



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

QP

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD



PATENTE DE INVENCION

08-44912

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO «COMBINACIONES ANTINEOPLÁSICAS CON
INHIBIDOR DE OBJETIVO DE RAPAMICINA EN
MAMÍFEROS, HERCEPTINA, Y/O HKI-232

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE Wyeth

DOMICILIO NUOVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ÁLVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., Febrero, 2008

P2008/000176

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-044912- -00000-0000

Fecha: 2008-05-02 15:55:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

ión

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

4 Junio 2008

①

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: MOORE, Laurence, ZACHARCHUK, Charles y RABINDRAN, Sridhar, Krishna

Dirección: 30 Sunset Road, Newton, MA 02458, Estados Unidos de América, 5 Abbey Road, Westford, MA 01886, Estados Unidos de América y 2 Pamela Drive, Chestnut Ridge, NY 10977, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/042915

Fecha 02-NOV-06

Publicación Internacional No. WO/2007/056118

Fecha 18-MAY-07

⑥

Título (54)

COMBINACIONES ANTINEOPLASICAS CON INHIBIDOR DE OBJETIVO DE RAPAMICINA EN MAMIFEROS, HERCEPTINA, Y/O HKI-272

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 39/395

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

☒ X

NO

☐

US

US

04-NOV-05

14-AGO-06

60/733,562

60/837,509

⑨

Comprobante de pago No. 08-23083

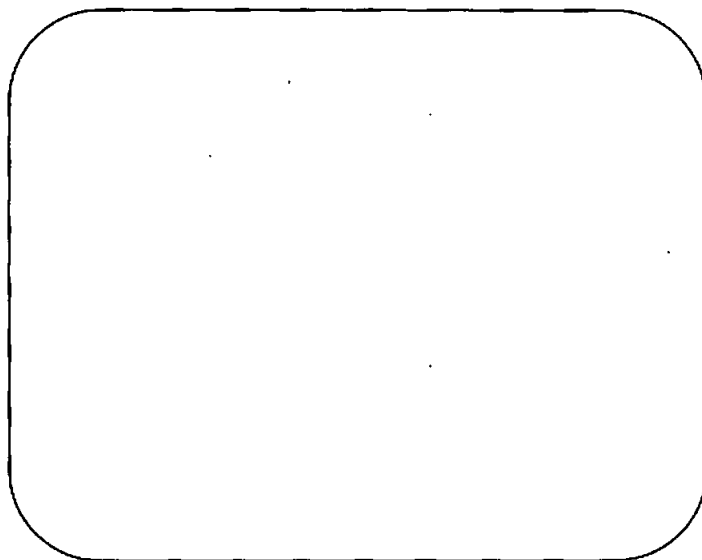
Fecha 17-MAR-08

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
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Reporte de búsqueda y opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad

11 FIGURA CARATERISTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.284

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2008 / 006

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 23,083
FECHA : MARZO 17 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-044912- -00000-0000

Fecha: 2008-05-02 15:55:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	116634	14/03/2008	52,393,300.00

***** CONCEPTO *****

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

CON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2007 (18.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/056118 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 39/395 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/042915

(22) International Filing Date:
2 November 2006 (02.11.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/733,562 4 November 2005 (04.11.2005) US
60/837,509 14 August 2006 (14.08.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MOORE, Lawrence [US/US]; 30 Sunset Road, Newton, MA 02458 (US). ZACHARCHUK, Charles [US/US]; 5 Abbey Road, Westford, MA 01886 (US). RABINDRAN, Sridhar, Krishna [US/US]; 2 Pamela Drive, Chestnut Ridge, NY 10977 (US).

(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and Howson, 501 Office Center Drive, Suite 210, Fort Washington, PA 19034 (US).

(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, GT, 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, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

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.

(54) Title: ANTINEOPLASTIC COMBINATIONS WITH MTOR INHIBITOR, HERCEPTIN, AND/OR HKI-272

(57) Abstract: A combination of temsirolimus and herceptin in the treatment of cancer is provided. A combination of temsirolimus and HKI-272 is provided. A combination of herceptin and HKI-272 is also provided. Regimens and kits for treatment of metastatic breast cancer, containing herceptin, temsirolimus and/or HKI-272, optionally in combination with other anti-neoplastic agents, or immune modulators are described.

WO 2007/056118 A1

ANTINEOPLASTIC COMBINATIONS WITH MTOR INHIBITOR, HERCEPTIN, AND/OR HKI-272

5 BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to the use of combinations of herceptin with an mTOR inhibitor and/or HKI-272, for the treatment of neoplasms associated with overexpression or amplification of HER2.

10 CCI-779, is rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid, an ester of rapamycin which has demonstrated significant inhibitory effects on tumor growth in both *in vitro* and *in vivo* models. This compound is now known generically under the name temsirolimus. The preparation and use of hydroxyesters of rapamycin, including temsirolimus, are described in US
15 Patents 5,362,718 and 6,277,983.

Temsirolimus exhibits cytostatic, as opposed to cytotoxic properties, and may delay the time to progression of tumors or time to tumor recurrence. Temsirolimus is considered to have a mechanism of action that is similar to that of sirolimus. Temsirolimus binds to and forms a complex with the cytoplasmic protein FKBP,
20 which inhibits an enzyme, mTOR (mammalian target of rapamycin, also known as FKBP12-rapamycin associated protein [FRAP]). Inhibition of mTOR's kinase activity inhibits a variety of signal transduction pathways, including cytokine-stimulated cell proliferation, translation of mRNAs for several key proteins that regulate the G1 phase of the cell cycle, and IL-2-induced transcription, leading to
25 inhibition of progression of the cell cycle from G1 to S. The mechanism of action of temsirolimus that results in the G1-S phase block is novel for an anticancer drug.

Metastatic breast cancer (MBC) is essentially incurable with standard therapy, and patients with MBC have a median survival of about 2 years after documentation of metastasis. As a consequence, the goals of treatment are to improve patients'
30 symptoms while trying to maintain (or improve, in certain cases) quality of life. Prolonging survival remains a clear goal, particularly in breast cancer that has overexpression or amplification of the her-2 oncogene.

