del tumor.

15 [186] CPT-11 y Tarceva® fueron combinados a dosis altas de 60 mg/kg q4d iv y 100 mg/kg qd po. Una dosis inferior de CPT-11 (15 mg/kg q4d iv) fue también combinada con una dosis inferior de Tarceva® (25 mg/kg po). Una inhibición significativa del crecimiento del tumor fue observada en el grupo de combinación de dosis altas (>100%, %T/C = - 16%, P = <0,001) con 100% de regresión parcial del tumor, 20 entre ellos, dos tumores regresionaron de forma completa. Este grupo presentó una breve pérdida de peso inicial con un ratón muerto, por lo tanto, se ajustó la dosis a los ratones. Esta inhibición del crecimiento del tumor podría ser clasificada como sinérgica siendo significativamente mejor 25 que ambas dosis altas de CPT-11 (P <0,001) y Tarceva® (P <0,001). La dosis subóptima de CPT-11 a 15 mg/kg q4d iv y Tarceva® 25 mg/kg qd po fueron también combinadas, esta combinación fue bien tolerada por todos los ratones propor-

121

cionando solo una moderada pérdida de peso o signos superficiales de toxicidad. Una inhibición significativa del crecimiento del tumor superior a la del vehículo control fue observada ( $>100\%$ ,  $\%T/C = -5\%$ ,  $P = 0,001$ ), con todos los  
5 10 tumores ( $100\%$ ) con regresiones parciales. Esta inhibición del crecimiento del tumor podría ser clasificada como sinérgica siendo significativamente mejor que la subóptima de CPT-11 ( $P = 0.009$ ) y Tarceva® ( $P < 0,001$ ).

[187] En los estudios actuales, el nuevo inhibidor  
10 del EGFR Tarceva® fue combinado con agentes quimioterápicos clínicamente relevantes en el modelo HCT116 de xenoinjerto de cáncer colorrectal. Los agentes se combinaron a sus dosis máximas terapéuticas para representar el régimen clínico más intensivo. Una combinación de dosis subóptimas de  
15 Tarceva® + quimioterapia también fue valorada para observar la eficacia potenciada o quizás el antagonismo.

[188] Al final del estudio (día 35 después de la implantación del tumor, día 21 de tratamiento) la eficacia del agente simple contra el tumor del xenoinjerto HCT116 de  
20 cáncer colorrectal no fue observada con Tarceva® en monoterapia a 100 mg/kg qd o 25 mg/kg qd o Iressa® a 150 mg/kg. La expresión de EGFR de este modelo se está confirmando si esta pérdida actividad del agente simple se correlaciona con una pobre expresión de la diana.

[189] CPT-11 y Tarceva® fueron combinados a sus  
25 dosis altas de 60 mg/kg q4d iv y 100 mg/kg qd po. Esta combinación de dosis revelada como tóxica. No fue sorprendente que estos dos compuestos a sus DMT potenciasen la toxicidad

122

123

y dieran lugar a una pérdida de peso y la muerte. Las dosis subóptimas de CPT-11 a 15 mg/kg q4d iv y Tarceva® a 25 mg/kg qd po fueron también combinadas. Esta combinación fue bien tolerada por todos los ratones proporcionando solamente una pérdida moderada de peso y sin signos evidentes de toxicidad. Una inhibición significativa del crecimiento del tumor superior a la del vehículo control fue observada (91%, %T/C = 9%, p=0,001), con una regresión parcial. Esta inhibición del crecimiento del tumor podría ser clasificada como sinérgica siendo significativamente mejor que la subóptima de CPT-11 (p= 0,010) y la subóptima de Tarceva® (p=0,001).

