

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PF

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-19849

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "COMBINACIONES QUE COMPRENDEN DMXAA PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61P 35/00 // A61K31/352 // A61K39/395
A61K31/517 // A61K31/5397 // A61P35/00.

71. SOLICITANTE ANTISOMA PLC

DOMICILIO LONDRES, INGLATERRA, REINO UNIDO

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019849- -00000-0000

Fecha: 2008-02-26 16:39:20 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ANTISOMA PLC**

Dirección: West Africa House, Hanger Lane, Ealing, London W5 3QR, Inglaterra, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: Londres, Inglaterra, Reino Unido.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: GREEN, Colin; KELLAND, Lloyd y ROWLINSON-BUSZA, Gail.

Dirección: Antisoma PLC, West Africa House, Hanger Lane, Ealing, London W5 3QR.

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra, Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/003207

Fecha: 25/08/06

Publicación Internacional No. WO 2007/023307 A1

Fecha: 01/03/07

⑥

Título (54)

"COMBINACIONES QUE COMPRENDEN DMXAA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER"

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61P 35/00 // A61K 31/52 // A61K 39/395

A61K 31/517 // A61K 31/5377 // A61P 35/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

26/08/05

(31) Número de Solicitud

0517387.7

⑨

Comprobante de Pago No. 08-11,913

Fecha: 13 de Febrero de 2008

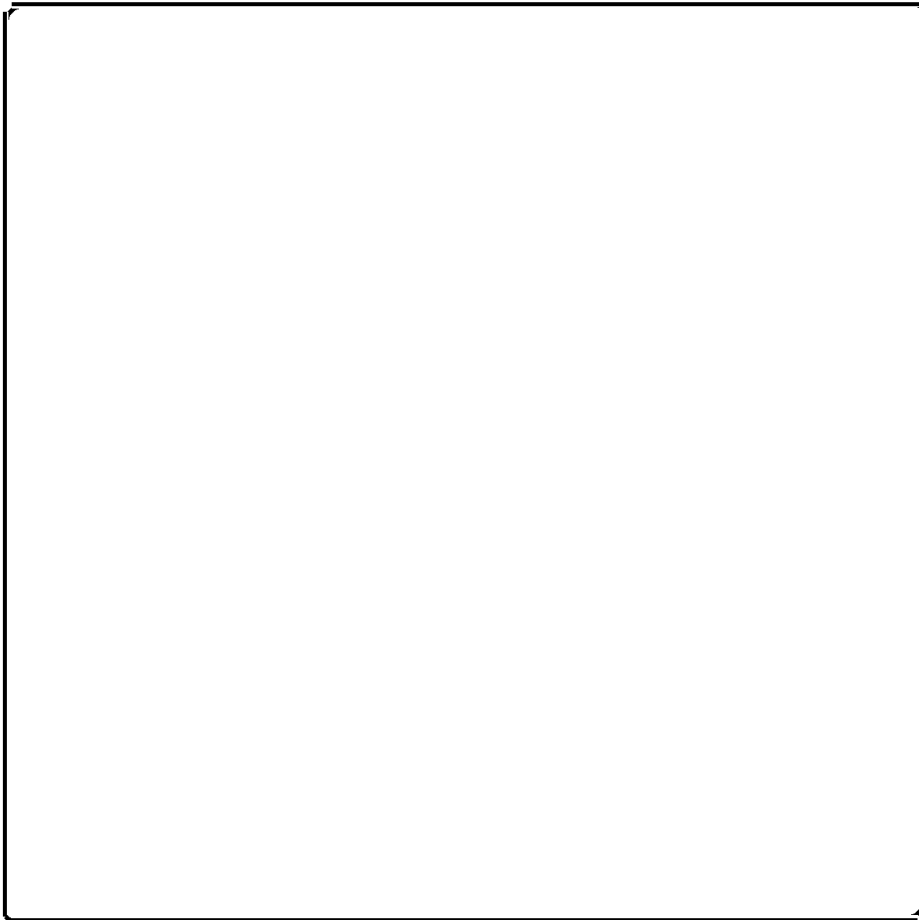
10

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)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ 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, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción y dibujos.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 11,913
FECHA : FEBRERO 13 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2660848	13/02/2008	6,651,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61P 35/00	
(22) Fecha de solicitud: 26-02-08		(71) Solicitante(s): ANTISOMA PLC	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 0517387.7	(32) Fecha 26-08-05	(33) País GB
		(72) Inventor(es): GREEN, Colin; KELLAND, Lloyd y ROWLINSON-BUSZA, Gail.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 26-03-08		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 01-03-07
	Fecha de presentación de la solicitud: 25-08-06		N° publicación: WO 2007/023307 A1
	No. de solicitud: PCT/GB2006/003207		
(54) Título: COMBINACIONES QUE COMPRENDEN DMXAA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 12.-

Formulación farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la vía de señalización de EGFR.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-02-08

(51) Clasificación Internacional: A61P 35/00

(71) Solicitante(s): **ANTISOMA PLC**

(72) Inventor(es): GREEN, Colin; KELLAND, Lloyd y ROWLINSON-BUSZA, Gail.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0517387.7	26-08-05	GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-03-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 25-08-06
No. de solicitud: **PCT/GB2006/003207**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **01-03-07**

No. Publicación : **WO 2007/023307 A1**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título:

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN DMXAA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

(57) Resumen:

Reivindicación número 12.-

Formulación farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la vía de señalización de EGFR.

CONTINUA AL RESPALDO ...

6

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente ANTCK/P34849PC	PARA FUTURAS ACCIONES ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/GB2006/003207	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 25/08/2006	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 26/08/2005
Solicitante ANTISOMA PLC		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base en:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual es el lenguaje de una traducción suministrada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. I.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla No. II)

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla No. III)

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN DMXAA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla No. IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. 1

☒ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/003207

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:
Aunque las reivindicaciones 1-9, 16-20 (en parte) están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
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 ☐ Las tarifas adicionales de búsqueda estaban acompañadas por la protesta del solicitante.
☐ Ninguna protesta acompañaba el pago de tarifas adicionales de búsqueda.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/GB2006/003207

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

INV. A61K31/352 A61K39/395 A61K31/517 A61K31/5377 A61P35/00

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

A61K A61P

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

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)
 EPO-Internacional, BIOSIS, EMBASE, WPI Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 03/020259 A2 (CANCER REC TECH LTD [GB]; WILSON WILLIAM ROBERT [NZ]; SIIM BRONWYN GAE) 13 de Marzo de 2003 (2003-03-13) página 18, línea 29 – página 19, línea 30 tabla 1 página 22, párrafo 2 – página 23	1-20
A	SIIM BRONWYN G Y COL: “Marcada potenciación de la actividad antitumoral de medicamentos quimioterapéuticos por el agente antivascular ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA)”. CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY. ENERO 2003, vol. 51, no. 1, Enero de 2003 (2003-01), páginas 43-52, XP002411268 ISSN: 0344-5704 resumen	1-20

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.
° Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 12 de Diciembre de 2006	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 29/12/2006
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 NV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado RODRIGUEZ-PALMERO, M

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/GB2006/003207

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	BAGULEY BRUCE C Y COL: "Potencial de la terapia de combinación de DMXAA para tumores sólidos". EXPERT REVIEW OF ANTICANCER THERAPY. OCTUBRE 2002, vol. 2, no. 5, Octubre de 2002 (2002-10), páginas 593-603, XP009076041 ISSN: 1473-7140 el documento completo	1-20
A	----- KELLAND LR: "Vascularización establecida de tumor como blanco: una nueva aproximación al tratamiento del cáncer". CURR. CANCER THER. REV., vol. 1, no. 1, Enero de 2005 (2005-01), páginas 1-9, XP002411269 ISSN: 1573-3947 página 5, columna 1, párrafo 3 - página 6, columna 2, párrafo 3 -----	1-20