Herceptin® (Trastuzumab) is an FDA-approved therapeutic monoclonal antibody for HER2 protein overexpressing metastatic breast cancer. A murine monoclonal antibody was described [see, US Patent 5,705,151]. The murine MAb4D5 molecule described in that document has been humanized in an attempt to improve its clinical efficacy by reducing immunogenicity and allowing it to support human effector functions. WO 92/22653. Later documents describe the development of a lyophilized formulation comprising full length humanized antibody huMAb4D5-8 described in WO 92/22653. Herceptin is currently approved by the FDA for the treatment of metastatic breast cancer that overexpresses HER2, (1) as a single agent after previous treatment of the metastatic breast cancer with one or more chemotherapy regimens and (2) in combination with paclitaxel in such patients without prior chemotherapy for their metastatic breast cancer. Moreover, there is evidence that the addition of herceptin to taxane adjuvant or neoadjuvant chemotherapy improves to patients with earlier stage breast cancer.

HKI-272, (E)-N-(4-[3-chloro-4-(2-pyridinyl methoxy) anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide, has been described as a promising anticancer drug candidate for the treatment of breast cancers and other HER-2-dependent cancers. Because it also inhibits the EGFR kinase with similar potency, HKI-272 may be useful to treat tumors that overexpress both HER-2 and EGFR and be more efficacious than a specific EGFR or HER-2 antagonist. S. K. Rabindran *et al*, "Antitumor Activity of HKI-272, an Orally Active, Irreversible Inhibitor of the HER-2 Tyrosine Kinase", *Cancer Research* 64, 3958-3965, June 1, 2004. See, US Patent No. 6,288,082; US Patent No. 6,297,258.

What is needed is an improved antineoplastic therapy.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 is a 3-dimensional contour plot with the plane at 0 % representing additive interaction, and peaks and valleys representing areas of synergy or antagonism, respectively, between the herceptin and HKI-272 in BT474 [HER-2+ (amplified); ATCC HTB-20] cells.

Fig. 2 is a 3-dimensional contour plot with the plane at 0 % representing additive interaction, and peaks and valleys representing areas of synergy or antagonism between the herceptin and HKI-272 in MCF-7 [HER-2⁺, EGFR⁺; adenocarcinoma; ATCC HTB22] cells.

5 Fig. 3 is a 3-dimensional contour plot with the plane at 0 % representing additive interaction, and peaks and valleys representing areas of synergy or antagonism between the herceptin and HKI-272 in MDA-MB-361 [HER-2⁺ (non-amplified); adenocarcinoma; ATCC HTB 27] cells.

10 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention provides the use of combinations comprising herceptin, an mTOR inhibitor and/or HKI-272 in the treatment of neoplasms. Thus, the invention provides for the combined use of a herceptin with an mTOR inhibitor, the combined use of herceptin with an HKI-272, the combined use of an mTOR inhibitor with HKI-
15 272, or the combined use of a herceptin with mTOR inhibitor and an HKI-272. The invention further provides products containing a herceptin in combination with an mTOR inhibitor and/or HKI-272 formulated for simultaneous, separate or sequential use in treating neoplasms in a mammal. The invention is also useful as an adjuvant and/or neoadjuvant therapy of earlier stages of breast cancer. The following detailed
20 description illustrates temsirolimus. However, other mTOR inhibitors may be substituted for temsirolimus in the methods, combinations and products described herein.

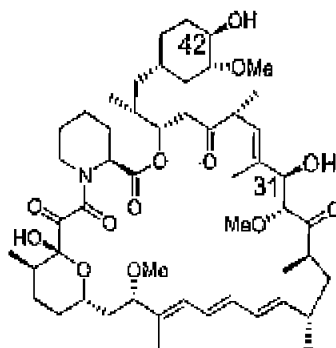
These methods, combinations and products are useful in the treatment of a variety of neoplasms associated with overexpression or amplification of HER2,
25 including, for example, lung cancers, including bronchioalveolar carcinoma and non small cell lung cancer, breast cancers, prostate cancers, myeloma, head and neck cancer, or transitional cell carcinoma; small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix.

In one embodiment, the combination of temsirolimus and herceptin is
30 particularly well suited for treatment of metastatic breast cancer. In another embodiment, the combination of herceptin and a mTOR inhibitor and/or an HKI-272,

are well suited for treatment of breast, kidney, bladder, mouth, larynx, esophagus, stomach, colon, ovary, and lung), and polycystic kidney disease.

As used herein, the term **mTOR inhibitor** means a compound or ligand, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that inhibits cell replication by blocking the progression of the cell cycle from G1 to S. The term includes the neutral tricyclic compound rapamycin (sirolimus) and other rapamycin compounds, including, e.g., rapamycin derivatives, rapamycin analogues, other macrolide compounds that inhibit mTOR activity, and all compounds included within the definition below of the term "a rapamycin". These include compounds with a structural similarity to "a rapamycin", e.g., compounds with a similar macrocyclic structure that have been modified to enhance therapeutic benefit. FK-506 can also be used in the method of the invention.

As used herein, the term **a rapamycin** defines a class of immunosuppressive compounds that contain the basic rapamycin nucleus as shown below.



The rapamycins of this invention include compounds that are chemically or biologically modified as derivatives of the rapamycin nucleus, while still retaining immunosuppressive properties. Accordingly, the term **a rapamycin** includes rapamycin, and esters, ethers, carbamates, oximes, hydrazones, and hydroxylamines of rapamycin, as well as rapamycins in which functional groups on the rapamycin nucleus have been modified, for example through reduction or oxidation. Also included in the term **a rapamycin** are pharmaceutically acceptable salts of rapamycins.

