LLOREDA & CIA. S. A.
ABOGADOS

SUPERJNNDENCA DE 1W)USTRIAY COMERCIG

No. 06.129593

Fch .000040000 2008O609 17’07.06 Dep. 2020 NUCRLACION[1i, 11 PAENTYI Eve, 379 FASENACONA/ Act. 538 PLTCON F0110,S.

Seæor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 51. PISO
wwwIlored aca macho.com
jIIccoIIoredacamachocom

Re: P1. -F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacionat PCT para "TRATAMIENTO CON CISPLATINO Y UN INHIBIDOR DEL EGFR".-Clase A61K 33/24-
Expediente nümero 06-129.593.-

1. Me refiero a ml memorial de 19 de Septiembre de 2007.

2. De conformidad con Ia dispuesto en el Articulo 5.2.12 de la Circular
Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial nümero 583 de 18 de Diciembre de 2007, solicIto a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.

3. Me permito recordar a usted, que tal como se informó en el Petitorio de la
invención, la presente solicitud corresponde a CapItulo II.

4. Anexo me permito acompaæar recibo nümero 08-43.647, expedido por la
Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Seæor Superintendente,

PICI(A?,?.,EDA aRICAURTE -f -?
T.P. 53.215

SUHERIN LNDLNCIA DL NDUSIRiA Y COMRCO

IIIIIllIUiiIIIIIiIIiIiLIIIIIUIlll

No. 06.129593- -00004-0000

Fecha: 2008-06-09 17:07:06 Dep. 2020 NUECREACIONE T. 11 PAIENTE1YII Eve: 379 FASLNACIONALfl Act, 538 PE dON Foos: 2

Industria Cornercio

SUPER NTEEN DEN C IA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACION EXPEDIENTE No. 06-129593

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 583 DE

FECHA 18 DE DICIEMBRE DE 2007 EL TERMINO HABIL SEFJALADO POR LA

LEY EXPIRA EL I4DEMARZODE2008

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicacion en la gaceta de Propiedad Industrial, deberª solicitar y canceler el examen de patentabilidad pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Articulo 44 de la DecisiOn 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ______ NO X

10

19

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organizationlutemational Bureau 11 111111 IN 11111111111111111111111111111111111111111111111111111

(43) international Publication Date (10) International Publication Number
17 May 2001 (17.05.2001) PCT WO 01/34574 Al

(51) International Patent Classification’: C07D 239/04,
A61K 31/505

(21) International Application Number: PCTIJJSOO/3 1009

(22) International Filing Date-,
9 November 2000 (09.11 20W)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language; English

(30) Priority Data:
60/164,907 ii November 1999 (11.11.1999) US
60/193,191 3Q March 2000(30.03.2000) US
60/206,420 23 May 2000 (23.05.2000) US

(71) Applicant: OS! PHARMACEUTICALS, INC.
[USJUSI; 106 Charles Lindbergh Boulevard. Union-dale, NY 11553-3649 (US).

(72) Inventors: CONNELi., Richard, D.; 23 Jeremy Drive, East Lyme, Cl’ 06333 (US). MOVER, James, 0.; 5 Jeffer-son Drive, East Lyme, CT 06333 (US). MORIN, Michael,
J.; 8 Goundry Drive, Waterford, CT 06385 (US). t<A-JIJI, Shama, M.; 190 Mistuxet Avenue, Mystic, CT 06355 (US). FOSTER, Barbara, A.; 31 Rossie Street, Mystic,
CT 06355 (US). FERR` NTE, Karen, J.; 10 Adirondack Drive, East Greenwich, Ri 02818 (US), NORRIS, Tim
. othy; 27 Friar Tuck Drive, Gales Ferry, CT 06335 (US).

S

RAGGON, Jeffrey, W.; 48 Teeccmwas Drive, Uncasvilte,
CT 06382 (US). SILBER1’LAN, Sandra, L.; 10 Heather Lane, Randolph, NJ 07869 (US).

(74) Agent: WRITE, John, P.; Cooper & Dunham LLP, 1185 Avenue of the Americas, New York, NY 10036 (US).

(81) Designated States (national); AB, AC, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, RB, 130, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,.DM, DZ, EE, ES, FL GB, GD, GE, OH, GM, HR, FlU, ID, ll., IN, IS, 1?, F, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW. MIX, MZ, NO, NZ, FL, PT, RU, RU, SD, SE, SO, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TI’, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (OH, GM. RE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM. AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, Ti, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, Fl, FR, GB, OR, Hi,
IT, LU, MC, NL PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CO, Cl, CM, GA, ON, OW, ML Ivifi, NE, SN, TD, TG).

Published:

- With international search report.
I3eJre the expiration of the time limit for amending the claims and to he republished in the event of receipt of
amendments.