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ANTCK/ P34849PC	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2006/003207	International filing date (day/month/year) 25/08/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26/08/2005
Applicant ANTISOMA PLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

COMBINATIONS COMPRISING DMXAA FOR THE TREATMENT OF CANCER

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/003207

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 1-9, 16-20 (in part) 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 compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/003207

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/352 A61K39/395 A61K31/517 A61K31/5377 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)

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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/020259 A2 (CANCER REC TECH LTD [GB]; WILSON WILLIAM ROBERT [NZ]; SIIM BRONWYN GAE) 13 March 2003 (2003-03-13) page 18, line 29 - page 19, line 30 table 1 page 22, paragraph 2 - page 23	1-20
A	SIIM BRONWYN G ET AL: "Marked potentiation of the antitumour activity of chemotherapeutic drugs by the antivascular agent 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (DMXAA)." CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY. JAN 2003, vol. 51, no. 1, January 2003 (2003-01), pages 43-52, XP002411268 ISSN: 0344-5704 abstract	1-20
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

12 December 2006

Date of mailing of the International search report

29/12/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

RODRIGUEZ-PALMERO, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/003207

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BAGULEY BRUCE C ET AL: "Potential of DMXAA combination therapy for solid tumors." EXPERT REVIEW OF ANTICANCER THERAPY. OCT 2002, vol. 2, no. 5, October 2002 (2002-10), pages 593-603, XP009076041 ISSN: 1473-7140 the whole document	1-20
A	KELLAND LR: "Targeting Established Tumor Vasculature: A Novel Approach to Cancer Treatment" CURR. CANCER THER. REV., vol. 1, no. 1, January 2005 (2005-01), pages 1-9, XP002411269 ISSN: 1573-3947 page 5, column 1, paragraph 3 - page 6, column 2, paragraph 3	1-20

1

14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/003207

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03020259	A2	13-03-2003	BR 0212258 A	19-10-2004
			CA 2458459 A1	13-03-2003
			CN 1708296 A	14-12-2005
			EP 1423105 A2	02-06-2004
			IS 7144 A	06-02-2004
			JP 2005509599 T	14-04-2005
			MX PA04002004 A	17-02-2005
			NO 20040591 A	30-04-2004
			NZ 531045 A	31-08-2006
			US 2004204480 A1	14-10-2004
			ZA 200401078 A	15-04-2005

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
1 de Marzo de 2007 (01.03.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/023307 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/352 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2006/003207

(22) Fecha de Registro Internacional:
25 de Agosto de 2006 (25.08.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0517387.7 26 de Agosto de 2005 (26.08.2005) GB

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ANTISOMA PLC [GB/GB]; West Africa House, Hanger Lane, Ealing, London W5 3QR (GB).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): GREEN, Colin [GB/GB]; Antisoma Plc, West Africa House, Hanger Lane, Ealing, London W5 3QR (GB). KELLAND, Lloyd [GB/GB]; Antisoma Plc, West Africa House, Hanger Lane, Ealing, London W5 3QR (GB). ROWLINSON-BUSZA, Gail [GB/GB]; Antisoma Plc, West Africa House, Hanger Lane, Ealing, London W5 3QR (GB).

(74) Agente: SNODIN, Michael, D.; Eric Potter Clarkson LLP, Park View House, 58 The Ropewalk, Nottingham NG1 5DD (GB).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

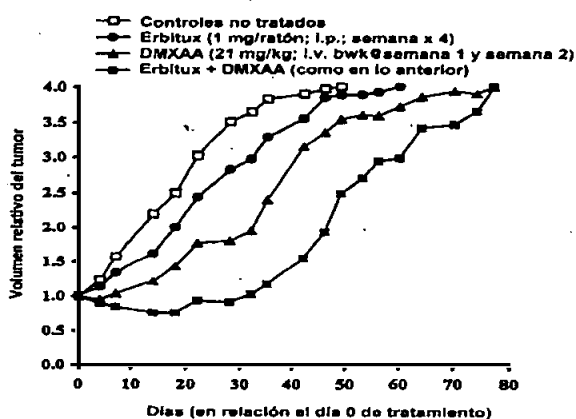
Declaración según la Regla 4.17:
— de inventor (Regla 4.17(iv))

Publicada:

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

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

(54) Título: COMBINACIONES QUE COMPRENDEN DMXAA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER



(57) Resumen: La presente invención se relaciona con combinaciones de la clase de los ácidos xantenona acético tales como el ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA) e inhibidores de la vía de señalización EGFR. De manera más particular, la invención se relaciona con el uso de dichas combinaciones en el tratamiento de cáncer y composiciones farmacéuticas que contienen dichas composiciones.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 March 2007 (01.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/023307 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/352 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

Gall [GB/GB]; West Africa House, Hanger Lane, Ealing,
London W5 3QR (GB).

(74) Agent: SNODIN, Michael, D.; Eric Potter Clarkson LLP,
Park View House, 58 The Ropewalk, Nottingham NG1
5DD (GB).

(21) International Application Number:

PCT/GB2006/003207

(22) International Filing Date: 25 August 2006 (25.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0517387.7 26 August 2005 (26.08.2005) GB

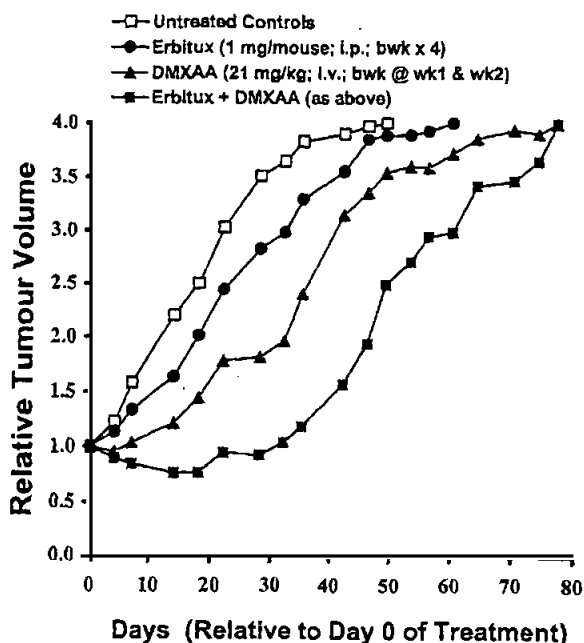
(71) Applicant (for all designated States except US): ANTI-
SOMA PLC [GB/GB]; West Africa House, Hanger Lane,
Ealing, London W5 3QR (GB).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

[Continued on next page]

(54) Title: COMBINATIONS COMPRISING DMXAA FOR THE TREATMENT OF CANCER



(57) Abstract: The present invention relates to combinations of the xanthenone acetic acids class such as 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (DMXAA) and EGFR signalling pathway inhibitors. More particularly, the invention is concerned with the use of such combinations in the treatment of cancer and pharmaceutical compositions containing such combinations.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

19

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para:		PCT	
ver forma PCT/ISA/220		OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)	
		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)	
PCT/GB2006/003207	25.08.2006	26.08.2005	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV: A61K31/352 A61K39/395 A61K31/517 A61K31/5377 A61P35/00			
Solicitante ANTISOMA PLC			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases de la opinión ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional			
2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.			
3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.			
Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Fecha de terminación de esta opinión ver forma PCT/ISA/210	Funcionario Autorizado RODRIGUEZ-PALMERO, M Teléfono No. +49 89 2399-7871

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión ha sido establecida con base en:
☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/ suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N0.
PCT/GB2006/003207

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

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ reivindicaciones Nos. 1-9, 16-20 (en parte) con respecto a aplicabilidad industrial