The term **a rapamycin** also includes 42- and/or 31-esters and ethers of rapamycin as described in the following patents, which are all hereby incorporated by

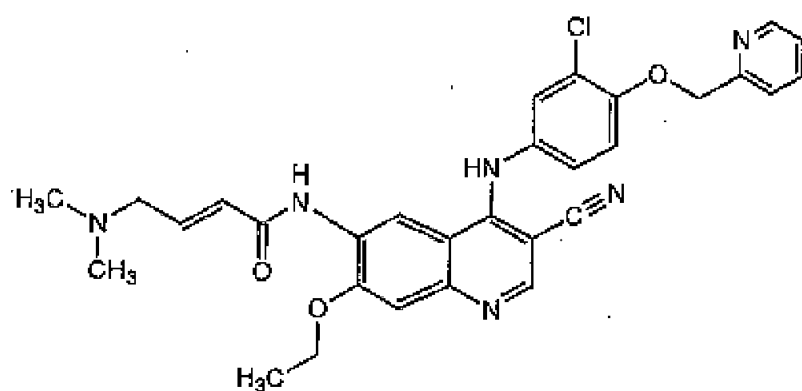
reference: alkyl esters (U.S. Patent No. 4,316,885); aminoalkyl esters (U.S. Patent No. 4,650,803); fluorinated esters (U.S. Patent No. 5,100,883); amide esters (U.S. Patent No. 5,118,677); carbamate esters (U.S. Patent No. 5,118, 678); silyl esters (U.S. Patent No. 5,120,842); aminodiester (U.S. Patent No. 5,162,333); sulfonate and sulfate esters (U.S. Patent No. 5,177,203); esters (U.S. Patent No. 5,221,670); alkoxyesters (U.S. Patent No. 5,233,036); O-aryl, -alkyl, -alkenyl, and -alkynyl ethers (U.S. Patent No. 5,258,389); carbonate esters (U.S. Patent No. 5,260,300); arylcarbonyl and alkoxycarbonyl carbamates (U.S. Patent No. 5,262,423); carbamates (U.S. Patent No. 5,302,584); hydroxyesters (U.S. Patent No. 5,362,718); hindered esters (U.S. Patent No. 5,385,908); heterocyclic esters (U.S. Patent No. 5,385,909); gem-disubstituted esters (U.S. Patent No. 5,385,910); amino alkanoic esters (U.S. Patent No. 5,389,639); phosphorylcarbamate esters (U.S. Patent No. 5,391,730); carbamate esters (U.S. Patent No. 5,411,967); carbamate esters (U.S. Patent No. 5,434,260); amidino carbamate esters (U.S. Patent No. 5,463,048); carbamate esters (U.S. Patent No. 5,480,988); carbamate esters (U.S. Patent No. 5,480,989); carbamate esters (U.S. Patent No. 5,489,680); hindered N-oxide esters (U.S. Patent No. 5,491,231); biotin esters (U.S. Patent No. 5,504,091); O-alkyl ethers (U.S. Patent No. 5,665,772); and PEG esters of rapamycin (U.S. Patent No. 5,780,462). The preparation of these esters and ethers is disclosed in the patents listed above.

Further included within the definition of the term a **rapamycin** are 27-esters and ethers of rapamycin, which are disclosed in U.S. Patent No. 5,256,790. Also described are C-27 ketone rapamycins which are reduced to the corresponding alcohol, which is in turn converted to the corresponding ester or ether. The preparation of these esters and ethers is disclosed in the patent listed above. Also included are oximes, hydrazones, and hydroxylamines of rapamycin are disclosed in U.S. Patent Nos. 5,373,014, 5,378,836, 5,023,264, and 5,563,145. The preparation of these oximes, hydrazones, and hydroxylamines is disclosed in the above-listed patents. The preparation of 42-oxorapamycin is disclosed in 5,023,263.

As used herein, the term a **CCI-779** means rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid (temsirolimus), and encompasses prodrugs, derivatives, pharmaceutically acceptable salts, or analogs thereof.

Examples of a rapamycin include, *e.g.*, rapamycin, 32-deoxorapamycin, 16-pent-2-ynyloxy-32-deoxorapamycin, 16-pent-2-ynyloxy-32(S)-dihydro-rapamycin, 16-pent-2-ynyloxy-32(S)-dihydro-40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin, 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin, rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid (CCI-779), 40-[3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate]-rapamycin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as disclosed in U.S. Patent No. 5,362,718, ABT578, or 40-(tetrazolyl)-rapamycin, 40-epi-(tetrazolyl)-rapamycin, *e.g.*, as disclosed in International Patent Publication No. WO 99/15530, or rapamycin analogs as disclosed in International Patent Publication No. WO 98/02441 and WO 01/14387, *e.g.*, AP23573. In another embodiment, the compound is CerticanTM (everolimus, 2-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin, Novartis, U.S. Patent No. 5,665,772).

As used herein, "an **HKI-272**" refers to a compound having the following core,

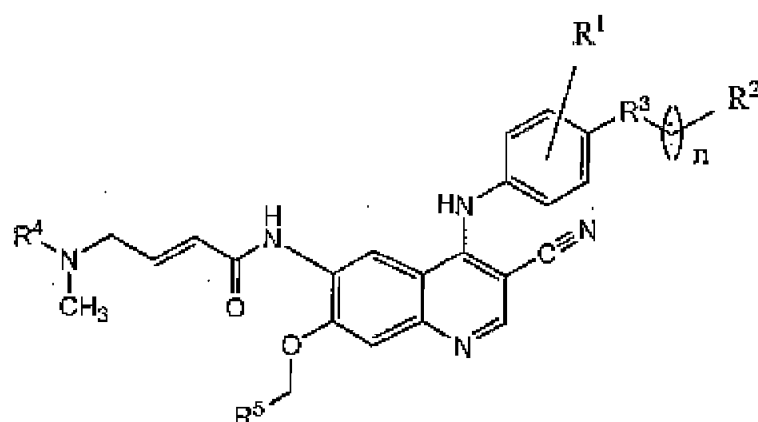


15

or a derivative or pharmaceutically acceptable salt thereof. Suitable derivatives may include, *e.g.*, an ester, ether, or carbamate. The core structure, HKI-272, has the chemical name (E)-N-(4-[3-chloro-4-(2-pyridinylmethoxy) anilino] -3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl) -4-(dimethylamino)-2-butenamide.

20

In one embodiment, the invention also provides for use of substituted 3-cyano quinolines having structure:



where R_1 is halogen;

R_2 is pyridinyl, thiophene, pyrimidine, thiazole, or phenyl optionally substituted with up to three substituents;

R_3 is -O- or -S-;

R_4 is methyl or $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

R_5 is ethyl or methyl; and

n is 0 or 1.

These compounds, of which HKI-272 is a species, are characterized by the ability to act as potent HER-2 inhibitors. *See, e.g.*, US Patent 6,288,082 and US Patent 6,297,258. These compounds and their preparation are described in detail in US Published Patent Application No. 2005/0059678. For convenience, HKI-272 is used throughout this specification. However, it will be understood that the compound of the structure provided above can be substituted for HKI-272 in the combinations with an mTOR inhibitor and/or hereceptin which are described in detail below.

