



CSA236686

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-19852

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMBINACIONES QUE COMPRENDEN DMXAA PARA
EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/352; A61K 31/337

A61P35/00

71. SOLICITANTE ANTISOMA PLC

DOMICILIO LONDRES, INGLATERRA

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

72. BOGOTA, D.C. 26 FEB 2008

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019852- -00000-0000

Fecha: 2008-02-26 16:40:42 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ANTISOMA PLC**

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

Nacionalidad o Domicilio: Londres, Inglaterra.

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 LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 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, Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/003196

Fecha: 25/08/06

Publicación Internacional No. WO 2007/023302 A1

Fecha: 01/03/07

6

Título (54)

"COMBINACIONES QUE COMPRENDEN DMXAA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER"

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/352; A61K 31/337 //A61P35/00

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

26/08/05

02/03/06

(31) Número de Solicitud

0517386.9

0604114.9

9

Comprobante de Pago No. 08 - 11.912

Fecha: 13-02-08

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por 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 y opinión escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

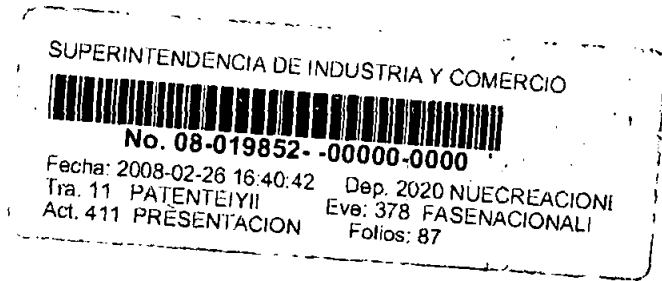
Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaqué T.P. 53.215

2



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 11,912
 FECHA : FEBRERO 13 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

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

EN: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: A61K 31/352; A61K 31/337	
22) Fecha de solicitud: 26-02-08				(71) Solicitante(s) ANTISOMA PLC	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es)	
	0517386.9	26-08-05	GB	GREEN, Colin; KELLAND, Lloyd y	
	0604114.9	02-03-06	GB	ROWLINSON-BUSZA, Gail.	
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite 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				No. publicación: WO2007/023302 A1	
No. de solicitud PCT/GB2006/003196					
(54) Título: COMBINACIONES QUE COMPRENDEN DMXAA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 25.-

Formulación farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V), como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

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

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/352; A61K 31/337

(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
	0517386.9	26-08-05	GB
	0604114.9	02-03-06	GB

(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

No. publicación: **WO 2007/023302 A1**

No. de solicitud **PCT/GB2006/003196**

(54) Título:

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN DMXAA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

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

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-02-08

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/352; A61K 31/337

(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
	0517386.9	26-08-05	GB
	0604114.9	02-03-06	GB

(85) Fecha limite 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/GB2006/003196**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 01-03-07

No. Publicación: **WO 2007/023302 A1**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título:

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN DMXAA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

(57) Resumen: **Reivindicación número 25.-**

Formulación farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V), como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular.

6

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
ANTCK / P34848PC		
Solicitud internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año)
PCT/GB2006/003196	25/08/2006	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 según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

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

☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, el cual es el idioma de la traducción presentada para la 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 Recuadro No. I.

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

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. 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. 3

☒ 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.

7

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/003196

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. A61K31/352 A61K39/395 A61K31/337 A61P35/00

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación/No.
P, X	DJEHA H Y SUS COL."Actividad sinérgica antitumoral in vivo en cáncer de pulmón y colon de xenoinjertos con el agente de disrupción vascular DMXAA combinado con bevacizumab" PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING; 97TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH (AARC), vol. 47, Abril de 2006 (2006-04), página 55 XP001248753 Washington, DC, USA ISSN: 0197-016X resumen -----	1-36

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

13 de Diciembre de 2006

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

29/12/2006

Nombre y dirección del correo de 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

Funcionario autorizado

RODRIGUEZ-PALMERO, M

8

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/003196

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, parágrafo 2 – página 23 -----	1-36
A	SIIM BRONWYN G Y SUS COL.: “Marcada potenciación de la actividad antitumoral de medicamentos quimioterapéuticos por el agente antivascular ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA).” CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY. JAN 2003 vol. 51, no. 1, Enero de 2003 (2003-01), página 43-52, XP002411268 ISSN: 0344-5704 resumen -----	1-36
A	BAGULEY BRUCE C Y SUS COL. “Potencial de terapia de combinación de DMXAA para tumores sólidos”. EXPERT REVIEW OF ANTICANCER THERAPY. OCT 2002, vol. 2, no. 5, Octubre de 2002 (2002-10), página 593-603, XP009076041 ISSN: 1473-7104 todo el documento -----	1-36
A	KELLAND LR: “Direccionamietno a la vasculatización tumoral establecida : Una nueva aproximación al tratamiento del Cáncer” CURR. CANCER THER. REV., vol. 1, no. 1, Enero de 2005 (2005-01), página 1-9, XP002411269 ISSN: 1573-3947 página 5, columna 1, parágrafo 3 – página 6, columna 2, parágrafo 3 -----	1-36

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 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 1-14, 20-24 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

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

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

- Comentario sobre Protesta
- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/003196

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ANTCK/ P34848PC	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/GB2006/003196	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. 3

- ☒ 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/GB2006/003196

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/352 A61K39/395 A61K31/337 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.
P,X	DJEHA H ET AL.: "Synergistic in vivo antitumor activity in lung and colon cancer xenografts with the vascular disrupting agent DMXAA combined with bevacizumab" PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING; 97TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH (AACR), vol. 47, April 2006 (2006-04), page 55, XP001248753 Washington, DC, USA ISSN: 0197-016X abstract ----- -/--	1-36

☒ 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 2

13

C(Continuation). 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	1-36
A	SIIM BRONWYN G ET AL: "Marked potentiation of the antitumour activity of chemotherapeutic drugs by the antivasular 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	1-36
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	1-36
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	1-36

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/003196

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 1-14, 20-24 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

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/003196

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 2007/023302 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/352 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2006/003196

(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:

0517386.9 26 de Agosto de 2005 (26.08.2005) GB
0604114.9 2 de Marzo de 2006 (02.03.2006) GB

(71) Solicitante (para todos los estados excepto EU):
ANTISOMA PLC [GB/GB]; West Africa House, Hanger
Lane, Ealing, London W5 3QR (GB)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para EU 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 (*salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección nacional disponible*): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección regional disponible*):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, 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).

Declaraciones según la Regla 4.17:

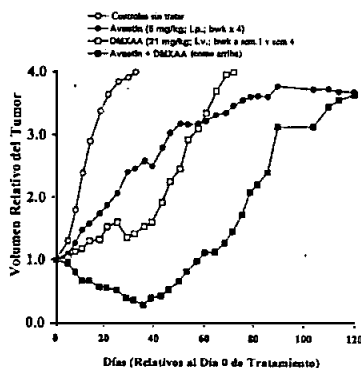
— de la calidad del inventor (Regla 4.17 (iv))

Publicado:

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

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, 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 refiere a combinaciones de compuestos tales como compuestos de la clase de ácido xantenon-acético como ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA) y aglutinantes del factor de crecimiento endotelial vascular, en particular el anticuerpo monoclonal Avastin^{MR} (bevacizumab). Más particularmente, la invención se refiere al uso de tales combinaciones en el tratamiento de cáncer y formulaciones farmacéuticas que contienen tales combinaciones.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/023302 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/352 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

Ealing, London W5 3QR (GB). ROWLINSON-BUSZA,
Gail [GB/GB]; Antisoma Plc, West Africa House, Hanger
Lane, Ealing, London W5 3QR (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2006/003196

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

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

(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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0517386.9 26 August 2005 (26.08.2005) GB
0604114.9 2 March 2006 (02.03.2006) GB

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

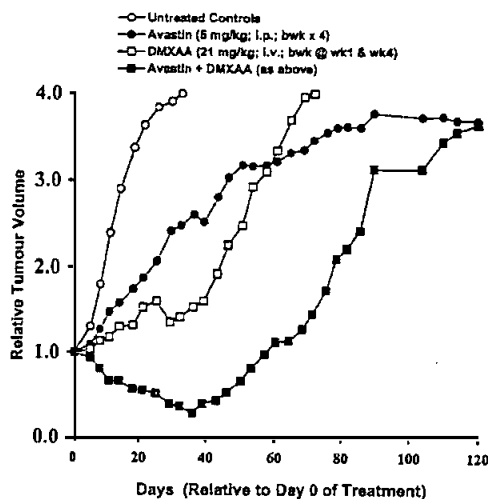
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): 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,

[Continued on next page]

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



(57) Abstract: The present invention relates to combinations of compounds such as compounds of the xanthenone acetic acid class such as 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (DMXAA) and vascular endothelial growth factor binders, in particular the monoclonal antibody Avastin™ (bevacizumab). More particularly, the invention is concerned with the use of such combinations in the treatment of cancer and pharmaceutical formulations containing such combinations.