[190] CONCLUSIÓN

[191] Erlotinib (Tarceva®, OSI-774) es una pequeña molécula inhibidora potente de la tirosin-quinasa (TK) del EGFR (HER1, erbB1) oralmente biodisponible. El erlotinib inhibe la fosforilación del dominio tirosin-quinasa de EGFR, bloqueando de este modo la transducción clave de señales en las moléculas posteriores a partir del receptor. El erlotinib se encuentra en estudios clínicos de Fase III en NSCLC, y también es sometido a prueba en otros tipos de tumores sólidos. CPT-11 es utilizado en el manejo de pacientes con CRC avanzado. En nuestros estudios, la actividad antitumoral de erlotinib se ha evaluado en dos modelos de xenoinjerto de tumor de cáncer colorrectal humano (LoVo y HCT116) en ratones atímicos. Ambos tipos celulares expresan EGFR y presentan un tiempo similar de duplicación in vitro y in vivo. El erlotinib fue administrado como monote-

182

rapia o en combinación con CPT-11 a ratones con tumores LoVo o HCT116 establecidos. Los fármacos fueron combinados a sus dosis máximas terapéuticas respectivas o a dosis subóptimas.

5            [192]    En el modelo LoVo, el tratamiento de ratones con erlotinib a 100 mg/kg resultó en una profunda inhibición del crecimiento del tumor ( $TGI > 100\%$ ,  $p < 0,001$ ), con 6/10 ratones mostrando regresiones parciales (PR). A 25 mg/kg, el tratamiento con erlotinib causó inhibición significativa del crecimiento del tumor ( $TGI = 79\%$ ,  $p < 0,001$ ). Ra-  
10            tones tratados con CPT-11 a su dosis máxima terapéutica (60 mg/kg) o a dosis subóptima (15 mg/kg) también resultó en una inhibición significativa del crecimiento del tumor ( $TGI > 100\%$ ,  $p < 0,001$ ;  $TGI = 93\%$ ,  $p < 0,001$ ). La terapia de combi-  
15            nación de ratones vehículos de tumores LoVo con erlotinib y CPT-11 a sus dosis máximas terapéuticas resultó en una actividad antitumoral potenciada ( $TGI = 116\%$ ,  $p < 0,001$ ), con una potenciación de la toxicidad mínima. De forma importante, los tumores a partir de 9/9 animales mostraron regresiones,  
20            con 7/9 PR y 2/9 CR (regresiones completas). La combinación del tratamiento con erlotinib (25 mg/kg) y CPT-11 (15 mg/kg) causó una actividad antitumoral significativamente incrementada que las mostradas por cada agente en solitario ( $TGI > 100\%$ ,  $p < 0,001$ ). La potenciación de la actividad anti-  
25            tumoral fue estadísticamente significativa en comparación con la actividad de la monoterapia subóptima de erlotinib o de CPT-11. De esta manera, la actividad antitumoral de CPT-11 fue potenciada por coadministración de erlotinib en el

125

modelo LoVo.

[193] En el modelo HCT116, el tratamiento de ratones con erlotinib a 100 mg/kg y 25 mg/kg o gefitinib (Iressa®) a 150 mg/kg no proporcionó una inhibición significativa del crecimiento del tumor. Estos resultados se han verificado en más de un estudio y nos han llevado a clasificar la línea del tumor HCT116 como refractaria a Tarceva® e Iressa®. Sin embargo, los ratones tratados con CPT-11 a su dosis máxima terapéutica (60 mg/kg) o a una dosis subóptima (15 mg/kg) resultó en la inhibición significativa del crecimiento del tumor (TGI>100%, p=0,001, con 70% regresiones parciales; TGI=73%, p=0,001, respectivamente). La terapia de combinación de ratones vehículos de tumores HCT116 con erlotinib y CPT-11 a sus dosis máximas terapéuticas resultó en toxicidad requiriéndose una finalización temprana del grupo. La combinación de tratamiento con erlotinib (25 mg/kg) y CPT-11 (15 mg/kg) causó una actividad antitumoral significativamente incrementada respecto a la mostrada por cada uno de los agentes por separado (TGI=91%, p=0,001, con 1 regresión parcial), con una mínima potenciación de la toxicidad. La actividad antitumoral potenciada fue estadísticamente significativa en comparación con la actividad de la monoterapia subóptima de erlotinib o CPT-11 (p= 0,010 y p =0,001, respectivamente). De esta manera, la actividad antitumoral de CPT-11 fue potenciada por coadministración de erlotinib en el modelo HCT116.