The following standard pharmacological test procedure can be used to determine whether a compound is an mTOR inhibitor, as defined herein. Treatment of growth factor stimulated cells with an mTOR inhibitor like rapamycin completely blocks phosphorylation of serine 389 as evidenced by Western blot and as such constitutes a good assay for mTOR inhibition. Thus, whole cell lysates from cells stimulated by a growth factor (*e.g.* IGF1) in culture in the presence of an mTOR inhibitor should fail to show a band on an acrylamide gel capable of being labeled with an antibody specific for serine 389 of p70s6K.

12

It is preferred that the mTOR inhibitor used in the antineoplastic combinations of this invention is a rapamycin, and more preferred that the mTOR inhibitor is rapamycin, temsirolimus, or 42-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin. The preparation of 42-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin is described in U.S. Patent 5,665,772.

5 The preparation of temsirolimus is described in U.S. Patent 5,362,718. A regiospecific synthesis of temsirolimus is described in US Patent 6,277,983, which is hereby incorporated by reference. Still another regiospecific method for synthesis of temsirolimus is described in US Patent Publication No. 2005-0033046-A1, published Feb 10, 2005 (Application No. 10/903,062, filed July 30, 2004), and its counterpart,
10 International Patent Publication No. WO 2005/016935, published Apr 7, 2005.

Herceptin, and methods of making and formulating same have been described. See, e.g., US Patent 6,821,515; US Patent No. 6,399,063 and US Patent No. 6,387,371. Herceptin is available commercially from Genentech. As used herein, the term "a herceptin" includes includes trastuzumab and altered forms of, and derivatives
15 of, trastuzumab. The term "a herceptin" includes agents that target the same epitope on the Her-2 receptor as targeted by trastuzumab. The epitope is known from H.S. Chó *et al.*, Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab, *Nature* 421 (2003), pp. 756-760.

HKI-272 and methods of making and formulating same have been described.
20 See, e.g., US Published Patent Application No. 2005/0059678; US Patent No. 6,002,008, can also be used to prepare the substituted 3-quinoline compounds used this invention and are hereby incorporated by reference. In addition to the methods described in these documents, WO-9633978 and WO-9633980 describe methods that are useful for the preparation of these compounds. Although these methods describe
25 the preparation of certain quinazolines, they are also applicable to the preparation of correspondingly substituted 3-cyanoquinolines and are hereby incorporated by reference.

As used in accordance with this invention, the term "treatment" means treating a mammal having a neoplasm by providing said mammal an effective amount of a
30 combination of a two or three-way combination of the components selected from an mTOR inhibitor, a herceptin and/or HKI-272 with the purpose of inhibiting

13
progression of the neoplastic disease, growth of a tumor in such mammal, eradication of the neoplastic disease, prolonging survival of the mammal and/or palliation of the mammal.

As used in accordance with this invention, the term "providing," with respect to providing an mTOR inhibitor with herceptin and/or HKI-272, means either directly
5 administering the mTOR inhibitor, or administering a prodrug, derivative, or analog which will form an effective amount of the mTOR inhibitor within the body, along with herceptin and/or HKI-272 directly, or administering a prodrug, derivative, or analog which will form an effective amount of herceptin or HKI-272 in the body.

10 Use of a combination of an mTOR inhibitor (e.g., temsirolimus), a herceptin and/or HKI-272 also provides for the use of combinations of each of the agents in which one, two, or all three agents is used at subtherapeutically effective dosages. Subtherapeutically effective dosages may be readily determined by one of skill in the art, in view of the teachings herein. In one embodiment, the subtherapeutically
15 effective dosage is a dosage which is effective at a lower dosage when used in the combination regimen of the invention, as compared to the dosage that is effective when used alone. The invention further provides for one or more of the active agents in the combination of the invention to be used in a supratherapeutic amount, i.e., at a higher dosage in the combination than when used alone. In this embodiment, the
20 other active agent(s) may be used in a therapeutic or subtherapeutic amount.

The combinations of the invention may be in the form of a kit of parts. The invention therefore includes a product containing an mTOR inhibitor, a herceptin and/or HKI-272 as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential
25 delivery for the treatment of a neoplasm in a mammal in need thereof. In one embodiment, a product contains temsirolimus and a herceptin as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in treating a neoplasm in a mammal in need thereof. Optionally, the product further contains an HKI-272. HKI-272 may be separately formulated, e.g., for oral delivery. In another embodiment, a product contains temsirolimus and an HKI-272 as a combined preparation for
30 simultaneous, separate or sequential use in a neoplasm in a mammal in need thereof. Optionally, the product further contains herceptin. In yet another embodiment, the

product contains a herceptin and an HKI-272. Optionally, the product further contains an mTOR inhibitor. In one embodiment, the neoplasm is metastatic breast cancer.

In one embodiment, a pharmaceutical pack contains a course of treatment of a neoplasm for one individual mammal, wherein the pack contains units of an mTOR inhibitor in unit dosage form and units of herceptin in unit dosage form, optionally further in combination with units of an HKI-272 in unit dosage form. In another embodiment, a pharmaceutical pack contains a course of treatment of a neoplasm for one individual mammal, wherein the pack contains units of an mTOR inhibitor in unit dosage form and units of HKI-272 in unit dosage form, optionally further in combination with units of herceptin in unit dosage form. In yet another embodiment, a pharmaceutical pack contains a course of treatment of a neoplasm for one individual mammal, wherein the pack contains units of a herceptin in unit dosage form and units of HKI-272 in unit dosage form, optionally further in combination with units of an mTOR inhibitor in unit dosage form. In one embodiment, a pharmaceutical pack as described herein contains a course of treatment of metastatic breast cancer for one individual mammal.

Administration of the compositions may be oral, intravenous, respiratory (e.g., nasal or intrabronchial), infusion, parenteral (besides i.v., such as intralesional, intraperitoneal and subcutaneous injections), intraperitoneal, transdermal (including all administration across the surface of the body and the inner linings of bodily passages including epithelial and mucosal tissues), and vaginal (including intrauterine administration). Other routes of administration are also feasible, such as via liposome-mediated delivery; topical, nasal, sublingual, urethral, intrathecal, ocular or otic delivery, implants, rectally, intranasally.