WO 2007/023302 A1



Declaration under Rule 4.17:

- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

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

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)	
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda página)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/003196	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 25.08.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 26.08.2005	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. A61K31/352 A61K39/395 A61K31/337 A61P35/00			
Solicitante ANTISOMA PLC			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☒ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional			
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 Examinadora Preliminar. 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 ISA: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49-89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49- 89 2399- 4465		Fecha de la terminación de esta opinión ver forma PCT/ISA/220	Funcionario Autorizado RODRIGUEZ-PALMERO, M Teléfono No. +49 89 2399-7871

20

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 , la 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:

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ No se ha considerado la validez de la reivindicación de la prioridad porque la Autoridad de Búsqueda Internacional no tiene una copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado o, cuando sea necesario, una traducción de esa solicitud anterior. Sin embargo, esta opinión se ha establecido con base en el hecho de que la fecha relevante (Reglas 43bis.1 y 64.1). es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Esta opinión se ha establecido como si ninguna prioridad se hubiese reivindicado debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de la prioridad no es válida (Reglas 43bis.1 y 64.1).. Por consiguiente, para los propósitos de esta opinión, se considera que la fecha de la presentación internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

20

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

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

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones Nos. 1-14, 20-24 con respecto a la aplicabilidad industrial

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1-14, 20-24 con respecto a la aplicabilidad industrial relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
Por favor ver hoja a continuación
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. _____ son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☐ 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 relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver la hoja separada para más detalles.

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones	1-36
	No: Reivindicaciones	-
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	11, 21, 28, 33
	No: Reivindicaciones	1-10, 12-20, 22-27, 29-32, 34-36
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	15-19, 25-36
	No: Reivindicaciones	-

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Item III

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

Las reivindicaciones 1-14, 2-24 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 Item 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: DJEHA H ET AL. PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, vol. 47, abril de 2006, página 55.
 - D2: WO 03/020259 A2 (CANCER REC TECH LTD [GB]; WILSON WILLIAM ROBERT [NZ]; SIIM BRONWYN GAE) 13 de marzo de 2003
 - D3: SIIM BRONWYN G ET AL. CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, Enero de 2003, vol. 51, no. 1, páginas 43-52
 - D4: 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 La evaluación actual se basa en el supuesto de que todas las reivindicaciones disfrutaran derechos de prioridad desde la fecha de radicación del documento de prioridad. Si se posteriormente resulta que esto no es el caso, D1 podría convertirse en relevante para las preguntas de novedad y/o nivel inventivo de la presente solicitud de patente.
- 1.2 A menos que se indique, se hace referencia a los textos indicados en el reporte de búsqueda internacional.

24

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

Las presentes reivindicaciones 1-36 se relacionan con combinaciones de un compuesto de fórmula (I) con un ligante del factor de crecimiento endotelial vascular, 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 la técnica anterior citados en el reporte de búsqueda internacional revela dichas combinaciones. Por lo tanto, se considera que la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-36 es novedosa.

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

D2-D5 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 un ligante VEGF. Ninguno de los documentos citados en la técnica anterior sugiere esta combinación. Por lo tanto, el término "un ligante VEGF" incluye sustancias que tienen un efecto bloqueador (como bevacizumab) pero también aquellas que no tienen un efecto bloqueador. Aquellos ligantes que no tienen un efecto bloqueador aunque no es probable que induzcan un efecto contra los tumores sinérgico junto con DMXAA. Por lo tanto, se considera que la presente solicitud no soluciona el problema planteado sobre toda el área reivindicada (Art. 33(3) PCT): Por consiguiente, no se considera que la materia objeto de las reivindicaciones 1-10, 12-20, 22-27, 29-32, 34-36 sea novedosa.

Puesto que las reivindicaciones 11, 21, 28 y 33 se restringen a bevacizumab, se considera que cumplen con los requerimientos indicados en el Art. 33(3) PCT).

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

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (HOJA
SEPARADA)

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/003196

- 4.1 Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1-14, 20-24 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 15-19, 25-36 son susceptibles de aplicación industrial y por lo tanto no se oponen al Art. 33(4) PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

26

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

To:

see form PCT/ISA/220

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/GB2006/003196

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 A61K31/337 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-80298 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



27

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/GB2006/003196

Box No. I 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:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

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. 1-14, 20-24 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-14, 20-24 with respect to 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/GB2006/003196

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	11,21,28,33
	No: Claims	1-10,12-20,22-27,29-32,34-36
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	15-19,25-36
	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 1-14, 20-24 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: DJEHA H ET AL. PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, vol. 47, April 2006, page 55.
- D2: WO 03/020259 A2 (CANCER REC TECH LTD [GB]; WILSON WILLIAM ROBERT [NZ]; SIIM BRONWYN GAE) 13 March 2003
- D3: SIIM BRONWYN G ET AL. CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY. JAN 2003, vol. 51, no. 1, pages 43-52.
- D4: BAGULEY BRUCE C ET AL. EXPERT REVIEW OF ANTICANCER THERAPY. OCT 2002, vol. 2, no. 5, pages 593-603.
- D5: KELLAND LR. CURR. CANCER THER. REV., January 2005, vol. 1, no. 1, pages 1-9.

- 1.1 The current assessment is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not the case, D1 could become relevant for the questions of novelty and/or inventive step of the present patent application.
- 1.2 Unless indicated, reference is made to the passages indicated in the international search report.

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

Present claims 1-36 concern combinations of a compound of formula (I) with a vascular endothelial growth factor binder, 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 prior art documents cited in the international search report discloses said combinations. Therefore, the subject-matter of present claims 1-36 is considered to be novel.

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

3.1 D2-D5 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 a VEGF binder. None of the documents cited in the prior art suggests this combination. However, the term "a VEGF binder" includes substances having a blocking effect (like bevacizumab) but also those not having a blocking effect. Those binders not having a blocking effect though are not likely to induce a synergistic antitumour effect together with DMXAA. Therefore, it is considered that the present application does not solve the problem posed over the whole area claimed (Art. 33(3) PCT). Consequently, the subject-matter of claims 1-10,12-20,22-27,29-32,34-36 is not considered to be inventive.

3.2 Since claims 11, 21, 28 and 33 are restricted to bevacizumab, they are considered to fulfil the requirements set forth under Art. 33(3) PCT.

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/GB2006/003196

- 4.1 For the assessment of the present claims 1-14, 20-24 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 15-19, 25-36 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 refiere a combinaciones de compuestos tales como compuestos de la clase de ácido xantenon-acético como ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA) y aglutinantes del factor de crecimiento endotelial vascular, en particular el anticuerpo monoclonal Avastin^{MR} (bevacizumab). Más particularmente, la invención se refiere al uso de tales combinaciones en el tratamiento de cáncer y formulaciones farmacéuticas que contienen tales combinaciones.

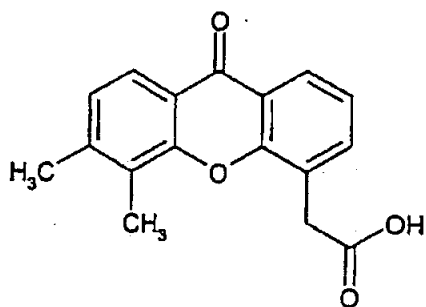
15

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN DMXAA PARA EL TRATAMIENTO DE
CÁNCER

La presente invención se refiere a combinaciones
5 de compuestos de la clase que tiene la fórmula (I) como se
define más adelante, por ejemplo compuestos de la clase de
ácido xantenon-acético que tienen la fórmula (II) como se
define más adelante, tal como ácido 5,6-dimetilxantenon-4-
acético (DMXAA), o una sal, éster o profármaco
10 farmacéuticamente aceptable del mismo y aglutinantes del
factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en
particular el anticuerpo monoclonal Avastin^{MR} (bevacizumab).
Las combinaciones de compuestos descritos anteriormente
también pueden incluir un taxano, en particular paclitaxel
15 o docetaxel. Por ejemplo, la presente invención se refiere
a combinaciones sinérgicas de compuestos de la clase que
tiene la fórmula (I) como se define más adelante, por
ejemplo compuestos de la clase de ácido xantenon-acético
que tienen la fórmula (II) como se define más adelante, tal
20 como ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA), o una
sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del
mismo e inhibidores del factor de crecimiento
antiangiogénicos, en particular el anticuerpo monoclonal
Avastin^{MR} (bevacizumab), un aglutinante de VEGF y
25 combinaciones tales también pueden incluir un taxano, en

particular paclitaxel o docetaxel. Más particularmente, la invención se refiere al uso de tales combinaciones en el tratamiento de cáncer. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen tales combinaciones.

El ácido 5,6-Dimetilxantenon-4-acético (DMXAA) se representa por la siguiente fórmula:



Recientemente se han completado tres pruebas clínicas de fase I de DMXAA como una monoterapia, con MRI dinámico que muestra que éste induce una reducción significativa en el flujo sanguíneo tumoral a dosis toleradas perfectamente. Por lo tanto, DMXAA es uno de los primeros agentes que afectan la vascularidad (VDAs) para los cuales se ha documentado la actividad (inhibición irreversible del flujo sanguíneo tumoral) en tumores humanos. Estos descubrimientos coinciden con estudios preclínicos que usan tumores murinos singénicos o xenoinjertos tumorales humanos, los cuales mostraron que su actividad antivascolar produjo inhibición prolongada de

flujo sanguíneo tumoral que condujo a regiones extensas de necrosis hemorrágica.

No obstante, en estas pruebas clínicas de fase I de DMXAA existieron muy pocas respuestas tumorales, que demuestran que DMXAA solo no tiene potencial significativo en el tratamiento de cáncer como un agente simple. Por lo tanto, existe una necesidad por identificar compuestos que puedan tener un efecto sinérgico con DMXAA.

Existe una nueva clase disponible de fármacos para cáncer que no son citotóxicos, pero bloquean las rutas de señalización del factor de crecimiento. Ejemplos incluyen Avastin^{MR} (bevacizumab), un anticuerpo monoclonal humanizado que se enlaza al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Al hacer esto, se inhibe la angiogénesis (crecimiento de nuevos vasos sanguíneos), privando de nutrientes al tumor en crecimiento. Sorprendentemente hemos descubierto que DMXAA puede actuar sinérgicamente con estos nuevos agentes, mejorando su actividad anticancerosa.