[194] En conjunto, los datos apoyan la conclusión de que erlotinib, especialmente a dosis subóptimas, puede po-

05

tenciar la actividad antitumoral de CPT-11, sin potenciar la toxicidad, en modelos de xenoinjerto de tumor de cáncer colorrectal humano. Estos datos apoyan la evaluación de erlotinib en el cáncer colorrectal humano.

5            [195]            Incorporación por Referencia

          [196]    Todas las patentes, aplicaciones de patente publicadas y demás referencias declaradas aquí son por la presente expresamente incorporadas aquí por referencia.

          [197]            Equivalentes

10           [198]    Para aquellos que son expertos en este campo reconocerán, o seran capaces de establecer, utilizando una o más rutinas experimentales, muchos equivalentes para las realizaciones específicas de esta invención descritas de forma específica aquí. Estos equivalentes son proporcionados para ser incluidos dentro del ámbito de las siguientes reivindicaciones.

15

78

128

**LO QUE SE REIVINDICA ES:**

1. Una composición farmacéutica, en particular para uso en cáncer, que contenga un inhibidor de la quinasa del EGFR y irinotecan, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, que adicionalmente contenga otros (uno o más) agentes anticarcinógenos.

5. Un método para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de tumores o metástasis tumorales, caracterizado por la utilización de un inhibidor de la quinasa del EGFR y irinotecan.

6. El método de reivindicación 5, en donde el medicamento es destinado a cáncer.

7. El método de las reivindicaciones 5 o 6, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR y el irinotecan sean contenidos en la misma formulación.

8. El método de las reivindicaciones 5 o 6, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan sean contenidos en diferentes formulaciones.

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

129

irinotecan son destinados a la administración al paciente por la misma vía.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 9, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR e irinotecan son destinados a la administración al paciente por diferentes vías.

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

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 11, en donde erlotinib sea destinada a la administración al paciente por administración parenteral o oral.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 12, en donde el irinotecan sea destinado a la administración al paciente por administración parenteral.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 13, que adicionalmente contenga otros (uno o más) agentes anticarcinógenos.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 14, en donde los otros agentes anticarcinógenos sean seleccionados a partir de un agente alquilante, ciclofosfamida, clorambucilo, cisplatina, busulfán, melfalán, carmustina, estreptozotocina, trietilenomelamina, mitomicina C, un antimetabolito, metotrexato, etoposida, 6-mercaptopurina, 6-tiocguanina, citarabina, 5-fluorouracil, capecitabina, dacarbacina, un antibiótico, actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, bleomicina, mitramicina, un

25

27

alcaloide, vinblastina, paclitaxel, un glucocorticoide, dexametasona, un corticosteroide, prednisona, inhibidores de enzima nucleósidos, hidroxiurea, un enzima disminuidor de aminoácidos, asparaginasa, leucovorina, y un derivado de ácido fólico.

16. Un método de preparación de una composición farmacéutica útil para tratar tumores o metástasis tumorales en un paciente, que contenga una combinación de irinotecan con un inhibidor de la quinasa EGFR.

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

18. El método de la reivindicación 17, que además contenga la combinación de un vehículo farmacéuticamente aceptable con irinotecan y erlotinib.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que adicionalmente contenga otros (uno o más) agentes anticarcinógenos.

20. Una composición de acuerdo con la reivindicación 19, en donde los mencionados otros agentes anticarcinógenos sean miembros seleccionados a partir del grupo consistente en fármacos alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de microtubulo, podofilotoxinas, antibióticos, nitrosoureas, terapias hormonales, inhibidores de quinasa, activadores de la apoptosis de células tumorales, y agentes antiangiogénicos.

21. Una composición farmacéutica, en particular para uso en cáncer, que contenga (i) una primera cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa EGFR, o una sal farma-

t  
:

129

céuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad efectiva de irinotecan.