Jr two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and 4bbrexiations "appearing at the begin-
ning ofeach regular issue ofthe PCT Gazette.

N

I1 (54) Title; STABLE POLYMORPH OF N-(3..ETHYN?LPJYLAtO).6,7-81S(2-METHOXYETHOXY)-4-QUINAZOLI-’1’ NAMINE HYDROCHLORIDE, METHODS OF PRODUCTION, AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates to a stable crystalline form of N-(3-ethynylpbenyl)-6,7-bis(2-nlethoxyethoxy)-4..quina-zolinamine hydrochloride designated the B polymorph, its production in essentially pure form, and its use. The invention also relates
to the pharmaceutical compositions containing the stable polymorph B form of N.(3..ethynylphenyl)-6,7-bis(2..methoxyethoxy)-4-quivazolinarnine as hydrochloride, as well as other forms of the compound, and to methods of treating hyperprotiferative disorders, such as cancer, by administering the compound.

WO 01(34574 PCT[USOO/31009
- 30-

Cobinatfl Therapy
The active compound may be applied as a sole therapy or may involve one or more other materials and treatment agents such as both anti-EGFR and anti-EGF antibody combinations or with
5 combination of inhibitors of MMP (mat rix-metallo--proteinase),
other tyrosine kinases including VEGFP (vascular endothelial growth factor receptor), farnesyl transferase, CTLA4. (cytotoxic T-iymphocyte antigen 4) and erbB2, as well as MAb to VEGFr, and other cancer -related antibodies includin rhuMAb-VEGF, the erhE2
10 MAd, or avb3.

Thus, the active compound may be applied with one or more other
anti -tumor substances, for example those selected from, for
example, mitotic inhibitors, for example vipblasLte in
15 agents, for example cis-platin, carboplatin and
cyciophosphamide; anti -metabolites, for example 5-fluorourl, cytosine arabinoside and hydroxyurea, or, for example, one of
the preferred anti -metabolites disclosed in European Patent
Application No 239362 such as -(5-[--(3,4-dihydro-2-methyl-4-

20

acid; growth factor inhibitors; cell cycle inhibitors; intercalating antibiotics, for example adriamycin and bleornyciri; enzymes, for example interferon; and anti -hormones, for example anti -estrogens such as Nolvadexfi (tamoxifen) or, for example
25 anti -androgens such as Casodexfi(4!_cyano_3_(4_
fluorophenylsulphoflyi)-2hYdr0XY-2-methY1-3 (trifluoromethyi)propionanilide)

In a further embodiment, the compounds of the invention may be
30 administered in conjunction with an anti-angiogenesis agent(s)
such as a MMP-2 (matrix-metalloproteinase-2) inhibitor (s), a
MMP-9 (matrix-metalloproteiflase-9) inhibitor(s), and/or COX -II (cyclooxygenase II) inhibitor(s) in the methods of treatment an compositions described herein. For the combination therapies 35 and pharmaceutical compositions described herein, the effective

WO 01/34574 PCT/USOO/31009
- 42-

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a specific amount of active compound are known, or will be apparent, to those skilled in this art. For examples, see LLLinton’s maceuical Scien, Mack Publishing Company,
5 Easter, Pa., 15th Edition (1975)

&dministtiOfl and Dose
Administration of the compounds of the present invention (hereinafter the "active compound(s)") can be effected by any
10 method that enables delivery of thu compounds to the site of action. These methods preferably include oral routes such as in the form of tablets, JrLtraduodenal routes, parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion), topical, and rectal administration.
15 While parenteral administration is usually preferred, oral administration is preferred for the hydrochloride B polyrnorph.

The amount of the active compound administered will be dependent on the subject being treated, the severity of the disorder or 20 condition, the rate of administration and the judgement of the prescribing physician. However, an effective dosage is in the range of about 0.001 to about 100 mg per kg body weight per day, preferably about 1 to about 35 mg/kg/day, in single or divided doses. For a 70 kg human, this would amount to about 0.05 to 25 about 7 q/day, preferably about 0.2 to about 2.5 g/day. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other oases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such large.- doses are first divided into 30 several small doses for administration throughout the day.

[6, 7 -his (2-methoxyethoxy) quinazcJ in-4-yll - (3-ethynyiphenyl)- amine hydrochloride, preferably the stable polymorph B form, at doses of 1-7000 mg/day, preferably 5-2500 mg/day, most 35 preferably 5-200 mg/day, is also useful for the treatment of patients (as measured, for example, by increased survival times)

WO 01/34574
- 43-

PCT/USOO/31009

by using combination therapies, for example in NSCLC (IIIb/\7),
as a 1 line therapy with carbopletin/paclitaxel or

gem, citahine/cispletin, in NSCLC (IiIb/V), as a 2rd line therapy

with taxotere, and in heaci and necic cancers, as a 2nd line
5 therapy with methtrexate icr patients refractory to
5FU/cisplatin.