20

Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

Se han descubierto tumores que sobreexpresan ciertos factores de crecimiento que los habilitan para que proliferen rápidamente. El más importante de ellos es el VEGF. Los tumores secretan VEGF, el cual estimula la

25

proliferación y migración endotelial a través de dos
tirosina-cinasas asociadas con el receptor de alta afinidad
principalmente en el endotelio vascular, VEGF-R1 (Flt-1) y
VEGF-R2 (Flk-1/KDR). Los niveles de expresión de VEGF
5 están negativamente correlacionados con la prognosis y
supervivencia en el cáncer, y se ha probado que la
inhibición de su enlace a su receptor mejora la
supervivencia.

VEGF es el blanco de Avastin^{MR} (bevacizumab, un
10 anticuerpo monoclonal humanizado comercializado por
Genentech en los Estados Unidos y Roche en cualquier
lugar). El anticuerpo se enlaza directamente a VEGF,
impidiendo que se enlace a los receptores de VEGF en el
endotelio vascular. Esto significa que los nuevos vasos
15 sanguíneos requeridos por el tumor no se desarrollan, y por
ello éste no puede crecer. Se ha demostrado que Avastin^{MR}
combinado con quimioterapia estándar ofrece una ventaja de
supervivencia sobre la quimioterapia estándar sola en
cánceres colorrectal, pulmonar y mamario en pruebas de fase
20 III.

Estudios de combinación de DMXAA previos

Anteriormente se ha demostrado que DMXAA tiene
sinergia con diversos agentes en estudios de xenoinjertos.
25 Estos agentes incluyen las quimioterapias citotóxicas

utilizadas ampliamente tales como taxanos (paclitaxel y docetaxel), platinos (cisplatino y carboplatino), vinca-
alcaloides (vincristina), antimetabolitos (gemcitabina),
inhibidores de topoisomerasa II (etopósido) y antraciclinas
5 (doxorrubicina). Se cree que la sinergia surge porque
DMXAA provoca necrosis en el centro de los tumores al
afectar los vasos sanguíneos que irrigan al núcleo, pero
deja un borde viable de células cancerosas que proliferan
rápidamente, las cuales son irrigadas por vasos sanguíneos
10 normales. Estas células malignas remanentes son el blanco
de los agentes citotóxicos, que actúan principalmente
afectando la división celular de varias maneras.

DMXAA actualmente está en dos pruebas de fase II
que examinan su eficacia antitumoral en combinación con
15 paclitaxel y carboplatino, y una prueba que lo combina con
docetaxel. Aunque se cree que los taxanos tienen
propiedades antiangiogénicas, esto es a través de un
mecanismo muy diferente al de los inhibidores del factor de
crecimiento. El efecto citotóxico de los taxanos se
20 provoca por la interferencia con tubulina, que impide la
mitosis normal (división celular). Este es el efecto
principal observado en las altas dosis de los taxanos
usados en quimioterapia para cáncer. Un efecto secundario
es la afectación de los vasos sanguíneos recién formados,
25 ya que las células del nuevo endotelio vascular dependen de

la tubulina para mantener su forma. No obstante, este efecto normalmente se observa solamente a dosis demasiado bajas para ser citotóxicas. Se piensa que cualquier sinergia entre DMXAA y los taxanos es el resultado de la
5 dirección a diferentes partes del tumor, como se describe anteriormente, en vez de que se deba a sus propiedades antiangiogénicas.

También se ha mostrado que otros agentes mejoran la actividad de DMXAA en estudios de xenoinjertos. Aunque
10 el mecanismo exacto de acción de DMXAA no se comprende, se cree que provoca la suprarregulación de varias citocinas, y parece que compuestos con actividad similar mejoran su efectividad. Éstos incluyen compuestos que estimulan el factor de necrosis tumoral y compuestos inmunomoduladores
15 tales como moléculas de adhesión intracelular (ICAMs).

El diclofenaco, un NSAID que ha mostrado mejorar la actividad antitumoral de DMXAA, se cree que afecta el PK de DMXAA a través de la competencia por las rutas metabólicas. A una concentración de 100 μ M, el diclofenaco
20 ha mostrado inhibir significativamente la glucuronidación (>70%) y 6-metilhidroxilación (>54%) de DMXAA en microsomas hepáticos de ratones y de humanos. *In vivo*, el diclofenaco (100 mg/kg ip.) ha mostrado que da por resultado un incremento del 24% y 31% en la AUC (área bajo la curva de
25 concentración-tiempo en plasma) de DMXAA plasmático y un

triple incremento en $T_{1/2}$ ($P < 0.05$) en ratones machos y hembras respectivamente (Zhou et al. (2001) Cancer Chemother. Pharmacol. 47, 319-326). Se ha mostrado que otros NSAIDs tienen un efecto similar.

5 Similarmente al diclofenaco, la talidomida, que está aprobada para eritema leproso nudoso (ENL por sus siglas en inglés), parece mejorar la actividad de DMXAA. Compite por la glucuronidación, prolongando la presencia de DMXAA a niveles terapéuticos en tejido tumoral. La
10 talidomida incrementa la AUC de DMXAA 1.8 veces en plasma, hígado y bazo y tres veces en tumores (Kestell et al. (2000) Cancer Chemother. Pharmacol. 46(2), 135-41). Se sabe que la talidomida tiene efectos antiangiogénicos, pero no se cree que sea responsable de su sinergia con DMXAA.
15 No se podría esperar que al combinarse con aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular tuviera un efecto similar al de la talidomida sobre la efectividad de DMXAA.

20 Estudios previos de combinación de aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular

 La evidencia clínica enseña algo muy diferente de la combinación de diferentes tipos de agentes enfocados en lo vascular. Se ha mostrado que Avastin^{MR} no tiene un efecto sinérgico cuando se usa en combinación con
25 talidomida, un inhibidor de la angiogénesis, en carcinoma

metastático de células renales (Elaraj et al. (2004) J. Immunother. 27(4) (Julio-Agosto), 259-64). La supervivencia sin progresión fue la misma en pacientes tratados con Avastin^{MR} solo o Avastin^{MR} combinado con talidomida.

En su indicación aprobada, cáncer colorrectal, Avastin^{MR} se usa en combinación con 5-FU (5-fluorouracilo), que no tiene propiedades antiangiogénicas. Avastin^{MR} también ha mostrado que mejora la supervivencia media en pacientes con cáncer mamario y pulmonar cuando se combina con paclitaxel. Aunque el paclitaxel no tiene algunas propiedades antiangiogénicas, su mecanismo primario de acción en dosis altas cuando se utiliza para el tratamiento de cáncer es como un citotóxico, como se describe anteriormente. Por lo tanto, esto no sugeriría que DMXAA tuviera una sinergia similar con Avastin^{MR}, ya que DMXAA es muy diferente al paclitaxel en su mecanismo de acción y no es un citotóxico.

20

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un método para modular el crecimiento neoplásico, que comprende administrar a un mamífero, que incluye un humano, que necesita tratamiento, un compuesto

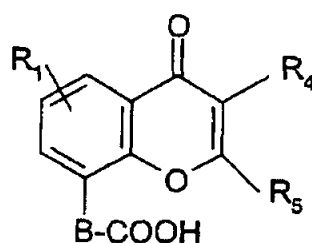
sustituídos; R_1 es H o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; R_2 es el radical $-(B)-COOH$ en donde B es un radical alquileo de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, sustituido o sin
5 sustituir, que está saturado o etilénicamente insaturado,

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y concomitantemente o secuencialmente administrar un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular.

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

En una modalidad del primer aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente es un compuesto de la fórmula (II):

20



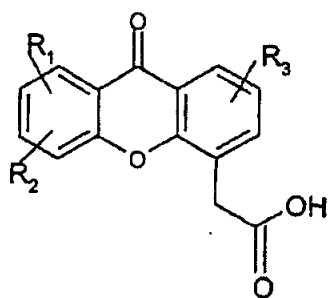
Fórmula (II)

25

en donde R_1 , R_4 , R_5 y B son como se definen

pueden representar conjuntamente el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, de manera que este grupo, junto con los átomos de carbono o de nitrógeno a los cuales está unido, forma un anillo aromático fusionado de 6 miembros.

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



10

Fórmula (IV)

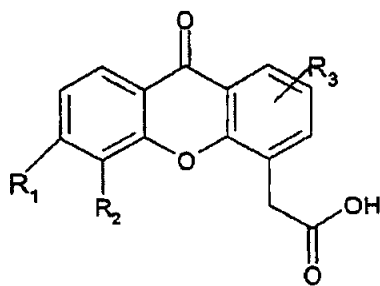
15 en donde R, R₁, R₂ y R₃ son como se definen para la fórmula (III).

En una modalidad del compuesto de la fórmula (IV), R₂ es H, uno de R₁ y R₃ se selecciona entre el grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, CF₃, CN, NO₂, NH₂, OH, OR^a, NHCOR^b, NHSO₂R^c, SR^d, SO₂R^e o NHR^f, en donde cada uno de R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino y metoxi, y el otro de R₁ y R₃ es H.

25 En una modalidad, en el compuesto de la fórmula

(I) R_4 es H o un radical fenilo, R_5 es H o un radical fenilo que opcionalmente puede ser tienilo, furilo, naftilo, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo, o aralquilo sustituidos; R_1 es H o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; R_2 es el radical $-(B)-COOH$ en donde B es un radical alquileno de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, que está saturado o etilénicamente insaturado.

Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (IV) puede ser un compuesto de la fórmula (V):



Fórmula (V)

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

El compuesto de la fórmula (V) puede ser, por ejemplo, ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA).

Sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales por adición de ácido y sales por adición de base. Tales sales se pueden formar por medios comunes, por ejemplo mediante reacción de una forma de un ácido libre o una base

47

libre de un compuesto de la fórmula (I) con uno o varios equivalentes de un ácido o base apropiados, opcionalmente en un solvente, o en un medio en donde la sal sea insoluble, seguida por eliminación del solvente, o el medio, utilizando técnicas estándares (por ejemplo al vacío, por liofilización o por filtración). Las sales también se pueden preparar mediante intercambio de un contraión de un compuesto de la invención en la forma de una sal con otro contraión, por ejemplo utilizando una resina de intercambio iónico, adecuada.

Los compuestos de la invención pueden contener dobles enlaces y por lo tanto pueden existir como isómeros geométricos E (*entgegen*) y Z (*zusammen*) alrededor de cada doble enlace individual. Todos esos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la invención también pueden mostrar tautomerismo. Todas las formas tautoméricas y mezclas de las mismas se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la invención también pueden contener uno o varios átomos de carbono, asimétricos y por lo tanto pueden presentar óptica y/o diastereoisomerismo. Los diastereoisómeros se pueden separar utilizando técnicas comunes, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionaria. Los diversos estereoisómeros pueden aislarse

45

mediante separación de una mezcla racémica u otra de los compuestos utilizando técnicas comunes, por ejemplo cristalización fraccionaria o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos se pueden elaborar mediante reacción de los materiales iniciales ópticamente activos, apropiados, bajo condiciones que no provoquen racemización o epimerización (por ejemplo un método de "combinado quiral"), mediante reacción del material inicial apropiado con un "auxiliar quiral" que posteriormente se puede eliminar en una etapa adecuada, por derivatización (por ejemplo una resolución, que incluye una resolución dinámica), por ejemplo con un ácido homoquiral seguida por separación de los derivados diastereoisoméricos por medios comunes tales como cromatografía, o mediante reacción con un reactivo quiral apropiado o catalizador quiral en todas las condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular para la fabricación de un medicamento (por ejemplo una dosis unitaria del medicamento), para la administración simultánea, separada o secuencial con un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o una sal, éster o profármaco

farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo una dosis unitaria del compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo), para la modulación
5 del crecimiento neoplásico.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento (por
10 ejemplo una dosis unitaria del medicamento), para la administración simultánea, separada o secuencial con un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo una dosis unitaria del aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular), para la modulación del
15 crecimiento neoplásico.

De acuerdo a un aspecto, el crecimiento neoplásico es un tumor y/o un cáncer.

En un aspecto adicional, el cáncer es uno o más de cáncer ovárico, prostático, pulmonar, colorrectal,
20 mamario, pancreático y renal.

En un aspecto adicional, se proporciona una formulación farmacéutica (por ejemplo en una dosis unitaria) que comprende una combinación de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o una sal o
25 éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo

(por ejemplo en una dosis unitaria) y un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo en una dosis unitaria).

En una modalidad se proporciona un compuesto de acuerdo a la fórmula (I) o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular para utilizarse (en combinación) como un medicamento para la modificación del crecimiento neoplásico.

Además, la invención también proporciona un equipo que comprende en combinación para el uso simultáneo, separado o secuencial en la modulación del crecimiento neoplásico, un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o una sal o éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular.

El compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o sal o éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y el aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular pueden administrarse secuencialmente o concomitantemente. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y el aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular pueden administrarse concomitantemente.

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

El compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o sal, éster o profármaco farmacéuticamente
5 aceptable del mismo y el aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular pueden administrarse simultáneamente, separadamente o secuencialmente.

En una modalidad, el aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular es un anticuerpo
10 monoclonal.

En una modalidad adicional, el aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es Avastin^{MR} (bevacizumab).

La cantidad de una combinación de un compuesto de
15 la fórmula (I) como se define anteriormente o sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular, requerida para ser eficaz como un modulador del crecimiento neoplásico, o una combinación que comprende además un
20 taxano, por supuesto variará y finalmente queda a discreción del médico que atiende. Los factores que se deben considerar incluyen la ruta de administración y la naturaleza de la formulación, el peso corporal del mamífero, la edad y condición general y la naturaleza y
25 severidad de la enfermedad que se va a tratar.

Una dosis eficaz, adecuada de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la administración, concomitantemente o secuencialmente, con un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular, para el tratamiento de cáncer está en el intervalo de 600 a 4900 mg/m². Por ejemplo desde 2500 hasta 4000 mg/m², por ejemplo desde 1200 hasta 3500 mg/m², por ejemplo desde 2000 hasta 3000 mg/m², por ejemplo desde 1200 hasta 2500 mg/m², por ejemplo desde 2500 hasta 3500 mg/m², por ejemplo desde 2250 hasta 2750 mg/m².

Una dosis eficaz, adecuada de aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular, para la administración concomitantemente o secuencialmente con un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de cáncer está en el intervalo de 1-10 mg/kg, por ejemplo aproximadamente 5 mg/kg.

En una modalidad adicional, una dosis eficaz, adecuada de aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular, para la administración concomitantemente o secuencialmente con un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de cáncer está en el intervalo de 1 a 30 mg/kg,

por ejemplo desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 20 mg/kg y más particularmente aproximadamente 15 mg/kg.

Un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y el aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular se pueden administrar en cualquier forma adecuada, por ejemplo en la forma de una formulación farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas comprenden los ingredientes activos (es decir, la combinación de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y el aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo junto con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables para los mismos y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El o los portadores deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes en la formulación e inocuos para el receptor de los mismos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo una dosis unitaria de un compuesto de la fórmula (I) como se

64

define anteriormente o sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo) y un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo una dosis unitaria del aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular), por ejemplo en asociación con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables para los mismos.

La invención proporciona además un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica, el proceso comprende poner en asociación una combinación de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo una dosis unitaria de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente o sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo) y un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo una dosis unitaria del aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular) opcionalmente junto con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables para los mismos. Por ejemplo, en la formulación farmacéutica puede estar en una dosis unitaria.

La formulación farmacéutica puede administrarse intravenosamente. La formulación farmacéutica para la administración intravenosa se puede usar en la forma de soluciones acuosas estériles o en un vehículo oleaginoso

54

que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientemente salinas o glucosa para hacer isotónica a la solución con la sangre. Las soluciones acuosas pueden estar amortiguadas (por ejemplo a un pH desde 3 hasta 9), si es necesario.

Como se usa en la presente, el término "profármaco" incluye entidades que tienen cierto(s) grupo(s) protegido(s) y que no pueden poseer actividad farmacológica como tales, pero pueden, en ciertos casos, administrarse (tal como oralmente o parenteralmente) y posteriormente metabolizarse en el organismo para formar el agente, que es farmacológicamente activo.

Agentes o terapias anticáncer adicionales se pueden usar en conjunto con la combinación de un compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo DMXAA) y un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo bevacizumab). Agentes anticáncer particulares que se pueden mencionar en este contexto incluyen taxanos. Por lo tanto, modalidades adicionales de la invención incluyen las siguientes (en tales modalidades, las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen referencias a compuestos de la fórmula (II), (III), (IV) o (V)).

(A) Un método para modular el crecimiento neoplásico, el método comprende administrar a un mamífero, que incluye un humano, que necesita tal tratamiento, un

66

compuesto de la fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable y concomitantemente o secuencialmente administrar:

5 (i) un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular; y

(ii) un taxano.

(B) El uso de un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular para la fabricación de un medicamento (por ejemplo una dosis unitaria del medicamento) para la administración simultánea, separada o
10 secuencial con:

(i) un compuesto de la fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo una dosis unitaria del compuesto de la fórmula (I), como se define
15 anteriormente, o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable); y

(ii) un taxano (por ejemplo una dosis unitaria de taxano), para la modificación del crecimiento neoplásico.
20

(C) El uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal, o éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable para la
25 fabricación de un medicamento (por ejemplo una dosis

56

unitaria del medicamento) para la administración simultánea, separada o secuencial con:

(i) un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo una dosis unitaria del aglutinante del factor del crecimiento endotelial vascular); y

(ii) un taxano (por ejemplo una dosis unitaria del taxano), para la modulación del crecimiento neoplásico.

(D) El uso de un taxano para la fabricación de un medicamento (por ejemplo una dosis unitaria del medicamento) para la administración simultánea, separada o secuencial con:

(i) un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo una dosis unitaria del aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular); y

(ii) un compuesto de la fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo una dosis unitaria del compuesto de la fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable), para la modulación del crecimiento neoplásico.

(E) Una formulación farmacéutica (por ejemplo en

una dosis unitaria) que comprende una combinación de un compuesto de la fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal, o éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo en una dosis unitaria), un
5 aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo en una dosis unitaria) y un taxano (por ejemplo en una dosis unitaria).

(F) Un compuesto de la fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal, o éster o profármaco del
10 mismo farmacéuticamente aceptable, un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular y un taxano para utilizarse (en combinación) como un medicamento para la modificación del crecimiento neoplásico.

(G) Un equipo que comprende en combinación para
15 el uso simultáneo, separado o secuencial en la modulación del crecimiento neoplásico:

(i) Un compuesto de la fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal, o éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable;

20 (ii) un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular; y

(iii) un taxano.

(H) Un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica como se define en el inciso (E)
25 anterior, el proceso comprende producir en asociación una

combinación de un compuesto de la fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal, o éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo una dosis unitaria de un compuesto de la fórmula (I), como se define
5 anteriormente, o una sal, o éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable), un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo una dosis unitaria del aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular y un taxano (por ejemplo una dosis
10 unitaria del taxano), opcionalmente juntos con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables para los mismos.

En las modalidades anteriores de la invención, el taxano puede, en particular, ser paclitaxel o docetaxel.