22. Una composición farmacéutica, en particular para uso en cáncer, que contenga (i) una primera cantidad subterapéutica de un inhibidor de la quinasa EGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda cantidad subterapéutica de irinotecan.

23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 o 23, en donde el inhibidor de la quinasa del EGFR es erlotinib.

10

Figura 1 Gráfica de Peso en el Experimento de Eficacia 525

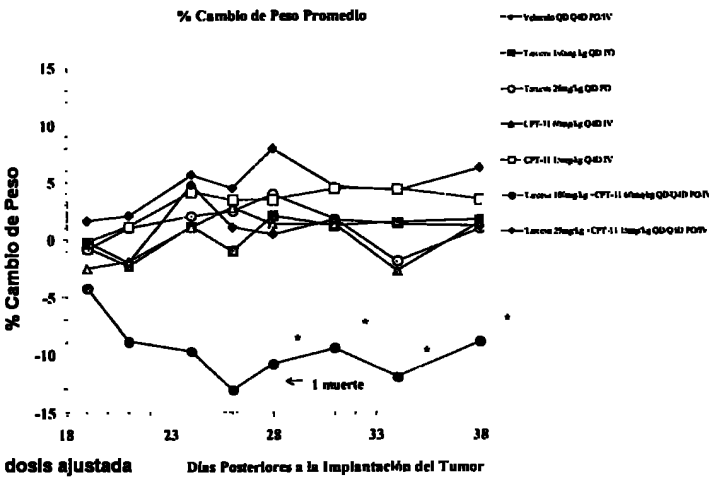


Figura 2 Experimento de Eficacia 525

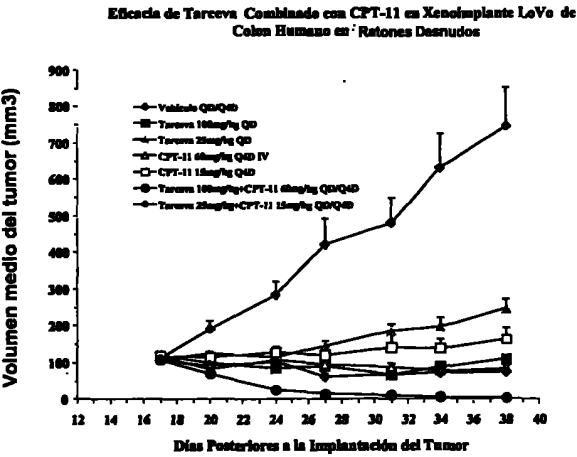


Figura 3 Gráfica de Peso en el Experimento de Eficacia 531

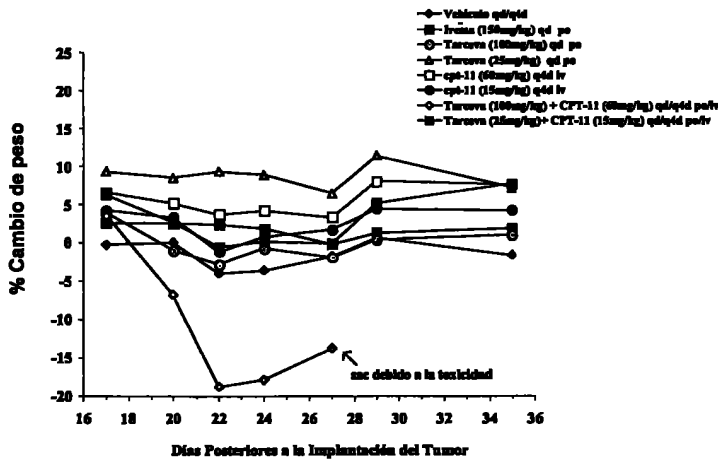
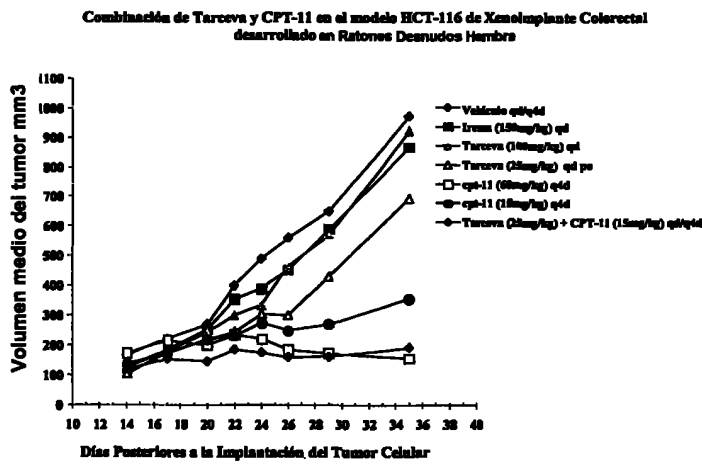