[6,7-bis(2-Tr, ethoxyethoxy)quinazolin-4-yl]-(3-ethynylphenyl)-
amine hydrochloride, preferably the stable colymorph B form, at
10 doses of 1-7000 mg/day, preferably 5-2500 mg/day, most
referab1y 5-200 mg/day, is also useful for the treatment of patients with additional conditions, including pancreatic
cancer, with or without gemcitabine co -treatment, as first line
therapy, for renal cancer, gastric cancer, prostate cancer,
15 colorectal cancer (e.g. as a 2nd line therapy for patients who have failed 5F0/LCV/Irinotecan therapy), and also for hepatocellular, bladder, brain, ovarian, breast, and cervical cancers. For such treatments, in advanced disease patients with
refractory disease, treatment effectiveness is readily monitored
20 by an increased response rate, an increased time to progression
or an increase in survival time.

 , 7-bis (2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)- (3-ethynyiphenyl) - amine hydrochloride, preferably the stable poiymorph B form, is 25 typically used at doses of 1-7000 mg/day, preferably 5-2500 mg/day, most preferably 5-200 mg/day, for any of the above

treatments.

The examples and preparations provided below further illustrate 30 and exemplify the compounds of the present invention and methods 4:- preparing such compounds. This invention will be better understood from the Experimental Details which follow. However, one skilled in the art will readily appreciate that the specific methods and results discussed are merely illustrative of the 35 invention as described more fully in the claims which follow thereafter.

63
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogota, DC.

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO Radicación 2006-129593
TrÆmite 011
Evento 379
ActuaciÆn 519
Oficio
Folios 008

Patente de lnvenciOn 7- Patente de Modelo de Utilidad

Via Nacional LII

Via POT (fase nacional) Cap.l F7 Cap, II

No. So!. lnternacional PCT/EP2005/005737
Fecha de Presentación Internal. 27/05/05

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento on el artIculo 45 de la Decision 486 de la ComisiOn de la. Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 55 a 128 como se radicó inicialmente

1.2. Reivindicaciones: Folios: 129 a 132 como se radicó inicialmente

1.3. Prioridad: 03/06/04; US;60/576,790

2. Objeto de la invención

Titulo de la invenciOn: TRATAMIENTO CON CISPLATINO Y UN INHIBIDOR DEL EGFR,

Problerna TØcnico Planteado: Necesidad de tratamientos mÆseficaces frente a la

neoplasia y a otros trastornos proliferativos (folio 60, pg6, lIneas24 y 25). AdemÆs, sigue existiendo una necesidad muy importante de mejorar los tratarnientos par el cancer de pulmOn y otros cÆnceres (folio 61 p97, Unea 13-15).

Solución: Proporciona un mØtodo para la fabricaciOn de un medicamento destinado al tratamiento de tumores o metastasis (folio 61 pg 7, lIneas25-27),

IPC: A61 K33/24, 31/517, 31/5377, 31/519,31/4706, A61 P35100

3. De la solicitud de Patente

31, ReMndicaciones (artIculo3OD 486)

xp 2006-129593, 1 45

164

La reivindicaciOn 1, no esta sustentada porque no hay un ejemplo de Lifla composición que contenga los dos principios activos, el cisplatino y un inhibidor del EGFR en concentraciones especIficas, ya que de estas, solo se hace menciôn, en apartes de la descripción, entre otros, en los folios: 80, pg 26, Uneas 14-21; 83, pg 29, lineas 7-9. AdemÆs se observa queel ensayo mostrado en los folios (112-113) se refiere ala administraciOn combinada pero porvIas diferentes: oral e intraperitoneal (folio 113, pg 59), de los dos principios activos erlotinib y cisplatino; asimismo los resultados de las figuras 3 y 4 (folios 135-136), no son el resultado del un ensayo de una composición que contenga los dos principios activos, el erlotinib y cisplatino, en concentraciones especificas.

Las reivindicaciones 4 y 19-20, no esta sustentadas con un ejemplo de una composición que contenga los principios activos: 1) un inhibidor de la actividad
quinasa del EGFR (erlotinib) 2) Cisplatino y 3) ademÆs uno mÆs agentes
antineoplÆsicos diferentes, en concentraciones determinadas. AdemÆs tampoco existe concision en estas al mencionar "uno 6 mÆs agentes antineoplÆsicos diferentes" y los tØrminos listados en la reivindicación 20, ya que dichas expresiones se refieren a una categorla farmacológica de compuestos, muy general, que presentan esta actividad.

Las reivindicaciones 5-7, no son concisas por la expresiOn un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR’, se refiere a una categoria farmacolOgica de compuestos, muy general, que presentan esta actividad.