While the components of the invention may be delivered via the same route, a product or pack according to the invention may contain a rapamycin, such as temsirolimus, for delivery by a different route than that of the herceptin or the HKI-272, e.g., one or more of the components may be delivered orally, while one or more of the others are administered intravenously. In one embodiment, temsirolimus is prepared for oral delivery, HKI-272 is prepared for oral delivery and herceptin is prepared for intravenous delivery. In another embodiment, both temsirolimus and

15 herceptin are prepared for intravenous delivery. In still another embodiment, all of the components are prepared for oral delivery. Optionally, other active components may be delivered by the same or different routes as the mTOR inhibitor (*e.g.*, temsirolimus) or herceptin. Other variations would be apparent to one skilled in the art and are contemplated within the scope of the invention.

The mTOR inhibitor plus herceptin combination may be administered in the absence of HKI-272. In one embodiment, these are the sole active antineoplastic agents utilized in the regimen. In another embodiment, the mTOR inhibitor/herceptin combination is administered in combination with HKI-272.

10 The mTOR inhibitor plus HKI-272 combination may be administered in the absence of herceptin. In another embodiment, the mTOR inhibitor/HKI-272 combination is administered in combination with herceptin. In one embodiment, these two and three-way combinations are the sole active antineoplastic agents utilized in the regimen. In another embodiment, these two and three-way combinations may
15 be utilized in further combination with other active agents.

The herceptin plus HKI-272 combination may be administered in the absence of an mTOR inhibitor. In another embodiment, the herceptin/HKI-272 combination is administered in combination with an mTOR inhibitor. In one embodiment, these two and three-way combinations are the sole active antineoplastic agents utilized in the
20 regimen. In another embodiment, these two and three-way combinations may be utilized in further combination with other active agents.

As is typical with oncology treatments, dosage regimens are closely monitored by the treating physician, based on numerous factors including the severity of the disease, response to the disease, any treatment related toxicities, age, and health of the
25 patient. Dosage regimens are expected to vary according to the route of administration.

It is projected that initial i.v. infusion dosages of the mTOR inhibitor (*e.g.*, temsirolimus) will be from about 5 to about 175 mg, or about 5 to about 25 mg, when administered on a weekly dosage regimen. It is projected that the oral dosage of an
30 mTOR useful in the invention will be 10 mg/ week to 250 mg/week, about 20 mg/week to about 150 mg/week, about 25 mg/week to about 100 mg/week, or about

30 mg/week to about 75 mg/week. For rapamycin, the projected oral dosage will be between 0.1 mg/day to 25 mg/day. Precise dosages will be determined by the administering physician based on experience with the individual subject to be treated.

Other dosage regimens and variations are foreseeable, and will be determined through physician guidance. It is preferred that the mTOR inhibitor is administered by i.v. infusion or orally, preferably in the form of tablets or capsules.

For herceptin, single doses and multiple doses are contemplated. In one embodiment, a single loading dose of herceptin is administered as a 90-minute intravenous infusion in a range of about 4- 5 mg/kg on day 1, followed by about 2 mg/kg per week starting on day 8. Typically, 3 weeks is 1 cycle. From 1, to 2 to 3, weeks may be provided between cycles. Herceptin may also be given at a dose of 6 mg/kg once every 3 - 4 weeks. In addition, herceptin may also be given after completion of chemotherapy as maintenance therapy.

For an HKI-272, it is desired that a compound of the invention is in the form of a unit dose. Suitable unit dose forms include tablets, capsules and powders in sachets or vials. Such unit dose forms may contain from 0.1 to 300 mg of a compound of the invention and preferably from 2 to 100 mg. Still further preferred unit dosage forms contain 5 to 50 mg of a compound of the present invention. The compounds of the present invention can be administered at a dose range of about 0.01 to 100 mg/kg or preferably at a dose range of 0.1 to 10 mg/kg. In one embodiment, the compounds are administered orally from 1 to 6 times a day, more usually from 1 to 4 times a day. Alternatively, the compounds may be administered through another suitable route, e.g., intravenous. In still another embodiment, the compounds are administered once a week. In certain situations, dosing with the HKI-272 may be delayed or discontinued for a brief period (e.g., 1, 2 or three weeks) during the course of treatment. Such a delay or discontinuation may occur once, or more, during the course of treatment. The effective amount will be known to one of skill in the art; it will also be dependent upon the form of the compound. One of skill in the art could routinely perform empirical activity tests to determine the bioactivity of the compound in bioassays and thus determine what dosage to administer.

These regimens may be repeated, or alternated, as desired. Other dosage regimens and variations are foreseeable, and will be determined through physician guidance.

For example, in one embodiment, the regimen further comprises
5 administration of a taxane, *e.g.*, docetaxel and paclitaxel [*e.g.*, a suspension of paclitaxel bound to albumen nanoparticles, which is available as Abraxane]. Paclitaxel may also be administered on a weekly schedule, at doses 60 - 100 mg/m² administered over 1 hour, weekly, or 2 - 3 weekly doses followed by a one week rest. In one embodiment, paclitaxel is administered intravenously over 3 hours at a dose of
10 175 mg/m², optionally followed by cisplatin at a dose of 75 mg/m²; or paclitaxel administered intravenously over 24 hours at a dose of 135 mg/m², optionally followed by cisplatin at a dose of 75 mg/m². In patients previously treated with therapy for carcinoma, paclitaxel can be injected at several doses and schedules. However, the optimal regimen is not yet clear. The recommended regimen is paclitaxel 135 mg/m²
15 or 175 mg/m² administered intravenously over 3 hours every 3 weeks. These doses may be altered as needed or desired.