Figura 4 Experimento de Eficacia 531



34

Figura 6 Resumen de Toxicidad del Experimento 525

| Resumen de Toxicidad            |            |       |                                                                         |                                |                                    |            |                        |
|---------------------------------|------------|-------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------|------------------------|
| Grupo                           | Frecuencia | Vía   | % de cambio<br>de Peso<br>Corporal<br>al final<br>del estudio<br>Día.38 | % Pérdida<br>de peso<br>Máxima | %<br>ganancia<br>de peso<br>Máxima | Mortalidad | Razón de<br>mortalidad |
| Vehículo                        | QD/Q4D     | PO/IV | 6.2                                                                     | 1.62                           | 7.90                               | 0          |                        |
| Tarceva 100mg/kg                | QD         | PO    | 1.7                                                                     | -2.30                          | 2.07                               | 0          |                        |
| Tarceva 25mg/kg                 | QD         | PO    | 0.9                                                                     | -1.90                          | 3.93                               | 0          |                        |
| CPT-11 60mg/kg                  | Q4D        | IV    | 1.5                                                                     | -2.75                          | 2.75                               | 0          |                        |
| CPT-11 15mg/kg                  | Q4D        | IV    | 3.5                                                                     | -0.24                          | 4.42                               | 0          |                        |
| Tarceva 100mg/kg+CPT-11 60mg/kg | QD/Q4D     | PO/IV | -8.9                                                                    | -13.06                         | -4.23                              | 1          | Toxicidad*             |
| Tarceva 25mg/kg+CPT-11 15mg/kg  | QD/Q4D     | PO/IV | 1.1                                                                     | -2.01                          | 4.76                               | 0          |                        |