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1-9, 16-20 (en parte) con respecto a aplicabilidad industrial se refieren a la siguiente materia objeto la cual no requiere una búsqueda internacional (*especificar*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indicar elementos particulares abajo*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claras que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa (*especificar*):
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:
 - ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
 - ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
 - ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b).
- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-20
	No: Reivindicaciones -
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1-20
	No: Reivindicaciones -
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 10-15, 16-20 (en parte)
	No: Reivindicaciones -

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Ítem III

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

Las reivindicaciones 1-9, 16-20 (en parte) se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Ítem V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Se hace referencia a los siguientes documentos en esta comunicación: la numeración se adherirá al resto del procedimiento:
 - D1: WO 03/020259 A2 (CANCER REC TECH LTD [GB]; WILSON WILLIAM ROBERT [NZ]; SIIM BRONWYN GAE) 13 de Marzo de 2003
 - D2: SIIM BRONWYN G ET AL. CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY. Enero de 2003, vol. 51, no. 1, páginas 43-52
 - D3: BAGULEY BRUCE C ET AL. EXPERT REVIEW OF ANTICANCER THERAPY. Octubre de 2002, vol. 2, no. 5, páginas 593-603
 - D4: KELLAND LR. CURR. CANCER THER. REV., Enero de 2005, vol. 1, no. 1, páginas 1-9.
- 1.1 A menos que se indique, se hace referencia a los textos indicados en el reporte de búsqueda internacional.
2. **Novedad (Art. 33(2) PCT)**

Las presentes reivindicaciones 1-20 se relacionan con combinaciones de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor de sendero que señala EGFR, formulaciones farmacéuticas y kits que comprenden dichas combinaciones y uso de dichas combinaciones para la modulación de crecimiento neoplástico (es decir, para el tratamiento de tumores y/o cáncer).

Ninguno de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional revela dichas combinaciones. Por lo tanto, se considera que la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-20 es novedosa.

3. **Nivel Inventivo (Art. 33(3) PCT)**

D1-D4 muestran combinaciones de DMXAA (principal representante de la familia de compuestos definidos por la fórmula (I) con diferentes agentes/terapias contra el cáncer. Cualquiera de estos documentos pueden ser usados como técnica anterior más cercana. El **problema** implícito en la presente solicitud puede ser formulado como el suministro de una nueva combinación de agentes contra el cáncer. La **solución** dada por las presentes reivindicaciones 1-20 es combinarlas con inhibidores EGFR. Ninguno de los documentos citados en la técnica anterior sugiere esta combinación. Por lo tanto, se considera que las reivindicaciones 1-20 cumplen con los requerimientos indicados en el Art. 33(3) PCT).

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

- 4.1 Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1-9, 16-20 (en parte) sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.
- 4.2 Las presentes reivindicaciones 10-15, 16-20 (en parte) son susceptibles de aplicación industrial y por lo tanto no se oponen al Art. 33(4) PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/GB2006/003207	International filing date (day/month/year) 25.08.2006	Priority date (day/month/year) 26.08.2005	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. A61K31/352 A61K39/395 A61K31/517 A61K31/5377 A61P35/00			
Applicant ANTISOMA PLC			

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80293 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer RODRIGUEZ-PALMERO, M Telephone No. +49 89 2399-7871 
--	--	---

26

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/GB2006/003207

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
- a. type of material:
- ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
- b. format of material:
- ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
- c. time of filing/furnishing:
- ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

26

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/GB2006/003207

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

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. 1-9, 16-20 (in part) with respect of industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-9, 16-20 (in part) with respect of industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international search (*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 (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1 (a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/GB2006/003207

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	-
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	10-15, 16-20 (in part)
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 1-9, 16-20 (in part) 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).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. The following documents are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: WO 03/020259 A2 (CANCER REC TECH LTD [GB]; WILSON WILLIAM ROBERT [NZ]; SIIM BRONWYN GAE) 13 March 2003

D2: SIIM BRONWYN G ET AL. CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY. JAN 2003, vol. 51, no. 1, pages 43-52.

D3: BAGULEY BRUCE C ET AL. EXPERT REVIEW OF ANTICANCER THERAPY. OCT 2002, vol. 2, no. 5, pages 593-603.

D4: KELLAND LR. CURR. CANCER THER. REV., January 2005, vol. 1, no. 1, pages 1-9.

- 1.1 Unless indicated, reference is made to the passages indicated in the international search report.

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

Present claims 1-20 concern combinations of a compound of formula (I) with a EGFR signalling pathway inhibitor, pharmaceutical formulations and kits comprising such combinations and use of said combinations for the modulation of neoplastic growth (i.e. for the treatment of tumours and/or cancer).

None of the documents cited in the international search report discloses said combinations. Therefore, the subject-matter of present claims 1-20 is considered to be novel.

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

D1-D4 show combinations of DMXAA (main representant of the family of compounds defined by the formula (I)) with different anticancer agents/therapies. Any of this documents can be used as closest prior art. The **problem** underlying the present application can be formulated as to provide a new combination of anticancer agents. The **solution** given by present claims 1-20 is to combine them with EGFR inhibitors. None of the documents cited in the prior art suggests this combination. Therefore, it is considered that claims 1-20 fulfil the requirements set forth under Art. 33(3) PCT.

4. **Industrial applicability (Art. 33(4) PCT)**

- 4.1 For the assessment of the present claims 1-9, 16-20 (in part) 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.
- 4.2 Present claims 10-15, 16-20 (in part) are susceptible of industrial application and thus do not contravene Art. 33(4) PCT.

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN DMXAA PARA EL TRATAMIENTO DE
CÁNCER

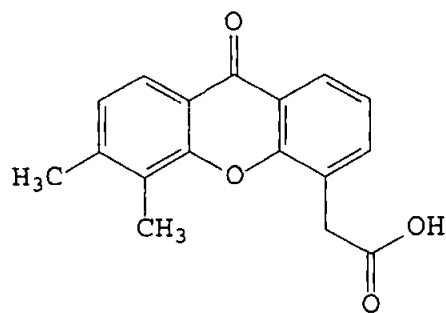
RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención se relaciona con combinaciones de la clase de los ácidos xantenona acético tales como el ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA) e inhibidores de la vía de señalización EGFR. De manera 10 más particular, la invención se relaciona con el uso de dichas combinaciones en el tratamiento de cáncer y composiciones farmacéuticas que contienen dichas composiciones.

está representado por la siguiente fórmula:

5



Tres ensayos clínicos en fase I de DMXAA como
10 monoterapia recientemente se han completado, con MRI
dinámico que muestra que induce una reducción significativa
en el flujo de sangre al tumor a dosis bien toleradas. Por
lo tanto DMXAA es uno de los primeros agentes de
interrupción vascular (VDA) para los cuales se ha
15 documentado actividad (inhibición irreversible del flujo de
sangre en el tumor) en tumores humanos. Estos hallazgos
concuerdan con estudios preclínicos utilizando tumores
murinos singeneicos de xenoinjertos de tumores humanos los
cuales muestran que su actividad intravascular produce
20 inhibición prolongada del flujo sanguíneo de los tumores lo
que genera regiones extensas de necrosis hemorrágica.

No obstante, en estos ensayos clínicos en fase I
de DMXAA, existen muy pocas respuestas de tumor, lo que
demuestra que DMXAA solo no tiene potencial significativo
25 en el tratamiento de cáncer como un agente único. Por lo

tanto, existe la necesidad de identificar compuestos que pueden tener un efecto sinérgico con DMXAA.

Existe una clase nueva de medicamentos anticancerígenos disponibles que no son citotóxicos pero
5 que bloquean las vías de señalización del factor de crecimiento epidérmico. Los ejemplos incluyen Erbitux^{MR} (cetuximab), un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y Tarceva^{MR} (erlotinib) e Iressa^{MR} (gefitinib), moléculas
10 pequeñas que inhiben la señalización celular en la vía EGFR. Sorprendentemente hemos encontrado que DMXAA puede actuar sinérgicamente con estos agentes nuevos, mejorando su actividad anticancerígena.