En relación a las modalidades anteriores de la
15 invención, una dosis eficaz, adecuada del taxano (por ejemplo paclitaxel), para la administración concomitantemente o secuencialmente con un compuesto de la fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal, o éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable y
20 un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular para el tratamiento de cáncer está en el intervalo desde 1 hasta 10 mg/kg, por ejemplo desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 5 mg/kg.

Alternativamente, una dosis eficaz adecuada de
25 taxano (por ejemplo paclitaxel) está en el intervalo de 100

60

hasta 250 mg/m², tal como desde aproximadamente 175 hasta aproximadamente 200 mg/m².

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5

Figura 1: muestra el volumen tumoral promedio (relativo al volumen promedio del primer día de tratamiento) para xenoinjertos de HT29 (colorrectal) observado para un grupo control sin tratar de ratones y para ratones a los que se les administró (es decir se trataron con) Avastin^{MR} (solo), DMXAA (solo), o una combinación de Avastin^{MR} y DMXAA.

Figura 2: es una representación de los mismos datos utilizados para generar la figura 1, pero expresados en términos de porcentaje de ratones que tienen volúmenes tumorales menores a cuatro veces el volumen medido en el primer día de tratamiento.

Figuras 3 y 4: muestran datos equivalentes a las figuras 1 y 2, respectivamente, pero para xenoinjertos de A549 (carcinoma pulmonar).

Figura 5: muestra el volumen tumoral promedio (relativo al volumen promedio en el primer día de tratamiento) para xenoinjertos de A549 (carcinoma pulmonar) observado para un grupo control de ratones sin tratar y para ratones a los que se les administró (es decir se les

20

25

20

trató con) Avastin^{MR} (solo), DMXAA (solo), paclitaxel (solo) o una combinación de Avastin^{MR}, paclitaxel y DMXAA.

Figura 6: es una representación de los mismos datos utilizados para generar la figura 5, pero expresados en términos del porcentaje de ratones que tienen volumen tumoral menor a cuatro veces el volumen medido en el primer día de tratamiento.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Método

Se colocaron xenoinjertos para cánceres pulmonar y colorrectal humanos en grupos de ratones atímicos desnudos. Las líneas celulares seleccionadas son HT29 (ATCC número HTB-38), un adenocarcinoma colorrectal y A549 (ATCC número CCL-185), un carcinoma pulmonar.

Las líneas celulares A549 y HT29 se seleccionan como DMXAA se mostró previamente para ser eficaz en estas líneas celulares cuando se utiliza en combinación con paclitaxel o 5-FU en estudios de xenoinjerto. Además, Avastin^{MR} actualmente está aprobado para el tratamiento de cáncer colorrectal en combinación con 5-FU y se está buscando la aprobación para utilizarse en carcinoma de mama y de pulmón de células no pequeñas.

	Grupo	Línea celular	Tratamiento	Nivel de Dosis (mg/kg)	No. De ratones
5	1	A549	Control sin tratar	-	10
	2	A549	DMXAA	21	10
	3	A549	Avastin ^{MR}	5	10
	4	A549	DMXAA + Avastin ^{MR}	21 y 5	10
10	5	HT29	Control sin tratar	-	10
	6	HT29	DMXAA	21	10
	7	HT29	Avastin ^{MR}	5	10
	8	HT29	DMXAA + Avastin ^{MR}	21 y 5	10
15					

DMXAA se ha administrado previamente utilizando un programa de día (D) 0, 4 y 8 cuando se utilizó en combinación con paclitaxel o docetaxel. Para este estudio, DMXAA se administra dos veces en cada una de las Semanas 1 y 4 del estudio. Avastin^{MR} se da dos veces a la semana durante cuatro semanas.

Los xenoinjertos se miden dos o tres veces por semana y se registra su volumen absoluto; posteriormente se calcula el volumen tumoral de xenoinjerto con relación al registrado en el día 0 (V₀). El tiempo tomado para

alcanzar un volumen tumoral relativo de 3x V₀ se utiliza como un marcador sustituto para la supervivencia.

Resultados

5 Las tablas 1A, 1B, 2A y 2B siguientes, así como las figuras 1 a 4 muestran que la combinación de Avastin^{MR} y DMXAA proporciona un efecto sinérgico inesperado en el retraso del crecimiento tumoral.

10 **Tabla 1A.** Resultados de estudios con xenoinjertos HT29

Grupo	Dosis (mg/kg por inyección	Muertes por Fármaco	VQT Medio (Días)	Retraso de Crecimiento Tumoral ^{a1} (Días)	Duración de Regresión ^{b1} (Días)	TTP ^{c1} (Días)
15 Controles sin tratar	-	-	17	-	0	4
Avastin ^{MR}	5	0/11	34	17	0	4
DMXAA	21	5/11	46	29	10	16
20 Avastin ^{MR} / 5 + 21	5 + 21	4/11	57	40	10	18

^{a1} La diferencia en días para tumores control tratados versus control para cuadruplicarse en volumen (tumores control cuadruplicados en 17 días).

25 ^{b1} Duración de la regresión tumoral es el número

de días que el volumen tumoral es menor al volumen de tratamiento original.

^{c1} TTP: Tiempo medio para la progresión de la enfermedad

5

Tabla 1B. Resultados de estudios con xenoinjertos HT29

Grupo	Dosis (mg/kg por inyección)	Respuesta ^{d1}			
		PD	PR	SD	CR
10 Controles sin tratar	-	0	0	0	0
Avastin ^{MR}	5	11	0	0	0
15 DMXAA	21	5	1	0	0
Avastin ^{MR} /	5 + 21	6	1	0	0

^{d1} PD: Enfermedad Progresiva (≥ 50% incremento en tamaño de tumor)

20 PR: Respuesta Parcial (≥ 50% de reducción en tamaño del tumor sostenido en dos semanas)

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

CR: Respuesta Completa (curación; tumor imperceptible en dos semanas)

25

68

Tabla 2A. Resultados de estudios con xenoinjertos A549

Grupo	Dosis (mg/kg por inyección	Muertes por Fármaco	VQT Medio (Días)	Retraso de Crecimiento Tumoral ^{a2} (Días)	Duración de Regresión ^{b2} (Días)	TTP ^{c2} (Días)
5						
Controles	-	-	25	-	0	5
sin						
tratar						
Avastin ^{MR}	5	0/12	67	42	0	8
10 DMXAA	21	1/12	57	32	0	14
Avastin ^{MR} /	5 + 21	2/12	104	79	52	68
DMXAA						

^{a2} La diferencia en días para tumores tratados versus control para cuádruplicarse en volumen (tumores control cuádruplicados en 25 días).

^{b2} Duración de la regresión tumoral es el número de días del volumen tumoral es menor al volumen de tratamiento original.

^{c2} TTP: Tiempo medio para progresión de la enfermedad

25

65

Tabla 2B. Resultados de estudios con xenoinjertos A459

	Grupo	Dosis (mg/kg por inyección)	Respuesta ^{d2}			
			PD	PR	SD	CR
5	Controles sin tratar	-	0	0	0	0
	Avastin ^{MR}	5	11	1	0	0
	DMXAA	21	11	0	0	0
10	Avastin ^{MR} / DMXAA	5 + 21	2	7	1	0

^{d2} PD: Enfermedad Progresiva (≥ 50% incremento en tamaño de tumor)

15 PR: Respuesta Parcial (≥ 50% reducción en tamaño de tumor sostenido en dos semanas)

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

20 CR: Respuesta Completa (curación; tumor imperceptible en dos semanas)

Ejemplo 2

Método

25 La planeación experimental de este ejemplo con respecto a los xenoinjertos, ratones y líneas celulares es

67

como se describe en el ejemplo 1 anterior.

Grupo	Línea Celular	Tratamiento	Nivel de Dosis	No. de ratones
			(mg/kg)	
5	1	A549	Control sin tratar	11
	2	A549	DMXAA	11
	3	A549	Avastin ^{MR}	11
	4	A549	Paclitaxel	11
10	5	A549	DMXAA + Paclitaxel + Avastin ^{MR}	11

DMXAA se administró previamente utilizando un programa de día (D) 0, 4 y 8 cuando se utiliza en combinación con paclitaxel o docetaxel. Para este estudio, DMXAA se administra dos veces en cada una de las semanas 1 y 4 del estudio. Avastin^{MR} se administra dos veces a la semana durante cuatro semanas. Para este estudio, paclitaxel se administra dos veces en cada una de las semanas 1 y 4 de estudio.

Los xenoinjertos se miden dos o tres veces por semana y se registra su volumen absoluto; posteriormente se calcula el volumen tumoral del xenoinjerto con relación al registrado en el día 0 (V₀). El tiempo tomado para

67

alcanzar un volumen tumoral relativo de 3x V₀ se utiliza como un marcador sustituto para la supervivencia.

Resultados

5 Las tablas 3A y 3B siguientes, así como las figuras 5 y 6 muestran que la combinación de Avastin^{MR}, Paclitaxel y DMXAA proporciona un efecto sinérgico inesperado en el retraso del crecimiento tumoral.

10 **Tabla 3A.** Resultados de estudios con xenoinjertos A549

Grupo	Dosis (mg/kg por inyección	Muertes por fármacos	VQT Medio (días)	Retraso de crecimiento tumoral ^{a3} (Días)	Duración de Regresión ^{b3} (Días)	TTP ^{c3} (Días)
15 Controles sin tratar	-	-	25	-	0	7
Paclitaxel	5	0/11	28	3	0	7
Avastin ^{MR}	5	0/11	>42	>17	0	7
20 DMXAA	21	4/11	>46	>21	0	7
Paclitaxel/ Avastin ^{MR} / DMXAA	5+ 5 + 21	1/11	>46	>46	>46	42

25 ^{a3} La diferencia en días para tumores tratados versus control para cuadruplicarse en volumen (tumores

control cuadruplicados en 25 días).