Still other active agents may be included in a combination with an mTOR inhibitor and herceptin, including, *e.g.*, chemotherapeutic agents, such as alkylating agents; hormonal agents (*i.e.*, estramustine, tamoxifen, toremifene, anastrozole, or
20 letrozole); antibiotics (*i.e.*, plicamycin, bleomycin, mitoxantrone, idarubicin, dactinomycin, mitomycin, or daunorubicin); antimetabolic agents (*i.e.*, vinblastine, vincristine, teniposide, or vinorelbine, available as Navelbine); topoisomerase inhibitors (*i.e.*, topotecan, irinotecan, etoposide, or doxorubicin, *e.g.*, CAELYX or Doxil, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride); and other agents (*i.e.*,
25 hydroxyuracil, altretamine, rituximab, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginase, or gemtuzumab ozogamicin); biochemical modulating agents, imatinib, EGFR inhibitors such as EKB-569 or other multi-kinase inhibitors, *e.g.*, those that targets serine/threonine and receptor tyrosine kinases in both the tumor cell and tumor vasculature, or immunomodulators (*i.e.*, interferons, IL-2, or BCG). Examples of
30 suitable interferons include interferon α , interferon β , interferon γ , and mixtures thereof.

18

In one embodiment, the combination of an mTOR inhibitor and herceptin may be further combined with antineoplastic alkylating agents, e.g., those described in US 2002-0198137A1. Antineoplastic alkylating agents are roughly classified, according to their structure or reactive moiety, into several categories which include nitrogen
5 mustards, such as MUSTARGEN (meclorethamine), cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, and chlorambucil; azidines and epoxides, such as thiotepa, mitomycin C, dianhydrogalactitol, and dibromodulcitol; alkyl sulfinates, such as busulfan; nitrosoureas, such as bischloroethylnitrosourea (BCNU), cyclohexyl-
chloroethylnitrosourea (CCNU), and methylcyclohexylchloroethylnitrosourea
10 (MeCCNU); hydrazine and triazine derivatives, such as procarbazine, dacarbazine, and temozolomide; streptazoin, melphalan, chlorambucil, carmustine, methclorethamine, lomustine) and platinum compounds. Platinum compounds are platinum containing agents that react preferentially at the N7 position of guanine and adenine residues to form a variety of monofunctional and bifunctional adducts.
15 (Johnson S W, Stevenson J P, O'Dwyer P J. Cisplatin and Its Analogues. In Cancer Principles & Practice of Oncology 6th Edition. ed, DeVita V T, Hellman S, Rosenberg S A. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001. p. 378.) These compounds include cisplatin, carboplatin, platinum IV compounds, and multinuclear platinum complexes.

20 The following are representative examples of alkylating agents of this invention. Meclorethamine is commercially available as an injectable (MUSTARGEN). Cyclophosphamide is commercially available as an injectable (cyclophosphamide, lyophilized CYTOXAN, or NEOSAR) and in oral tablets (cyclophosphamide or CYTOXAN). Ifosfamide is commercially available as an
25 injectable (IFEX). Melphalan is commercially available as an injectable (ALKERAN) and in oral tablets (ALKERAN). Chlorambucil is commercially available in oral tablets (LEUKERAN). Thiotepa is commercially available as an injectable (thiotepa or THIOPLEX). Mitomycin is commercially available as an injectable (mitomycin or MUTAMYCIN). Busulfan is commercially available as an injectable (BUSULFEX)
30 and in oral tablets (MYLERAN). Lomustine (CCNU) is commercially available in oral capsules (CEENU). Carmustine (BCNU) is commercially available as an

19
intracranial implant (GLIADEL) and as an injectable (BICNU). Procarbazine is commercially available in oral capsules (MATULANE). Temozolomide is commercially available in oral capsules (TEMODAR). Cisplatin is commercially available as an injectable (cisplatin, PLATINOL, or PLATINOL-AQ). Carboplatin is commercially available as an injectable (PARAPLATIN). Oxiplatin is commercially available as ELOXATIN.

In another embodiment, a combination of the invention may further include treatment with an antineoplastic antimetabolite, such as is described in US Patent Publication No. US 2005-0187184A1 or US 2002-0183239 A1. As used in accordance with this invention, the term "antimetabolite" means a substance which is structurally similar to a critical natural intermediate (metabolite) in a biochemical pathway leading to DNA or RNA synthesis which is used by the host in that pathway, but acts to inhibit the completion of that pathway (*i.e.*, synthesis of DNA or RNA). More specifically, antimetabolites typically function by (1) competing with metabolites for the catalytic or regulatory site of a key enzyme in DNA or RNA synthesis, or (2) substitute for a metabolite that is normally incorporated into DNA or RNA, and thereby producing a DNA or RNA that cannot support replication. Major categories of antimetabolites include (1) folic acid analogs, which are inhibitors of dihydrofolate reductase (DHFR); (2) purine analogs, which mimic the natural purines (adenine or guanine) but are structurally different so they competitively or irreversibly inhibit nuclear processing of DNA or RNA; and (3) pyrimidine analogs, which mimic the natural pyrimidines (cytosine, thymidine, and uracil), but are structurally different so they competitively or irreversibly inhibit nuclear processing of DNA or RNA.

The following are representative examples of antimetabolites of this invention.

5-Fluorouracil (5-FU; 5-fluoro-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione) is commercially available in a topical cream (FLUOROPLEX or EFUDEX), a topical solution (FLUOROPLEX or EFUDEX), and as an injectable containing 50 mg/mL 5-fluorouracil (ADRUCIL or flurouracil). Floxuradine (2'-deoxy-5-fluorouridine) is commercially available as an injectable containing 500 mg/vial of floxuradine (FUDR or floxuradine). Thioguanine (2-amino-1,7-dihydro-6-H-purine-6-thione) is commercially available in 40 mg oral tablets (thioguanine). Cytarabine (4-amino-1-