15 **Inhibidores de la vía de señalización de EGFR**

Se ha encontrado que los tumores sobreexpresan ciertos factores de crecimiento que les permiten proliferar rápidamente, uno de los cuales es EGF. La activación de EGFR por unión a EGF y formación de un dímero de receptor
20 activo induce la fosforilación de la tirosina cinasa en el dominio intracelular del receptor. La proteína ras inicia una cascada de fosforilaciones que resultan en la activación de proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK). MAPK activa eventos en el núcleo que resultan en división
25 celular. Como un resultado, la expresión excesiva de EGF o

35

de EGFR sobre la superficie celular puede resultar en división celular sin control, característica del cáncer. Los niveles de expresión de EGF y EGFR se relacionan de manera inversa con el pronóstico y supervivencia en cáncer, 5 y la inhibición de la vía de señalización ha demostrado mejorar la supervivencia.

La vía EGFR está dirigida por Erbitux^{MR} (cetuximab, un anticuerpo monoclonal quimérico comercializado para cáncer colorrectal por Imclone y 10 Bristol-Myers Squibb en los Estados Unidos y Schering en Europa) el cual se une a receptores EGF, bloqueando a EGF de su unión. Tarceva^{MR} (erlotinib, comercializado por Genentech y OSI Pharmaceuticals en los Estados Unidos y Roche en otras partes) e Iressa^{MR} (gefitinib, comercializado 15 por AstraZeneca), son moléculas pequeñas comercializadas para cáncer pulmonar amicrocítico que inhibe la fosforilación de la tirosina cinasa intracelular, interfiriendo con la señalización celular. Esto limita la división celular no controlada causada por la estimulación 20 excesiva de la vía de señalización EGFR.

De los inhibidores de la vía de señalización de EGFR únicamente Tarceva^{MR} ha demostrado una ventaja de supervivencia en ensayos en fase III, en donde Erbitux^{MR} e Iressa^{MR} se han aprobado en base en sus tasas de respuesta 25 tumoral. Dado que su aprobación Iressa^{MR} ha completado

35

numerosos ensayos en fase III, los cuales han encontrado que no extiende la supervivencia mediana, pese a la mejoría en la tasa de respuesta sobre el cuidado estándar.

5 **Estudios de combinación de inhibidor de la vía de señalización de EGFR anteriores**

Los ensayos clínicos de los inhibidores de la vía de señalización de EGFR no sugieren que probablemente muestren sinergia con agentes anticancerígenos dirigidos
10 vasculares. Se ha aprobado Erbitux^{MR} para uso como monoterapia o en combinación con irinotecano, un citotóxico dirigido no vascular.

Tanto Iressa^{MR} como Tarceva^{MR} se han probado con combinaciones que incluyen paclitaxel, un compuesto que se
15 sabe tiene propiedades antiangiogénicas secundarias a su actividad citotóxica, sin pruebas de beneficio. Para ambos productos, dos ensayos no mostraron un beneficio de sumar el inhibidor de señalización EGFR con la quimioterapia estándar. Iressa^{MR} está indicada únicamente como monoterapia
20 debido a que dos ensayos aleatorizados controlados grandes han demostrado que no hay beneficio en la supervivencia cuando se utiliza como opción en combinación con quimioterapia que induce el platino u otro agente, el cual puede ser paclitaxel. De igual manera, Tarceva^{MR} no ha
25 tenido éxito en demostrar un beneficio de supervivencia

cuando se combina con carboplatino/paclitaxel o
cisplatino/gemcitabina. Se ha demostrado que Tarceva^{MR} tiene
un beneficio de supervivencia en pacientes con cáncer
pancreático cuando se combina con gemcitabina, un
5 medicamento anticancerígeno citotóxico dirigido no
vascular.

Estudios de combinación previos con DMXAA

Se ha demostrado previamente que DMXAA presenta
10 sinergia con numerosos agentes en estudios de xenoinjerto.
Estos agentes incluyen quimioterapias citotóxicas
ampliamente utilizadas tales como taxanos (paclitaxel y
docetaxel), platinos (cisplatino y carboplatino),
alcaloides de vinca (vincristina), antimetabolitos
15 (gemcitabina), inhibidores de topoisomerasa II (etopósido)
y antraciclinas (doxorubicina). Se considera que la
sinergia surge debido a que DMXAA provoca necrosis en el
centro de tumores pero parece dejar una orilla viable de
células cancerosas. Estas están dirigidas por agentes
20 citotóxicos los cuales actúan principalmente sobre células
que proliferan rápidamente. Ninguno de estos agentes
quimioterapéuticos se sabe que afecte la vía de
señalización de EGFR.

DMXAA actualmente está en dos ensayos en fase II
25 examinando su eficacia antitumoral en combinación con

paclitaxel y carboplatino, y un ensayo que lo combina con docetaxel. El efecto citotóxico de los taxanos es causado por interferencia con tubulina, lo cual evita la mitosis normal (división celular). Un efecto secundario es la
5 interrupción de vasos sanguíneos recién formados, dado que las células del endotelio vascular nuevo dependen de tubulina para mantener su forma. No obstante, el efecto citotóxico es superior a dosis más altas, tal como las que utilizan en quimioterapia. Cualquier sinergia entre DMXAA y
10 los taxanos se considera que es el resultado de dirigirse a partes diferentes del tumor, como se describe en lo anterior.

También se ha demostrado que otros agentes incrementan la actividad de DMXAA en estudios de
15 xenoinjerto. Aunque no se comprende el mecanismo exacto de acción de DMXAA, se considera que provoca regulación por aumento de diversas citocinas y compuestos con actividad similar parecen incrementar su eficacia. Estos incluyen compuestos estimulantes de factor de necrosis tumoral y
20 compuestos inmunomoduladores tales como moléculas de adhesión intracelular (las ICAM).

El diclofenaco, un MAINE que se ha demostrado que incrementa la actividad antitumoral de DMXAA, se considera que afecta la PK de DMXAA vía competencia por vías
25 metabólicas. A una concentración de 100 μ M, se ha

demostrado que diclofenaco inhibe significativamente la glucoronidación (>70%) y la 6-metilhidroxilación (>54%) de DMXAA en ratón y microsomas hepáticos humanos. *In vivo*, el diclofenaco (100 mg/kg i.p.), se ha demostrado que resulta
5 en un incremento de 24% y 31% en el ABC de DMXAA plasmático (área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma) y un incremento de tres veces en $T_{1/2}$ ($P < 0.05$) en ratones machos y hembras, respectivamente (véase Zhou et al. (2001) *Cancer Chemother. Pharmacol.* **47**, 319-326). Se ha demostrado que
10 otros MAINE tienen un efecto similar.