^{b3} Duración de regresión tumoral es el número de días que el volumen tumoral es menor al volumen de tratamiento original.

5 ^{c3} TTP: tiempo medio para la progresión de la enfermedad.

Tabla 3B. Resultados de estudios con xenoinjertos A549

10	Grupo	Dosis (mg/kg por inyección)	Respuesta ^{d3}			
			PD	PR	SD	CR
	Controles sin tratar	-	11	0	0	0
	Paclitaxel	5	11	0	0	0
15	Avastin ^{MR}	5	11	0	0	0
	DMXAA	21	7	0	0	0
	Paclitaxel/ Avastin ^{MR} / DMXAA	5 + 5 + 21	0	4	4	2

20

^{d3} PD: Enfermedad Progresiva (≥ 50% incremento en tamaño de tumor)

PR: Respuesta Parcial (≥ 50% reducción en tamaño de tumor sostenido en dos semanas)

25

SD: Enfermedad Estable (no satisface criterios

para PR o PD)

CR: Respuesta Completa (curación; tumor imperceptible en dos semanas)

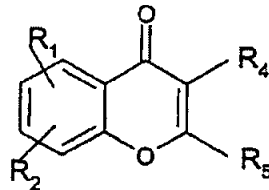
5 Abreviaturas

	AUC	=	Área bajo la curva de concentración plasmática
	CR	=	Respuesta Completa
10	DMXAA	=	Ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético
	ENL	=	Eritema leproso nudoso
	5-FU	=	5-fluorouracilo
	ICAM	=	Molécula de adhesión intracelular
	ip.	=	Intraperitoneal
15	MRI	=	Formación de imagen por resonancia magnética
	NSAID	=	Fármaco antiinflamatorio no esteroideo
	PD	=	Enfermedad Progresiva
	PK	=	Farmacocinética
	PR	=	Respuesta Parcial
20	SD	=	Enfermedad Estable
	VEGF	=	Factor de crecimiento endotelial vascular
	VDA	=	Agente de deterioro vascular
	VQT	=	Tiempo de cuadruplicación de volumen (tumor)

25

REIVINDICACIONES

1. Método para modular el crecimiento neoplásico, que comprende administrar a un mamífero, que incluye a un humano, que necesita tratamiento, un compuesto de la fórmula (I):

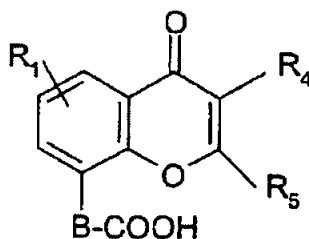


Fórmula (I)

en donde: (a) R₄ y R₅ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático de 6 miembros que tiene un sustituyente -R₃ y un radical - (B)-COOH en donde B es un radical alquileo de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, que está saturado o etilénicamente insaturado, y en donde cada uno de R₁, R₂ y R₃ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, CF₃, CN, NO₂, NH₂, OH, OR^a, NHCOR^b, NHSO₂R^c, SR^d, SO₂R^e o NHR^f, en donde cada uno de R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f es independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino y metoxi; o (b) uno de R₄ y R₅ es H o un radical fenilo, y el otro de

R_4 y R_5 es H o un radical fenilo que opcionalmente puede ser tienilo, furilo, naftilo, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo, o aralquilo, sustituidos; R_1 es H o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxí de 1 a 6 átomos de carbono; R_2 es el radical $-(B)-COOH$ en donde B es un radical alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, que está saturado o etilénicamente insaturado, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y concomitantemente o secuencialmente administrar un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular.

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

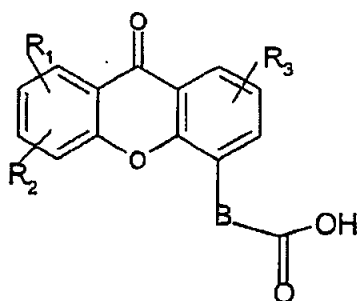


Fórmula (II)

en donde R_1 , R_4 , R_5 y B son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1 parte (b).

3. Método según la reivindicación 1, en donde

el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (III):

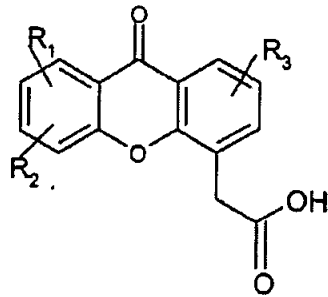


Fórmula (III)

en donde cada uno de R_1 , R_2 y R_3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , OH, OR^a , $NHCOR^b$, $NHSO_2R^c$, SR^d , SO_2R^e o NHR^f , en donde cada uno de R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y R^f es independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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 metínicos ($-CH=$) se pueden reemplazar por un grupo aza ($-N=$); y en donde dos de R_1 , R_2 y R_3 adicionalmente pueden representar conjuntamente el grupo $-CH=CH-CH=CH-$, de manera que este grupo, junto con los átomos de carbono o de nitrógeno a los cuales está unido, forma un anillo aromático fusionado de 6 miembros.

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

5



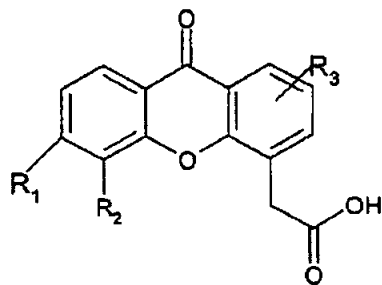
10

Fórmula (IV)

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

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

20



Fórmula (V)

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

25

75

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

5 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el método comprende además administrarle a un mamífero, que incluye un humano, que necesita tratamiento, un taxano.

10 8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto de la fórmula (I) o sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable y el aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular se administran concomitantemente.

15 9. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto de la fórmula (I) o sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable y el aglutinante del factor de crecimiento
20 endotelial vascular se administran secuencialmente.

10. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular es un anticuerpo
25 monoclonal.

75

11. Método según la reivindicación 10, en donde el aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular es Avastin^{MR} (bevacizumab).

5 12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 7, 10 y 13, en donde el taxano es paclitaxel o docetaxel.

10 13. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el método comprende además la modulación del crecimiento neoplásico en uno o varios de los cánceres ovárico, prostático, pulmonar, colorrectal, pancreático, mamario y renal.

15 14. Uso de un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V), como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la administración simultánea, separada o secuencial con un
20 aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular, para la modulación del crecimiento neoplásico.

25 15. Uso de un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular para la fabricación de un medicamento para la administración simultánea, separada o

77

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

16. Uso de un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V), como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o profármaco
10 farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la administración simultánea, separada o secuencial con un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular, para la modulación del crecimiento neoplásico.

15

17. Uso de un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular para la fabricación de un medicamento para la administración simultánea, separada o secuencial con: (i) un compuesto de la fórmula (I), (II),
20 (IV) o (V), como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un taxano, para la modulación del crecimiento neoplásico.

25

18. Uso de un compuesto de la fórmula (I), (II),

77

78

(III), (IV) o (V), como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la administración simultánea separada o secuencial con: (i) un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular; y (ii) un taxano, para la modulación del crecimiento neoplásico.

10 19. Uso de un taxano para la fabricación de un medicamento para la administración simultánea, separada o secuencial con: (i) un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular; y (ii) un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la modulación del crecimiento neoplásico.

20 20. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en donde el aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular es un anticuerpo monoclonal.

21. Uso según la reivindicación 20, en donde el factor de crecimiento endotelial vascular es Avastin^{MR} (bevacizumab).

25

78

22. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, en donde el compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) es DMXAA o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

23. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22, en donde la modulación del crecimiento neoplásico es uno de cáncer ovárico, prostático, pulmonar, colorrectal, pancreático, mamario y renal.

10

24. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, en donde el taxano es paclitaxel o docetaxel.

25. Formulación farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V), como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular.

15

26. Formulación farmacéutica según la reivindicación 25, en donde la formulación farmacéutica comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

20

27. Formulación farmacéutica según la

80

reivindicación 25 ó la reivindicación 26, en donde la formulación está adaptada para la administración intravenosa.

5 28. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en donde el aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular es bevacizumab.

10 29. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, en donde el compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) es DMXAA o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 30. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, que comprende además un taxano.

20 31. Formulación farmacéutica según la reivindicación 30, en donde el taxano es paclitaxel o docetaxel.

25 32. Equipo que comprende, en combinación para el uso simultáneo, separado o secuencial en la modulación del crecimiento neoplásico, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V), como se define según cualquiera de

80

las reivindicaciones 1 a 6, ó una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y un aglutinante del factor de crecimiento endotelial vascular.

5 33. Equipo según la reivindicación 32, en donde el inhibidor del factor de crecimiento es bevacizumab.

 34. Equipo según la reivindicación 32 ó
reivindicación 33, en donde el compuesto de la fórmula (I)
10 es DMXAA o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

 35. Equipo según cualquiera de las
reivindicaciones 32 a 34, que comprende además, en
15 combinación para el uso simultáneo, separado o secuencial en la modulación del crecimiento neoplásico, un taxano.