- (beta)-D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinone) is commercially available as a liposomal injectable containing 10 mg/mL cytarabine (DEPOCYT) or as a liquid injectable containing between 1 mg - 1 g/vial or 20 mg/mL (cytarabine or CYTOSAR-U). Fludarabine (9-H-Purin-6-amine,2-fluoro-9-(5-O-phosphono-(beta)-D-a-
- 5 rabinofuranosyl) is commercially available as a liquid injectable containing 50 mg/vial (FLUDARA). 6-Mercaptopurine (1,7-dihydro-6H-purine-6-thione) is commercially available in 50 mg oral tablets (PURINETHOL). Methotrexate (MTX; N-[4-[(2,4-diamino-6-pteridiny)methyl]methylamino]benzoyl]-L-glutamic acid) is commercially available as a liquid injectable containing between 2.5 - 25 mg/mL and 20 mg - 1
- 10 g/vial (methotrexate sodium or FOLEX) and in 2.5 mg oral tablets (methotrexate sodium). Gemcitabine (2'-deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride ((beta)-isomer)), is commercially available as a liquid injectable containing between 200 mg - 1 g/vial (GEMZAR). Capecitabine (5'-deoxy-5-fluoro-N-[(pentyloxy)carbonyl]-cytidine) is commercially available as a 150 or 500 mg oral tablet (XELODA).
- 15 Pentostatin ((R)-3-(2-deoxy-(beta)-D-erythro-pentofuranosyl)-3,6,7,- 8-tetrahydroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol) is commercially available as a liquid injectable containing 10 mg/vial (NIPENT). Trimetrexate (2,4-diamino-5-methyl-6-[(3,4,5-trimethoxyanilino)methyl]quinazoline mono-D-glucuronate) is commercially available as a liquid injectable containing between 25 - 200 mg/vial (NEUTREXIN).
- 20 Cladribine (2-chloro-6-amino-9-(2-deoxy-(beta)-D-erythropento-furanosyl) purine) is commercially available as a liquid injectable containing 1 mg/mL (LEUSTATIN).

The term "biochemical modulating agent" is well known and understood to those skilled in the art as an agent given as an adjunct to anti-cancer therapy, which serves to potentate its antineoplastic activity, as well as counteract the side effects of

25 the active agent, e.g., an antimetabolite. Leucovorin and levofolinate are typically used as biochemical modulating agents for methotrexate and 5-FU therapy. Leucovorin (5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid) is commercially available as an injectable liquid containing between 5 - 10 mg/mL or 50 - 350 mg/vial (leucovorin calcium or WELLCOVORIN) and as 5 - 25 mg oral tablets (leucovorin calcium).

30 Levofolinate (pharmacologically active isomer of 5-formyltetrahydrofolic acid) is

commercially available as an injectable containing 25 - 75 mg levofolinate (ISOVORIN) or as 2.5 - 7.5 mg oral tablets (ISOVORIN).

In another embodiment, the combination of the invention further includes an active agent selected from among a kinase inhibitor. Particularly desirable are multi-
5 kinase inhibitors target serine/threonine and receptor tyrosine kinases in both the tumor cell and tumor vasculature. Examples of suitable kinase inhibitors are Sorafenib (BAY 43-9006, Bayer, commercially available as NEXAVAR), which has been granted Fast Track status by the FDA for metastatic renal cell cancer. Another suitable farnesyltransferase inhibitor is Zarnestra (R115777, tipifarnib). Yet another
10 compound is sunitinib (SUTENT). Still other suitable compounds that target Ras/Raf/MEK and/or MAP kinases include, *e.g.*, avastin, ISIS 5132, and MEK inhibitors such as CI-1040 or PD 0325901.

As described herein, subtherapeutically effective amounts of herceptin and temsirolimus may be used to achieve a therapeutic effect when administered in
15 combination. For example, herceptin may be provided at dosages of 5 to 50% lower, 10 to 25% lower, or 15 to 20% lower, when provided along with temsirolimus. For example, a resulting herceptin dosage can be from about 8 to 40 mg, or about 8 to 30 mg, or 8 to 25 mg. Subtherapeutically effective amounts of herceptin are expected to reduce the side-effects of herceptin treatment. The invention further provides for one
20 or more of the active agents in the combination of the invention to be used in a supratherapeutic amount, *i.e.*, at a higher dosage in the combination than when used alone. In this embodiment, the other active agent(s) may be used in a therapeutic or subtherapeutic amount.

The mTOR inhibitor, herceptin, HKI-272 or other active compounds used in
25 the combination and products of the invention may be formulated in any suitable manner. For example, oral formulations containing the mTOR inhibitor (and optionally, other active compounds) useful in combination and products of this invention may comprise any conventionally used oral forms, including tablets, capsules, buccal forms, troches, lozenges and oral liquids, suspensions or solutions.
30 Capsules may contain mixtures of the active compound(s) with inert fillers and/or diluents such as the pharmaceutically acceptable starches (*e.g.* corn, potato or tapioca

starch), sugars, artificial sweetening agents, powdered celluloses, such as crystalline and microcrystalline celluloses, flours, gelatins, gums, etc. Useful tablet formulations may be made by conventional compression, wet granulation or dry granulation methods and utilize pharmaceutically acceptable diluents, binding agents, lubricants, 5 disintegrants, surface modifying agents (including surfactants), suspending or stabilizing agents, including, but not limited to, magnesium stearate, stearic acid, talc, sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose calcium, polyvinylpyrrolidone, gelatin, alginic acid, acacia gum, xanthan gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, dextrin, sucrose, sorbitol, dicalcium 10 phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, talc, dry starches and powdered sugar. Preferred surface modifying agents include nonionic and anionic surface modifying agents. Representative examples of surface modifying agents include, but are not limited to, poloxamer 188, benzalkonium chloride, calcium stearate, cetostearyl alcohol, cetomacrogol emulsifying wax, sorbitan esters, colloidal 15 silicon dioxide, phosphates, sodium dodecylsulfate, magnesium aluminum silicate, and triethanolamine. Oral formulations herein may utilize standard delay or time release formulations to alter the absorption of the active compound(s). The oral formulation may also consist of administering the active ingredient in water or a fruit juice, containing appropriate solubilizers or emulsifiers as needed. Preferred oral 20 formulations for rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid are described in US Patent Publication No. 2004/0077677 A1, published April 22, 2004.

In some cases it may be desirable to administer the compounds directly to the airways in the form of an aerosol.

25 The compounds may also be administered parenterally or intraperitoneally. Solutions or suspensions of these active compounds as a free base or pharmacologically acceptable salt can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxy-propylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary 30 conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

23

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils. Preferred injectable formulations for rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid are described in US Patent Publication No. 2004/0167152 A1, published August 26, 2004.

For the purposes of this disclosure, transdermal administrations are understood to include all administrations across the surface of the body and the inner linings of bodily passages including epithelial and mucosal tissues. Such administrations may be carried out using the present compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in lotions, creams, foams, patches, suspensions, solutions, and suppositories (rectal and vaginal).