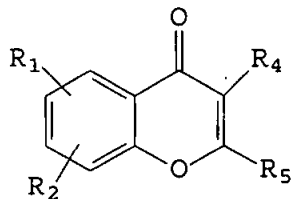
Similarmente, para diclofenaco, la talidomida, la cual ha sido aprobada para eritema nodoso leproso (ENL) parece mejorar la actividad de DMXAA. También se sabe que la talidomida tiene efectos antiangiogénicos pero la
15 sinergia es causada por el efecto del metabolismo de DMXAA. Compite por la glucurodinación que prolonga la presencia de DMXAA a niveles terapéuticos en tejido de tumor. La talidomina incrementa la ABC de DMXAA en 1.8 veces en plasma, hígado y bazo y en tres veces en tumor (véase
20 Kestell et al., (2000) *Cancer Chemother. Pharmacol.* **46**(2), 135-41).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención
25 proporciona un método para modular crecimiento neoplásico,

el cual comprende administrar a un mamífero, incluyendo a un humano en necesidad de tratamiento una cantidad eficaz de fórmula (I):

5



Fórmula (I)

en donde:

10

(a) R_4 y R_5 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo aromático de 6 miembros que tiene un sustituyente $-R_3$ y un radical $-(B)-COOH$ en donde B es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, el cual está saturado o etilénicamente insaturado, y en donde R_1 , R_2 y R_3 , cada uno independientemente, se seleccionan del grupo que consiste de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , OH, OR, $NHCOR$, $NHSO_2R$, SR, SO_2R o NHR , en donde cada R es independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, amino y metoxi; o

20

(b) uno de R_4 y R_5 es H o un radical fenilo y el otro de R_4 y R_5 es H, o un radical fenilo el cual opcionalmente puede estar sustituido, tenilo, furilo,

25

41

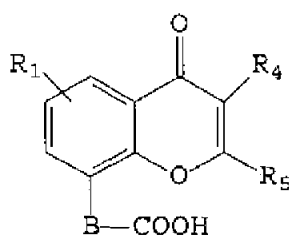
naftilo, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo o un radical aralquilo; R_1 es H o un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; R_2 es el radical $-(B)-COOH$, en donde B es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido lineal o ramificado, el cual está saturado o etilénicamente insaturado,

o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo y de manera concomitante o secuencialmente administrar un inhibidor de la vía de señalización de EGFR.

En donde (B) es el radical $-(B)-COOH$ es un radical alquileno de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, los sutituyentes pueden ser alquilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo o isopropilo o haluro tal como fluoro, cloro o grupos bromo. En un ejemplo, el sustituyente es metilo.

En una modalidad del primer aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I) como se define en lo anterior puede ser un compuesto de la fórmula (II):

20



Fórmula (II)

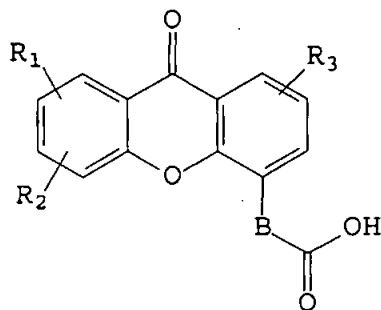
25

41

en donde R_1 , R_4 , R_5 y B son como se definen en lo anterior para la fórmula (I) en la parte (b).

En una modalidad adicional del primer aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I) como se define en lo anterior puede ser un compuesto de la fórmula (III):

10



Fórmula (III)

en donde R_1 , R_2 y R_3 cada uno independientemente se seleccionan del grupo que consiste de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , OH, OR, $NHCOR$, $NHSO_2R$, SR, SO_2R o NHR, en donde cada R es independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, amino y metoxi;

20 en donde B es como se define para la fórmula (I) anterior;

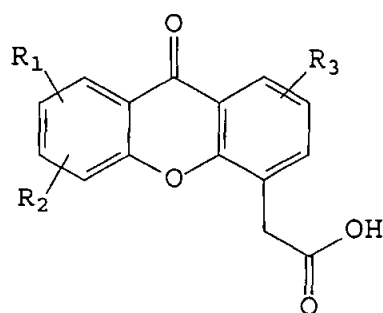
y en donde en cada uno de los anillos aromáticos carbocíclicos en la fórmula (I), hasta dos grupos metino ($-CH=$) pueden estar sustituidos por un grupo aza ($-N=$);

25 y en donde cualquiera dos de R_1 , R_2 y R_3

adicionalmente juntos representan el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, de manera tal que este grupo, junto con los átomos de carbono o nitrógeno los cuales están unidos, forman un anillo aromático fusionado de 6 miembros.

5 Por ejemplo, el compuesto de fórmula (III) puede ser un compuesto de fórmula (IV):

10



Fórmula (IV)

15 en donde R, R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para la fórmula (III).

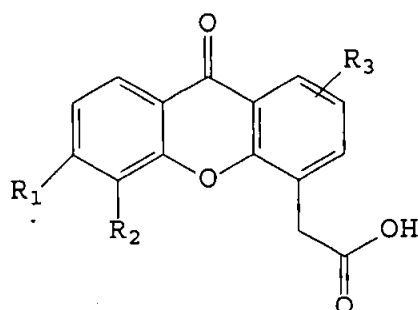
En una modalidad del compuesto de fórmula (IV), R_2 es H, uno de R_1 y R_3 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, CF_3 , CN, 20 NO_2 , NH_2 , OH, OR, NHCOR , NHSO_2R , SR, SO_2R o NHR , en donde cada R es independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, amino y metoxi, y el otro de R_1 y R_3 es H.

25 Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IV) puede

44

ser de la fórmula (V):

5



Fórmula (V)

10 en donde R, R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula (IV).

El compuesto de fórmula (V) puede ser, por ejemplo, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de la vía de señalización de EGFR es un anticuerpo monoclonal.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de la vía de señalización de EGFR es Erbitux^{MR} (cetuximab).

20 En una modalidad de la invención, el inhibidor de la vía de señalización de EGFR es un inhibidor de tirosina cinasa.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de la vía de señalización de EGFR es Tarceva^{MR} (erlotinib).

25 En una modalidad de la invención, el inhibidor de

44

la vía de señalización de EGFR es Iressa^{MR} (gefitinib).

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un inhibidor de la vía de señalización de EGFR para la elaboración de un medicamento
5 (por ejemplo de una dosis unitaria de un medicamento) para administración simultánea, separado secuencial con el compuesto de fórmula (I) como se define en lo anterior o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo una dosis unitaria del compuesto de
10 fórmula (I) como se define en lo anterior o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo) para la modulación de crecimiento neoplásico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se
15 define en lo anterior, o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento (por ejemplo una dosis unitaria de un medicamento) para la administración simultánea, separada o secuencial con el inhibidor de la vía de señalización de
20 EGFR (por ejemplo una dosis unitaria del inhibidor de la vía de señalización de EGFR) para la modulación del crecimiento neoplásico.

De acuerdo con un aspecto, el crecimiento neoplásico es un tumor o cáncer.

25 En un aspecto adicional, el crecimiento

46

neoplásico es uno o más de cáncer de ovario, próstata, pulmón, pancreático, colorrectal y de las vías respiratorias y digestivas altas.

En un aspecto adicional, se proporciona una
5 formulación farmacéutica que comprende una combinación del compuesto de fórmula (I) como se define en lo anterior o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo en una dosis unitaria) de un inhibidor de la vía de señalización de EGFR (por ejemplo en una dosis
10 unitaria).

En una modalidad, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la vía de señalización de EGFR para uso (en combinación) como
15 un medicamento para la modulación del crecimiento neoplásico.

La invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica, procedimiento el cual comprende colocar en
20 asociación una combinación del compuesto de fórmula (I) como se define en lo anterior, o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo una dosis unitaria del compuesto de fórmula (I) como se define en lo anterior o una sal, éster o precursor
25 farmacéuticamente aceptable del mismo) y un inhibidor de la

46

47

vía de señalización de EGFR (por ejemplo una dosis unitaria del inhibidor de la vía de señalización de EGFR) opcionalmente con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para los mismos. Por ejemplo, la formulación
5 farmacéutica puede estar en una dosis unitaria.

Las formulaciones farmacéuticas que comprenden los ingredientes activos (es decir, la combinación de un compuesto de fórmula (I) como se define en lo anterior o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del
10 mismo y el inhibidor de factor de crecimiento, por ejemplo el inhibidor de la vía de señalización de EGFR) por ejemplo junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para los mismos y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o profilácticos. Uno o varios de los
15 portadores deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes en la formulación y que no perjudiquen la recepción de la misma.