Las reivindicaciones 6-18,21 se refieren a un mØtodo de fabricaciOn de un medicamento, pero no estÆn definidas per las caracterizadas esenciales de un mØtodo de preparaciOn (por las etapas, componentes y condiciones del mist-no).

Las reivindicaciones 22-24, que se refieren a una composición, se sugiere hacerlas depend ientes de la reivindicaciOri 1. Tampoco existe sustento en la descripciôn de esta composiciOn. Adicionalmente los tØrminos ’cantidad efectiva" y "cantidad subterapØutica", no son concisos.

4. Determinación del Estado de Ia TØcnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la TØcnica es:

Fecha de presentaciOn de la solicitud prioritaria 03/06/04

Teniendo en cuenta Ia fecha indicada se realizO la bUsqueda en el estado de la
tØcnica de documentos relacionados con la solicitud encontrªndose los siguientes
documentos mÆsrelevantes:

No Documento Titulo Fecha de

publicación*
Stable Polymorph of N-(3-
ethynylphenylamino)-6, 7-bis(2-

Dl W00134574 methoxyethyoxy)-4-quinazoiinamine Mayo 17 do 2001 hydrochloride, methods of
production, and pharmaceutical uses thereof

Dl (folios 159-162, abstarct, pgs30, 42-43; Se refiere al compuesto inhibidor del EGFR (erlotinib, N-(3-ethynylphenylamirio)-6,7-bis (2-methoxyethyoxy)-4-quinazolinamirie

Exp 2006-129593, 1 45

165

hydrochloride), mØtodo de su fabricación y su use farmacØutico), que ademÆs pueden incluir otros agentes antineoplÆsicos.

5. AnÆlisis de patentabflidad(articulo 14 0486)

5.1 Novedad (artIculo 16 D486)

La reiviridicaciôn 1, reclama una composicióri farmacØutica, que comprende: Un inhibidor de la quinasa del EGFR y Cisplatino, con un transportador farmacØuticamente aceptable.

Las caracteristicas esenciales de la reivindicaciôn 1 habIan sido divulgadas
previamente en Dl, es decir: combinaciôn de un inhibidor de la quinasa del EGFR
y Cisplatino, (folio 160, pg 30, lineas 2-3 y 15), con un transportador farmacØuticamente aceptable.
Par lo cual la reivindicaciOn no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 2-4,19-20,22-24, no mencionan alguna
. caracterstica que haga nueva a la cornposicion de la reivindicaciôn 1 par lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 4, reclama una composiciôn farmacØutica, de acuerdo a la reivindicaciOn 1: que ademÆs comprende uno 6 mÆs agentes antineoplÆsicos
diferentes.

Las caracterIsticas esenciales de la reivindicación 1 habIan sido divulgadas
previamente en Dl, es decir: combinación de un inhibidor de la quinasa del EGFR y Cisplatino, (folio 160, pg 30, lIneas 2-3 y 15), con un transportador farmacØuticamente aceptable; y que ademàs contenga uno 6 mÆs agentes antineopiÆsicos diferentes como: vinbiastine, carboplatin, 5-fluorouracil, adriamycin, bleomycin, tamoxifen (folio 160, pg 30, lIneas 15-16, 22, 24)
Par Ia cual la reivindicaciôri no es nueva.

5.2 Nivel inventive (articulo18 0486)

La reivindicación 5, reclama un mØtodo de elaboraciôn de un medicamento caracterizado porque: se utilizan un inhibidor de la quinasa de EGFR y Cisplatino.

El documento Dl, que se refiere a combinaciones anticancerigenas, muestran los principios activos mediante los cuales estÆ caracterizado el mØtodo de elaboración por lo tanto la presente reivindicación, no tiene nivel inventivo, asI coma tampoco Ia tierien sus reivindicaciones dependientes, 6-18 y 21.

6. Conclusion:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados as 1:

Reivindicaciones No Documento N° afectadas Requisito que afecta
W00134574 1-4, 19-20, 22-24 Novedad

6-18 21 Nivel Inventive

Exp 2006-129593, V 45

[I

En cumplimiento del artIculo 45 de Ia Decision 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del tØrmino de sesenta dIas contados a partir de la fecha de notificaciôn de La presente comunicaciOn. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, 0 Sj a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se deriegarÆ Ia patente.

Notifiquese el presente oficio,T1fprme a 10 dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capItulo quinto d1 tItul rimero de la Circular Cinica No 10 de 2001

ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL

Direcciôn de Ni/Creaciories (C)

El antdui6r requerimiento fue notificado por fijaciOn en lista, do fecha

CONCEPTO TECNICO No.3627IF EXAMADORTECNICO

Exp 2006-129593, 1045