 36. Equipo según la reivindicación 35, en donde el taxano es paclitaxel o docetaxel.

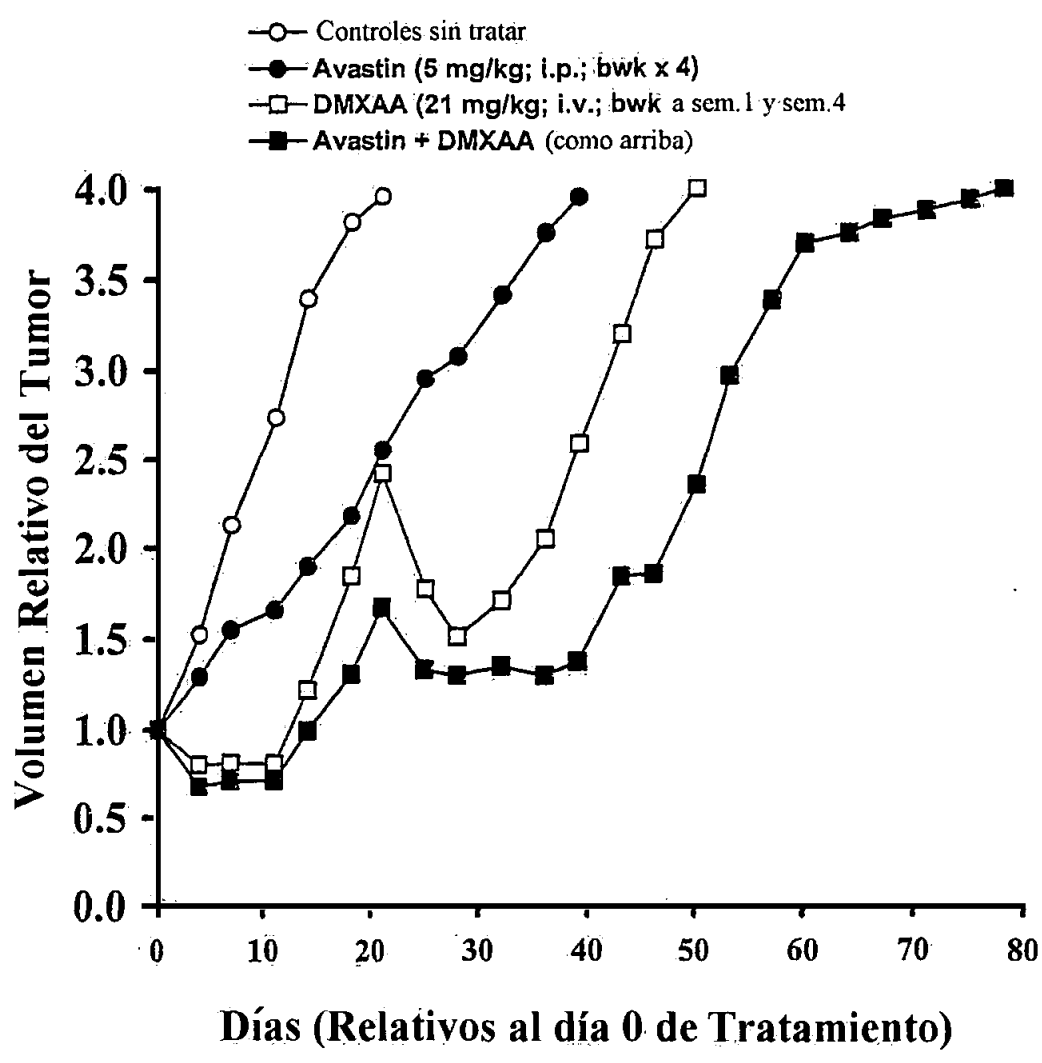


Fig. 1.

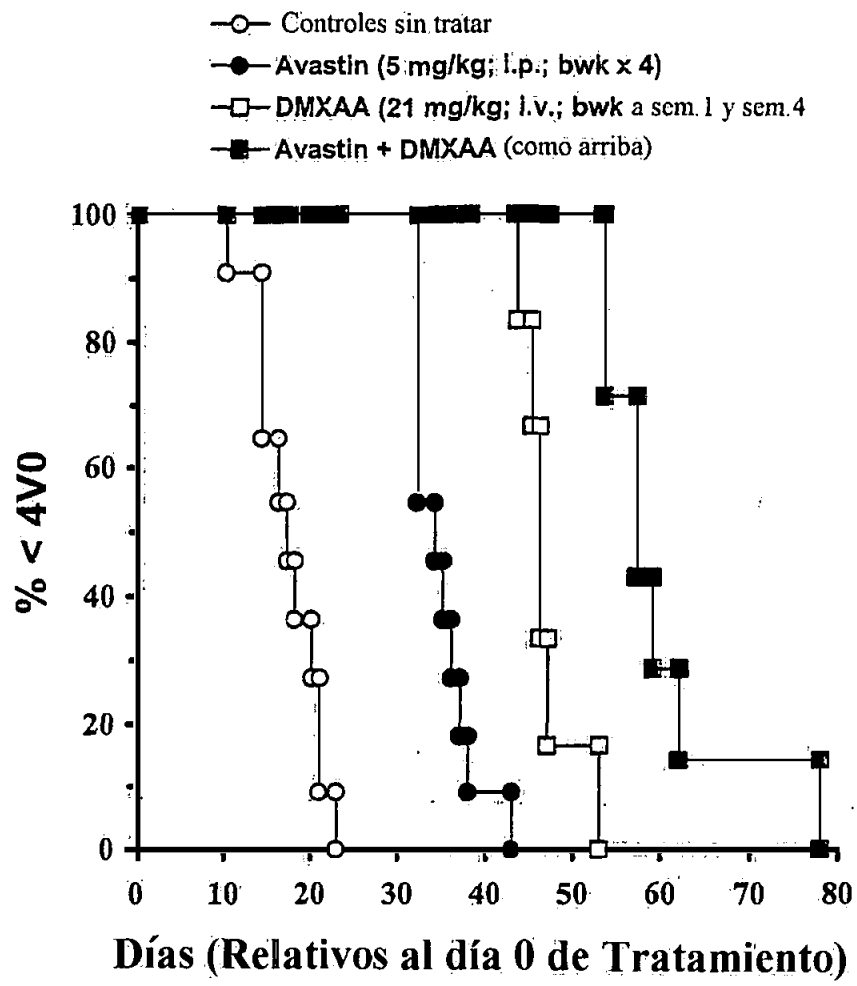


Fig. 2.

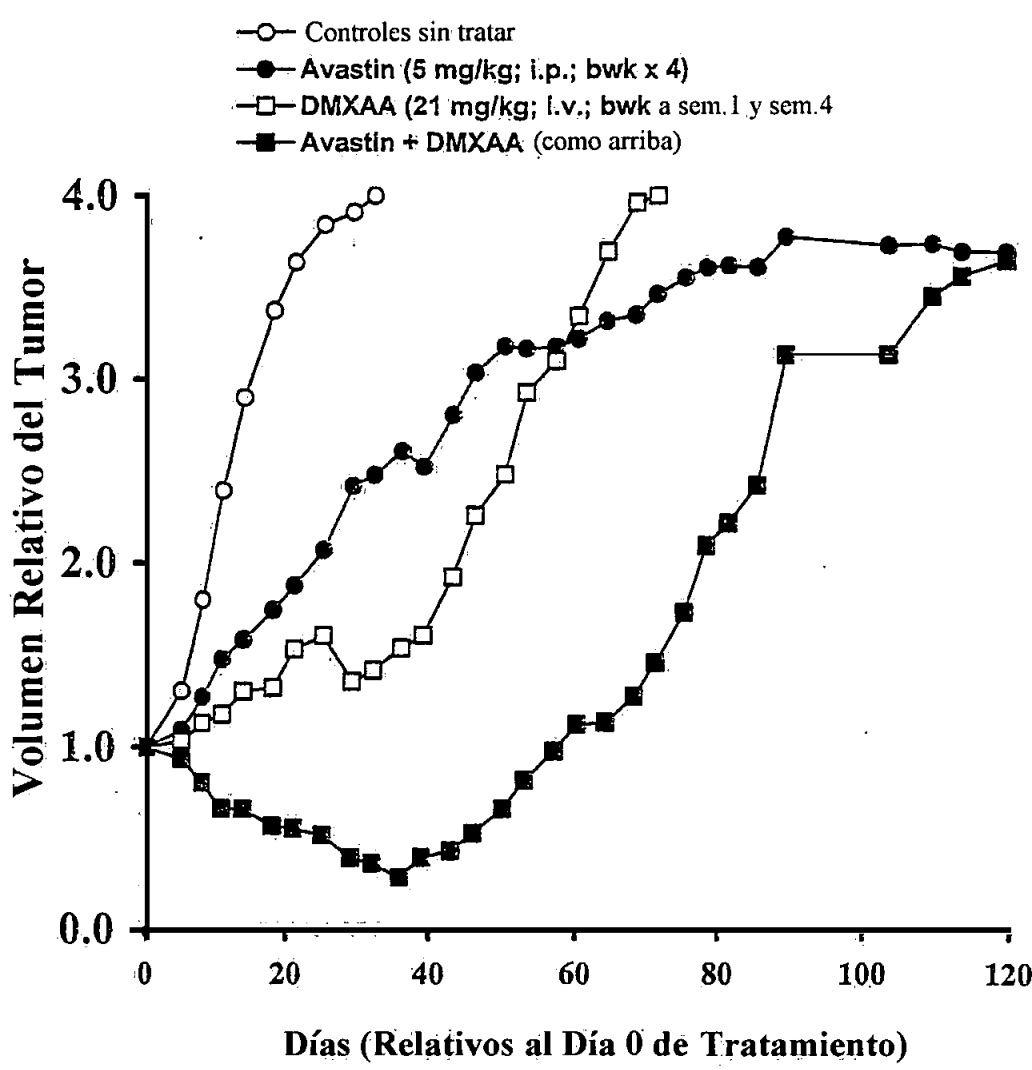


Fig. 3.