El compuesto de fórmula (I) como se define en lo anterior o una sal, éster o precursor farmacéuticamente
20 aceptable del mismo y el inhibidor de la vía de señalización de EGFR se pueden administrar de manera simultánea, separada o secuencial.

En una modalidad, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de sodio.

25 La cantidad de una combinación de un compuesto de

47

48

fórmula (I) como se define en lo anterior o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la vía de señalización de EGFR necesario para que sea efectivo como un modulador del crecimiento neoplásico, por supuesto variará y finalmente estará a criterio del médico. Los factores a ser considerados incluyen la vía de administración y la naturaleza de la formulación, el peso corporal del mamífero, la edad y condición general y la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se va a tratar.

Una dosis eficaz adecuada de un compuesto de fórmula (I) como se describe en lo anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para administración, de manera simultánea, separada o secuencial con un inhibidor de la vía de señalización de EGFR para el tratamiento de cáncer está en el intervalo de 600 a 4900 mg/m². Por ejemplo de 2500 a 4000 mg/m², de 1200 a 3500 mg/m², de manera más adecuada de 2000 a 3000 mg/m², particularmente de 1200 a 2500 mg/m², de manera más particular de 2500 a 3500 mg/m² y preferiblemente de 2250 a 2750 mg/m².

Por supuesto, también es posible basar las dosificaciones en el peso del paciente. Por ejemplo, una dosificación de un compuesto de fórmula (I) como se define en lo anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del

48

mismo, para administración de manera simultánea, separada o secuencial con un inhibidor de la vía de señalización de EGFR para el tratamiento de cáncer puede estar en el intervalo de 15 a 125 mg/kg de peso corporal, se puede 5 administrar. De manera más preferible, la dosificación está entre 30 y 80 mg/kg o entre 30 y 70 mg/kg.

En una modalidad, se puede administrar Erbitux^{MR} en una dosis de carga de 250 a 500 mg/m² (por ejemplo aproximadamente 400 mg/m²) y después dosis semanas de 150 a 10 350 mg/m² (por ejemplo de aproximadamente 250 mg/m²).

Como en lo anterior, en la dosificación de Erbitux^{MR} se puede basar en el peso de un paciente. Por ejemplo, Erbitux^{MR} se puede administrar en una dosis de carga de 6 a 13 mg/kg (por ejemplo aproximadamente 10 15 mg/kg) y después dosis semanas de 6 a 9 mg/kg (por ejemplo de aproximadamente 6 mg/kg).

En una modalidad, Iressa^{MR} y Tarceva^{MR} se pueden administrar en una cantidad de una tableta de 100 a 350 mg diariamente. Por ejemplo, Iressa^{MR} se puede administrar en 20 una cantidad de una tableta de 250 mg diariamente y Tarceva^{MR} se puede administrar en una cantidad de una tableta de 150 mg diariamente.

La formulación farmacéutica se puede suministrar intravenosamente (por ejemplo una formulación que contiene 25 Erbituix^{MR}) u oralmente (por ejemplo una formulación que

contiene Iressa^{MR} o Tarceva^{MR}). La composición farmacéutica para administración intravenosa se puede utilizar en forma de soluciones acuosas estériles o en un vehículo oleaginoso el cual puede contener otras sustancias, por ejemplo
5 suficientes sales o glucosas para volver a la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas pueden estar amortiguadas (por ejemplo a un pH de 3 a 9) si es necesario.

Las formulaciones farmacéuticas (por ejemplo que
10 contienen Iressa^{MR} o Tarceva^{MR}) se pueden administrar, por ejemplo, oralmente en una o más formas de comprimidos, cápsulas, óvulos, elíxires, soluciones o suspensiones los cuales pueden contener agentes saborizantes o colorantes para aplicaciones de liberación inmediata, retrasada,
15 modificada, sostenida, por pulsos o controlada.

Si la formulación farmacéutica es un comprimido, el comprimido puede contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio y glicina,
20 desintegrantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, de papa o tapioca), glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio y ciertos silicatos complejos y aglutinantes de granulación tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa
25 (HPC), sacarosa, gelatina y goma acacia. Adicionalmente se

61

pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Las formulaciones sólidas de un tipo similar también se pueden utilizar como materiales de relleno en
5 cápsula de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de peso molecular alto. Para suspensiones acuosas o elíxires, el compuesto se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o saborizantes,
10 material colorante o tintes, con agentes emulsificantes o que mejoren la suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina y combinaciones de los mismos.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para
15 administración oral, cuando sea apropiado, se pueden presentar convenientemente en unidades de dosificación separadas y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar los ingredientes
20 activos con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración oral en donde el portador es un sólido de
25 manera más preferida se presentan como formulaciones de

71

dosis unitarias tales como bolo, cápsula o comprimidos, cada uno contiene una cantidad predeterminada de los ingredientes activos. Un comprimido puede elaborarse por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más
5 ingredientes adicionales. Los comprimidos que se han comprimido se pueden preparar por compresión en una máquina adecuada de los compuestos activos en forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente
10 lubricante, agente tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden elaborar por moldeado de un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir y, si no están recubiertos, opcionalmente se pueden ranurar. Las cápsulas se pueden preparar por
15 llenado de los ingredientes activos, ya sea solos o mezclados con uno o más ingredientes adicionales en cubiertas de cápsula y después se pueden sellar de la manera habitual. Las obleas son análogas a las cápsulas en donde los ingredientes activos junto con uno o varios
20 ingredientes adicionales se sellan en una envoltura de papel de arroz. El compuesto de fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable también se puede formular como gránulos dispersables los cuales se pueden suspender, por ejemplo, en agua antes de administración o se rocían en
25 alimentos. Los gránulos se pueden empacar, por ejemplo en

63

un saquito.

Los ingredientes activos también se pueden formular como una solución o suspensión para administración oral. Las formulaciones adecuadas para administración oral, en donde el portador es un líquido, se pueden presentar como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso o como una emulsión líquida aceite en agua.

Como se utiliza en la presente, el término "precursor" incluye entidades que tienen ciertos grupos protegidos y los cuales pueden no poseer actividad farmacológica como tal pero, en ciertos casos, se pueden administrar (por ejemplo por vía oral o parenteral) y posteriormente son metabolizados en el cuerpo para formar los agentes los cuales son farmacológicamente activos.

Además, la invención también proporciona un equipo que comprende una combinación para el uso simultáneo, separado o secuencial en modulación de crecimiento neoplásico, del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se define en lo anterior o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la vía de señalización de EGFR.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra el volumen de tumor promedio

57

94

(en relación al volumen promedio en el primer día de tratamiento) para xenoinjertos de A549 (carcinoma de pulmón) observados para un grupo de ratones control no tratados y para ratones a los que se les administró (es decir, se les trató con) Erbitux^{MR} (solo), DMXAA (solo) o una combinación de Erbitux^{MR} y DMXAA.

La figura 2 es una representación de los mismos datos utilizados para generar la figura 1 pero expresados en términos del porcentaje de ratones que tienen volumen de tumor menor de cuatro veces el volumen medido en el primer día de tratamiento.

Ejemplos

Ejemplo 1

15 *Método*

Los xenoinjertos para cáncer de pulmón humano se establecen en grupos de ratones atímicos. La línea de células seleccionadas es A549 (ATCC número CCL-185), un carcinoma de pulmón.

20 Se seleccionó a A549 dado que DMXAA se ha demostrado previamente que es eficaz en estas líneas de células cuando se utiliza combinado con paclitaxel o 5-FU en estudios de xenoinjerto.

34

5

Grupo	Línea celular	Tratamiento	Nivel de dosis (mg/kg)	Número de ratones
1	A549	Control no tratado	-	10
2	A549	DMXAA	21	10
3	A549	Erbitux ^{MR}	33*	10
4	A549	Erbitux ^{MR} /DMXAA	33* y 21	10

10

*Calculado a partir de la dosis de 1 mg/ratón

Para este estudio, se administra DMXAA dos veces en cada una de las semanas 1 y 4 del estudio. Se suministrar Erbitux^{MR} dos veces a la semana durante cuatro semanas.