\* animals subsequently dose adjusted

Figura 5 Tumores Tratados Representativos del Estudio 531

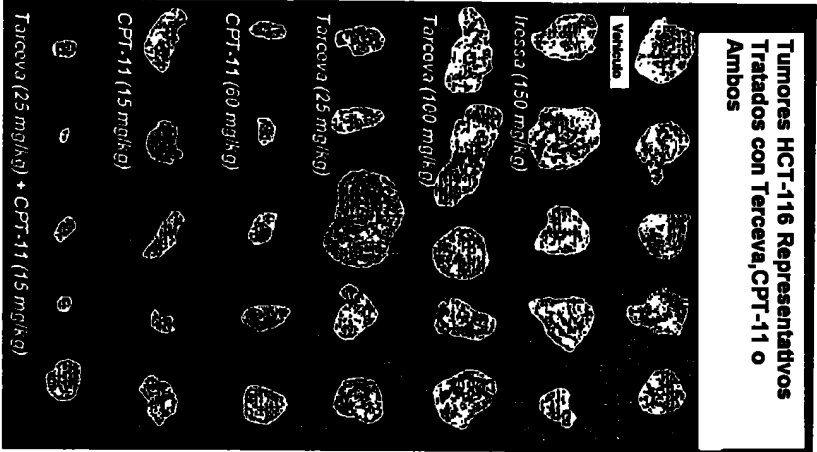


Figura 7      Resumen de Eficacia del Experimento 525

Final del Resumen del Estudio  
ONCEFF#525

| Grupo                           | Frecuencia | Via  | Volumen medio de Tumor (mm <sup>3</sup> ) al inicio del estudio |         |         | Volumen medio de Tumor (mm <sup>3</sup> ) al Final del estudio |          |          | % T/C Final del Estudio Día 28 | % de inhibición Final del Estudio Día 28 | Valor Final del Estudio Día 28 | Recepción Parcial | Recepción Total |
|---------------------------------|------------|------|-----------------------------------------------------------------|---------|---------|----------------------------------------------------------------|----------|----------|--------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------|
|                                 |            |      | Vehículo                                                        | ± SD    | ± SD    | Día 28                                                         | ± SD     | ± SD     |                                |                                          |                                |                   |                 |
| Vehículo                        | QD         | POIV | 112.24                                                          | ± 10.91 | ± 34.51 | 745.01                                                         | ± 105.07 | ± 332.26 | -                              | -                                        | -                              | -                 | -               |
| Tarceva 100mg/kg                | QD         | PO   | 119.51                                                          | ± 8.61  | ± 27.24 | 108.91                                                         | ± 12.12  | ± 38.34  | -2                             | 102                                      | <0.001                         | 6                 | 0               |
| Tarceva 25mg/kg                 | QD         | PO   | 109.94                                                          | ± 7.23  | ± 22.85 | 245.64                                                         | ± 25.65  | ± 81.12  | 21                             | 79                                       | <0.001                         | 0                 | 0               |
| CPT-11 60mg/kg                  | QD         | IV   | 116.48                                                          | ± 10.56 | ± 33.40 | 83.13                                                          | ± 10.21  | ± 32.29  | -5                             | 105                                      | <0.001                         | 9                 | 0               |
| CPT-11 15mg/kg                  | QD         | IV   | 118.47                                                          | ± 6.48  | ± 20.48 | 162.94                                                         | ± 31.59  | ± 99.91  | 7                              | 93                                       | <0.001                         | 4                 | 0               |
| Tarceva 100mg/kg+CPT-11 60mg/kg | QD         | POIV | 108.19                                                          | ± 9.18  | ± 29.02 | 5.15                                                           | ± 1.90   | ± 5.71   | -16                            | 116                                      | <0.001                         | 9                 | 2               |
| Tarceva 25mg/kg+CPT-11 15mg/kg  | QD         | POIV | 105.94                                                          | ± 3.48  | ± 11.01 | 73.91                                                          | ± 7.82   | ± 24.74  | -5                             | 105                                      | <0.001                         | 10                | 0               |

Figura 8 Resumen de Toxicidad del Experimento 531

| Grupo                                 | Frecuencia | Via | % de cambio de peso corporal al final del estudio Día 35 | % Pérdida de peso máxima | % Ganancia de peso máxima | Mortalidad | razón de Mortalidad |
|---------------------------------------|------------|-----|----------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|------------|---------------------|
| Vehículo                              | qd/q4d     | po  | -1.7                                                     | -4.00                    | 0.60                      | 0          | -                   |
| Iressa (150mg/kg)                     | qd         | po  | 1.8                                                      | -0.21                    | 2.61                      | 0          | -                   |
| Tarceva (100mg/kg)                    | qd         | po  | 0.9                                                      | -2.89                    | 3.92                      | 0          | -                   |
| Tarceva (25mg/kg)                     | qd         | po  | 7.1                                                      | 6.41                     | 11.39                     | 0          | -                   |
| cpt-11 (60mg/kg)                      | q4d        | iv  | 7.6                                                      | 3.31                     | 8.02                      | 0          | -                   |
| cpt-11 (15mg/kg)                      | q4d        | iv  | 4.2                                                      | -1.22                    | 4.41                      | 0          | -                   |
| Tarceva (100mg/kg) + CPT-11 (60mg/kg) | qd/q4d     | po  | -                                                        | -18.78                   | 3.51                      | 10         | 100%                |
| Tarceva (25mg/kg)+ CPT-11 (15mg/kg)   | qd/q4d     | po  | 7.6                                                      | -0.63                    | 7.63                      | 0          | -                   |