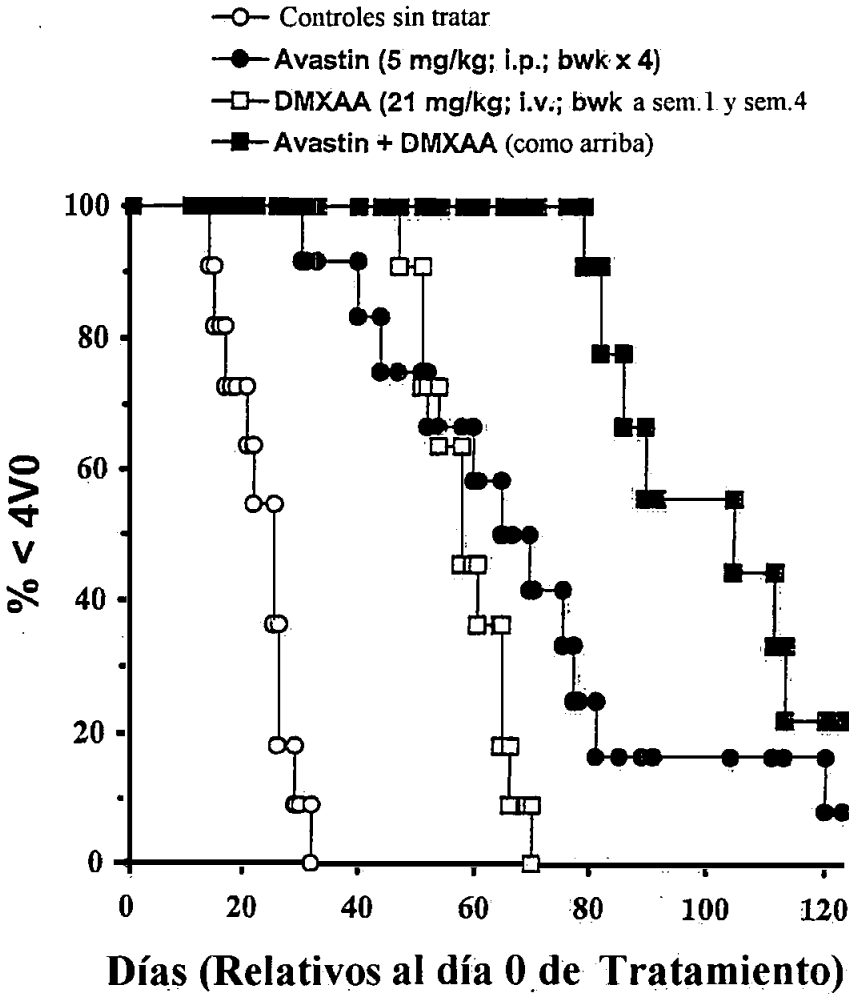


Fig. 4.

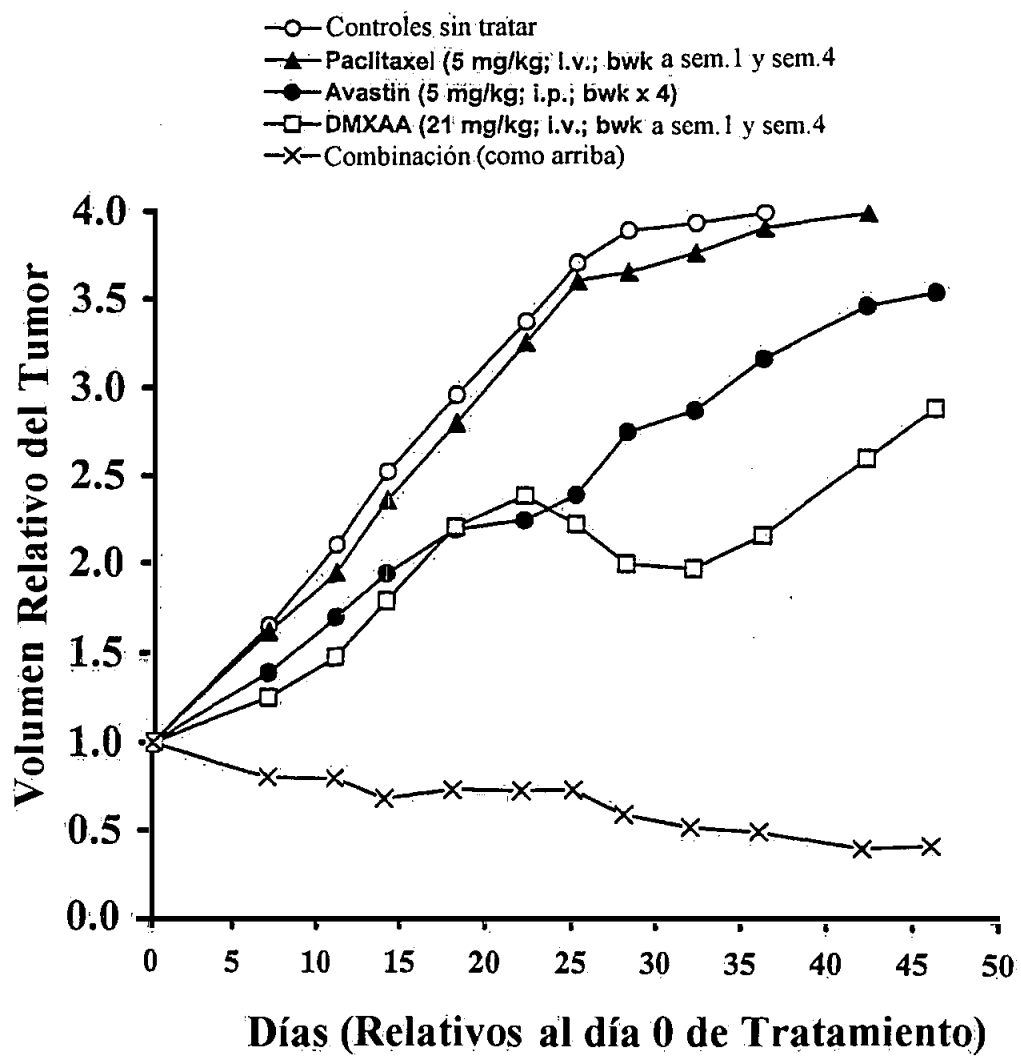


Fig. 5.

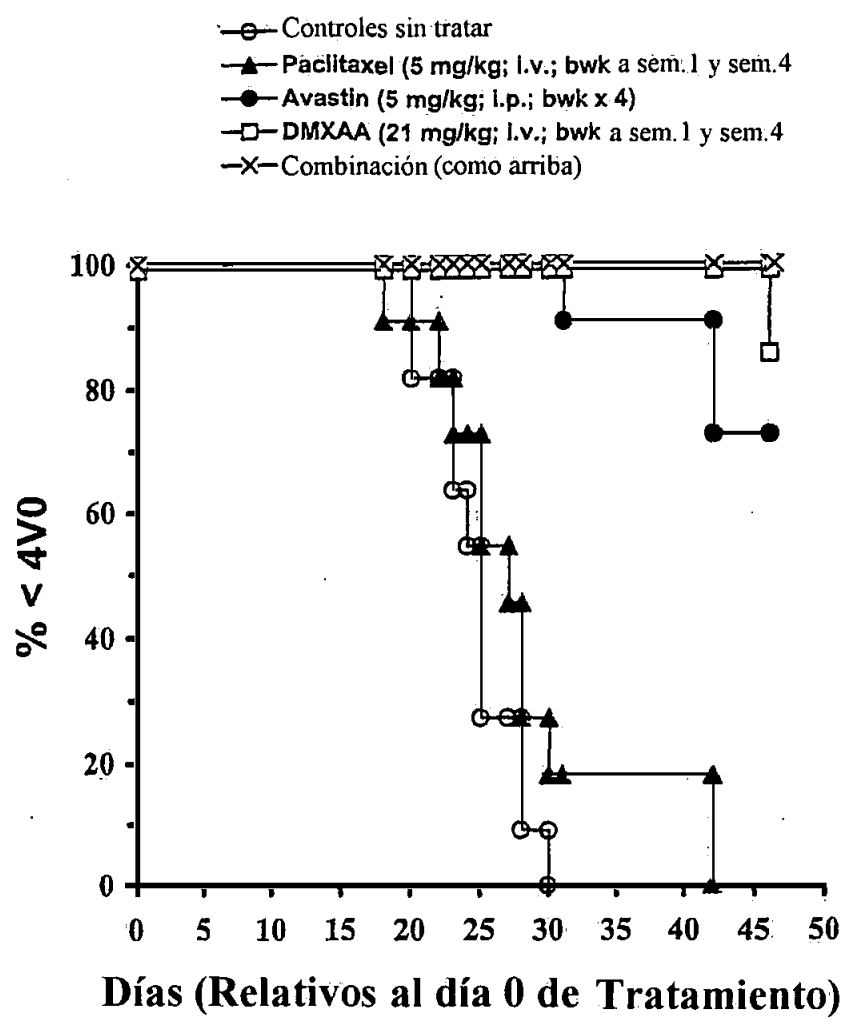


Fig. 6.

88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019852- -00000-0000

Fecha: 2008-02-26 16:40:42 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 1.1 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act:411 PRESENTACION Folios: 87

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ♦ Descripción de la invención [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edgar Navarro

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

89

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	8 19852
	Solicitud internacional	PCT/GB2006/003196
	Fecha inicio fase nacional	26/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4972

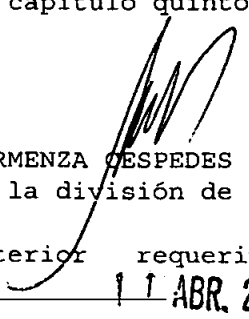
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

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