Los xenoinjertos se miden dos a tres veces por semana y se registra su volumen absoluto; el volumen de tumor de xenoinjerto en relación al registrado en el día 0 (V_0) se calcula después. El tiempo que se necesita para alcanzar un volumen de tumor relativo de $3x V_0$ se utiliza como marcador sustituto para supervivencia.

Resultados

Las tablas 1 y 2 a continuación así como las

56

figuras 1 y 2 muestran que la combinación de Erbitux^{MR} y DMXAA proporciona un efecto sinérgico inesperado en retrasar el crecimiento de tumor.

5 **Tabla 1. Resultados de estudio con xenoinjertos de A549**

10

Grupo	Dosis (mg/kg por inyección)	Muertes por medicamento	Mediana de VQT (Intervalo; días)	Retraso de crecimiento de tumor ¹ (días)	Duración de regresión ^b (días)	TTP ^c (días)
Erbitux ^{MR}	33 ^d	0/10	44	12	0	4
DMXAA	21	2/10	48	16	0	16
Erbitux ^{MR} / DMXAA	33 ^D + 21	1/10	70	38	28	34

15

^aLa diferencia en días para tratado versus tumores control para cuadruplicar el volumen (los tumores control se cuadruplicaron en 17 (14-23) días).

20

^bDuración de regresión del tumor es el número de días que el volumen de tumor es menor que el volumen de tratamiento original.

^cTTP: Mediana de tiempo para progreso de enfermedad

25

^d Calculado a partir de una dosis de 1 mg/ratón

57

57

Tabla 2. Resultados de estudios de xenoinjertos A549

Grupo	Dosis (mg/kg por inyección)	Respuesta ^e			
		PD	PR	SD	CR
5 Erbitux ^{MR}	33+d	0/10	44	12	0
DMXAA	21	2/10	48	16	0
Erbitux ^{MR} / DMXAA	33 ^d +21	1/10	70	38	28

10

^dCalculado para dosis de 1 mg/ratón

^ePD: Enfermedad progresiva (≥50% de incremento en el tamaño de tumor)

15 PR: Respuesta parcial (≥50% de reducción en el tamaño del tumor sostenido durante dos semanas)

SD: Enfermedad estable (no satisface los criterios para PR o PD)

CR: Respuesta completa (cura, tumor indetectable durante dos semanas)

20

Abreviaturas

AVC = área bajo la curva (concentración plasmática versus tiempo)

CR = respuesta completa

25 DMXAA = ácido 5,6-dimetilxantenonaacético

57

58

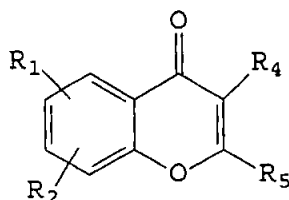
	EGF	=	factor de crecimiento endotelial
	EGFR	=	receptor de factor de crecimiento endotelial
	ENL	=	eritema nodoso leproso
5	5-FU	=	5-fluorouracilo
	HPC	=	hidroxipropilcelulosa
	HPMC	=	hidroximetilcelulosa
	ICAM	=	molécula de adhesión intracelular
	i.p.	=	intraperitoneal
10	MRI	=	generación de imagen por resonancia magnética
	PD	=	enfermedad progresiva
	PK	=	farmacocinética
	PR	=	respuesta parcial
15	SD	=	enfermedad estable
	TTP	=	mediana de tiempo para progreso de enfermedad
	VDA	=	agente de ruptura vascular
	VQT	=	tiempo de cuadruplicación de
20	volumen (tumor).		

58

REIVINDICACIONES

1. Método para modular crecimiento neoplásico, el cual comprende administrar a un mamífero, incluyendo un humano en necesidad de tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I):

10



Fórmula (I)

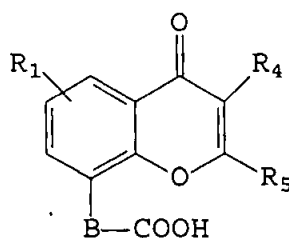
en donde: (a) R_4 y R_5 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo aromático de 6 miembros que tiene un sustituyente $-R_3$ y un radical $-(B)-COOH$ en donde B es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, el cual está saturado o etilénicamente insaturado, y en donde R_1 , R_2 y R_3 , cada uno independientemente, se seleccionan del grupo que consiste de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , OH, OR, $NHCOR$, $NHSO_2R$, SR, SO_2R o NHR , en donde cada R es independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, amino y

25

60

metoxi; o (b) uno de R_4 y R_5 es H o un radical fenilo y el otro de R_4 y R_5 es H, o un radical fenilo el cual opcionalmente puede estar sustituido, tenilo, furilo, naftilo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo o un radical aralquilo; R_1 es H o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; R_2 es el radical $-(B)-COOH$, en donde B es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido lineal o ramificado, el cual está saturado o etilénicamente insaturado, o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo y de manera concomitante o secuencialmente administrar un inhibidor de la vía de señalización de EGFR.

2. Método como se describe en la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II):



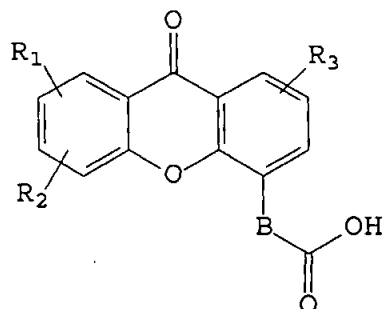
Fórmula (II)

en donde R_1 , R_4 , R_5 y B son como se definen en lo anterior para la fórmula (I) en la parte (b).

61

3. Método como se describe en la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (III):

5



10

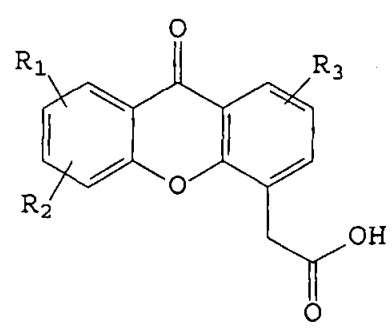
Fórmula (III)

en donde R₁, R₂ y R₃ cada uno independientemente se seleccionan del grupo que consiste de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, CF₃, CN, NO₂, NH₂, OH, OR, NHCOR, NHSO₂R, SR, SO₂R o NHR, en donde cada R es independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, amino y metoxi; en donde B es como se define para la fórmula (I) en la reivindicación 1; y en donde en cada uno de los anillos aromáticos carbocíclicos en la fórmula (I), hasta dos de los grupos metino (-CH=) pueden estar sustituidos por un grupo aza (-N=); y en donde cualquiera dos de R₁, R₂ y R₃ adicionalmente juntos representan el grupo -CH=CH-CH=CH-, de manera tal que este grupo, junto con los átomos de carbono o nitrógeno los

cuales están unidos, forman un anillo aromático fusionado de 6 miembros.

4. Método como se describe en la reivindicación 3, en donde el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (IV):

10

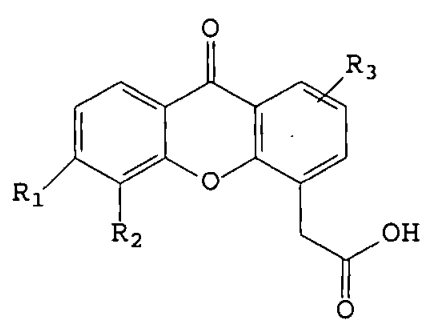


Fórmula (IV)

en donde R, R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula (III), en la reivindicación 3.