38

Figura 9 Resumen de Eficacia del Experimento 531

| Grupo                                 | N | Presencia | Raza | Volumen medio de Tumor (mm <sup>3</sup> ) al inicio del estudio |         |         | Volumen medio de Tumor (mm <sup>3</sup> ) al final del estudio |          |          |
|---------------------------------------|---|-----------|------|-----------------------------------------------------------------|---------|---------|----------------------------------------------------------------|----------|----------|
|                                       |   |           |      | Media                                                           | SE      | SD      | Media                                                          | SE       | SD       |
| Vehículo                              |   | q1/q4     | polv | 167.35                                                          | ± 12.35 | ± 39.14 | 972.22                                                         | ± 99.73  | ± 315.37 |
| Iressa (150mg/kg)                     |   | q4        | po   | 124.38                                                          | ± 13.35 | ± 42.30 | 867.13                                                         | ± 177.99 | ± 562.86 |
| Tarceva (100mg/kg)                    |   | q4        | po   | 125.02                                                          | ± 13.73 | ± 43.42 | 921.30                                                         | ± 114.64 | ± 362.54 |
| Tarceva (25mg/kg)                     |   | q4        | po   | 104.23                                                          | ± 10.06 | ± 31.88 | 694.92                                                         | ± 79.16  | ± 256.32 |
| cpt-11 (60mg/kg)                      |   | q4        | sc   | 173.82                                                          | ± 27.69 | ± 87.55 | 156.61                                                         | ± 23.04  | ± 79.17  |
| cpt-11 (15mg/kg)                      |   | q4        | sc   | 138.69                                                          | ± 14.57 | ± 46.08 | 355.95                                                         | ± 38.11  | ± 120.51 |
| Tarceva (100mg/kg) + CPT-11 (60mg/kg) |   | q1/q4     | polv | 141.66                                                          | ± 26.65 | ± 84.28 | "                                                              | "        | "        |
| Tarceva (25mg/kg) + CPT-11 (15mg/kg)  |   | q1/q4     | polv | 119.80                                                          | ± 12.44 | ± 39.35 | 191.81                                                         | ± 38.15  | ± 114.45 |

| Grupo                                 | % Tc al Final del Estudio Día 35 | % Inhibición al Final del Estudio Día 35 | Valor p al Final del Estudio Día 35 | Regresión Parcial | Regresión Total |
|---------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-----------------|
| Vehículo                              | -                                | -                                        | -                                   | -                 | -               |
| Iressa (150mg/kg)                     | 92                               | 8                                        | 0.212                               | -                 | -               |
| Tarceva (100mg/kg)                    | 99                               | 1                                        | 0.910                               | -                 | -               |
| Tarceva (25mg/kg)                     | 73                               | 27                                       | 0.104                               | -                 | -               |
| cpt-11 (60mg/kg)                      | -2                               | 102                                      | 0.001                               | 7                 | -               |
| cpt-11 (15mg/kg)                      | 27                               | 73                                       | 0.001                               | -                 | -               |
| Tarceva (100mg/kg) + CPT-11 (60mg/kg) | "                                | "                                        | "                                   | "                 | "               |
| Tarceva (25mg/kg) + CPT-11 (15mg/kg)  | 9                                | 91                                       | 0.001                               | 1                 | -               |

Grupo fue Tóxico



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**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] 51
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X] 131
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2,3

**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. 2008**

Conmutador: 3 82 08 40

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

141

**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

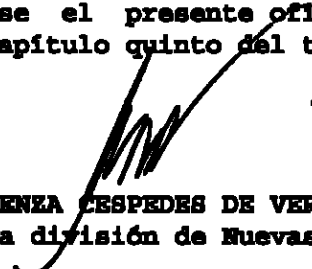
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 06 129590         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2005/005639 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 03/01/2007        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 379               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 1940              |

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 CARMONA 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