5. Método como se describe en la reivindicación 4, en donde el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (V):

20



25

Fórmula (V)

en donde R, R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula (IV) en la reivindicación 4.

6. Método como se describe en la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es DMXAA o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Método como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto de fórmula (I) o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de la vía de señalización EGFR se administran de manera concomitante.

8. Método como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto de fórmula (I) o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de la vía de señalización de EGFR se administran secuencialmente.

9. Uso de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo, para administración simultánea, separada o secuencial con un inhibidor de la vía de señalización EGFR para la modulación de crecimiento neoplásico.

10. Uso de un inhibidor de la vía de señalización de EGFR para la elaboración de un medicamento para la administración simultánea, separada o secuencial

con un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo, para la modulación de crecimiento neoplásico.

5 11. Uso de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para la administración simultánea,
10 separada o secuencial con un inhibidor de la vía de señalización de EGFR para la modulación de crecimiento neoplásico.

 12. Formulación farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I), (II), (III),
15 (IV) o (V) como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la vía de señalización de EGFR.

 13. Formulación farmacéutica como se describe en
20 la reivindicación 12, en donde la formulación está adaptada para administración intravenosa u oral.

 14. Formulación farmacéutica como se describe en las reivindicaciones 12 ó 13, la cual comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

25

64

65

15. Equipo que comprende en combinación para uso simultáneo, separado o secuencial en modulación de crecimiento neoplásico un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la vía de señalización de EGFR.

16. Método como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, el uso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 o el equipo de la reivindicación 15, en donde el inhibidor de la vía de señalización de EGFR es un anticuerpo monoclonal.

17. Método, uso, formulación farmacéutica o equipo como se describe en la reivindicación 16, en donde el inhibidor de la vía de señalización de EGFR es Erbitux^{MR} (cetuximab).

18. Método como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, uso como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 o el equipo como se describe en la reivindicación 15, en donde el inhibidor de la vía de señalización de EGFR es un inhibidor de tirosina cinasa.

65

66

19. Método, uso, formulación farmacéutica o equipo como se describe en la reivindicación 18, en donde el inhibidor de la vía de señalización de EGFR es Tarceva^{MR} (erlotinib) o Iressa^{MR} (gefitinib).

5 20. Método como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, uso como se describe en de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, la formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 o el equipo como se describe en la
10 reivindicación 15, en donde el compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 es DMXAA o una sal, éster o precursor farmacéuticamente aceptable del mismo.

66

1/2

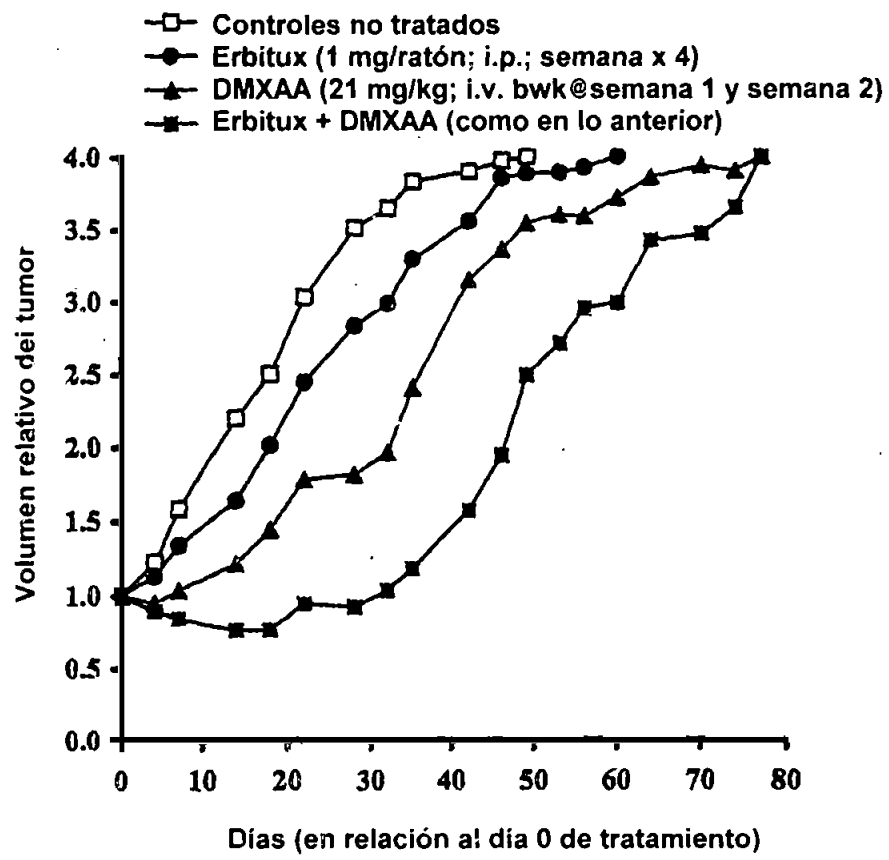


Fig. 1.

28

2/2

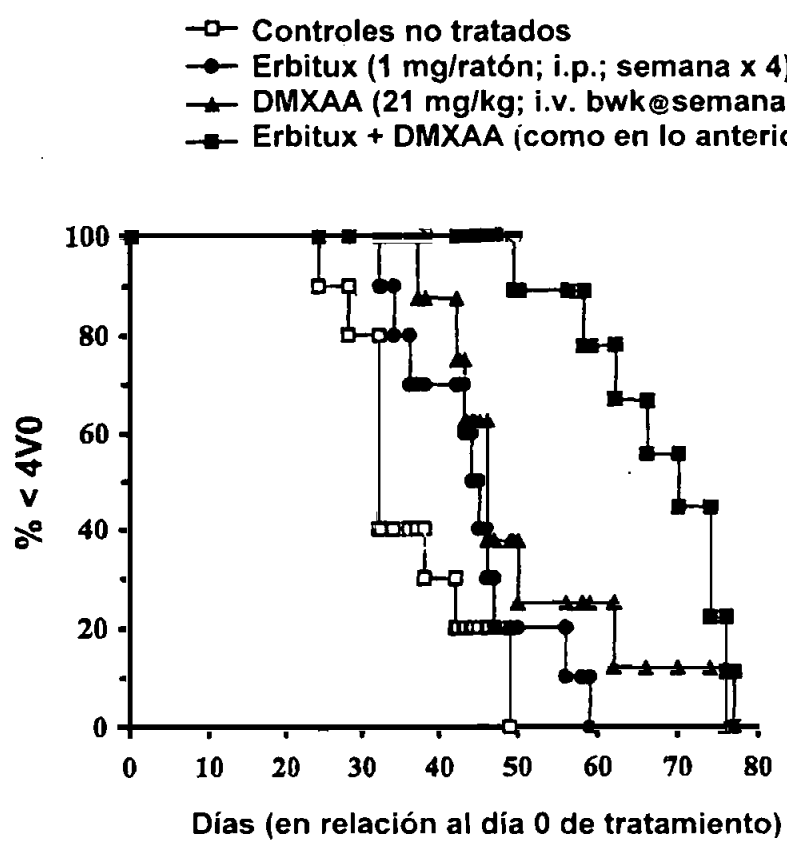


Fig. 2.

65

69

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-019849- -00000-0000

Fecha: 2008-02-26 16:39:20 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 31
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒ 6+
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Edgar Naranjo
Firma Responsable

Fecha 26-02-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

70

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA .	Radicación No.	8 19849
	Solicitud internacional	PCT/GB2006/003207
	Fecha inicio fase nacional	26/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	- 4971

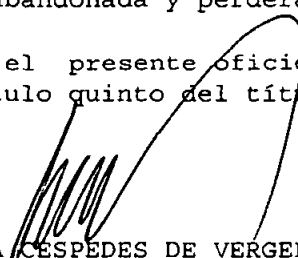
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 ABR. 2008
adpall