Transdermal administration may be accomplished through the use of a transdermal patch containing the active compound and a carrier that is inert to the active compound, is non toxic to the skin, and allows delivery of the agent for systemic absorption into the blood stream via the skin. The carrier may take any number of forms such as creams and ointments, pastes, gels, and occlusive devices. The creams and ointments may be viscous liquid or semisolid emulsions of either the oil-in-water or water-in-oil type. Pastes comprised of absorptive powders dispersed in petroleum or hydrophilic petroleum containing the active ingredient may also be suitable. A variety of occlusive devices may be used to release the active ingredient into the blood stream such as a semi-permeable membrane covering a reservoir containing the active ingredient with or without a carrier, or a matrix containing the active ingredient. Other occlusive devices are known in the literature.

Suppository formulations may be made from traditional materials, including cocoa butter, with or without the addition of waxes to alter the suppository's melting

point, and glycerin. Water soluble suppository bases, such as polyethylene glycols of various molecular weights, may also be used.

As used in this invention, the combination regimen can be given simultaneously or can be given in a staggered regimen, with the mTOR inhibitor being given at a different time during the course of chemotherapy than the herceptin. This time differential may range from several minutes, hours, days, weeks, or longer between administration of the at least two agents. Therefore, the term combination (or combined) does not necessarily mean administered at the same time or as a unitary dose, but that each of the components are administered during a desired treatment period. The agents may also be administered by different routes.

Pharmaceutical Packs/Kits:

The invention includes a product or pharmaceutical pack containing a course of an anti-neoplastic treatment for one individual mammal comprising one or more container(s) having one, one to four, or more unit(s) of an mTOR inhibitor (*e.g.*, temsirolimus) in unit dosage form and, optionally, one, one to four, or more unit(s) of herceptin, and optionally, another active agent.

In another embodiment, pharmaceutical packs contain a course of anti-neoplastic treatment for one individual mammal comprising a container having a unit of a rapamycin in unit dosage form, a containing having a unit of herceptin, and optionally, a container with another active agent. In other embodiments, the rapamycin is rapamycin, an ester (including a 42-ester, ether (including a 42-ether), oxime, hydrazone, or hydroxylamine of rapamycin. In another embodiment, the rapamycin is 42-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin.

In another embodiment, the rapamycin is temsirolimus, and the pack contains one or more container(s) comprising one, one to four, or more unit(s) of temsirolimus with the components described herein.

In some embodiments, the compositions of the invention are in packs in a form ready for administration. In other embodiments, the compositions of the invention are in concentrated form in packs, optionally with the diluent required to make a final solution for administration. In still other embodiments, the product contains a

compound useful in the invention in solid form and, optionally, a separate container with a suitable solvent or carrier for the compound useful in the invention.

In still other embodiments, the above packs/kits include other components, e.g., instructions for dilution, mixing and/or administration of the product, other
5 containers, syringes, needles, etc. Other such pack/kit components will be readily apparent to one of skill in the art.

The following examples illustrate the uses of the combinations of the invention. It will be readily understood that alterations or modifications, e.g., in the
10 formulation of the components, the routes of delivery, and the dosing, can be made for reasons known to those of skill in the art.

EXAMPLE 1: COMBINATION REGIMEN OF TEMSIROLIMUS (CCI-779) and HERCEPTIN IN TREATMENT OF NEOPLASMS

15 Dosing begins at month 1, day 1 with weekly intravenous (IV) temsirolimus and herceptin (IV) at the dosages provided below.

Temsirolimus and herceptin can be administered simultaneously, consecutively, or on alternative days.

20 Temsirolimus is administered IV weekly over a 30-minute period using an in-line filter and an automatic dispensing pump. Optionally, antihistamine (diphenhydramine, 25 to 50 mg IV or the equivalent) is administered about 30 minutes prior to temsirolimus infusion.

A herceptin loading dose is administered IV weekly over a 90 minute period. Weekly doses are administered, which are typically half the amount of the loading
25 dose. For example, a 4 mg/kg loading dose is typically followed by 2 mg/kg weekly doses. These amounts may be adjusted. In one embodiment, no loading dose is required and the same dose is administered throughout the course of treatment.

HERCEPTIN (mg/kg)	Temsirolimus Dose (mg)
2	15
4	25
6	50

Dose adjustments and/or delays for temsirolimus, and/or herceptin are permitted. For example, treatment may continue as described herein for six months, with weekly doses of temsirolimus. The herceptin may be provided on a weekly basis
5 for a cycle, e.g., three weeks. Typically, 2 to 3 weeks is provided between cycles.

In certain situations, dosing with the temsirolimus may be delayed or discontinued for a brief period (e.g., 1, 2 or three weeks) during the regimen. Similarly, a cycle of treatment with herceptin may be shortened by one or more weeks, lengthened by one or more weeks, or the period between cycles delayed or eliminated.
10 Such a delay or discontinuation may occur once, or more, during the course of treatment.

EXAMPLE 2: USE OF A COMBINATION REGIMEN OF HKI-272 AND TEMSIROLIMUS (CCI-779) IN TREATMENT OF NEOPLASMS

15 Dosing begins at month 1, day 1 with daily HKI-272 and weekly intravenous (IV) temsirolimus at the dosages provided below.

On month 1, day 1, HKI-272 is administered orally prior to temsirolimus. Temsirolimus is administered following HKI-272, preferably within 30 minutes.

20 Temsirolimus is administered IV weekly over a 30-minute period using an in-line filter and an automatic dispensing pump. Optionally, antihistamine (diphenhydramine, 25 to 50 mg IV or the equivalent) is administered about 30 minutes prior to temsirolimus infusion.

Thereafter, HKI-272 is taken orally once daily with food, preferably in the morning.

25

HKI-272 (mg)	Temsirolimus Dose (mg)
80	15
160	25
240	50

Dose adjustments and/or delays for HKI-272 and temsirolimus are permitted. For example, treatment may continue as described herein for six months, with daily doses of HKI-272 and weekly doses of temsirolimus. However, in certain situations, dosing with one or both drugs may be delayed or discontinued for a brief period (e.g., 1, 2 or three weeks) during the regimen course of treatment. Such a delay or discontinuation may occur once, or more, during the course of treatment.

EXAMPLE 3: USE OF A COMBINATION REGIMEN OF HKI-272, TEMSIROLIMUS (CCI-779), and HERCEPTIN IN TREATMENT OF NEOPLASMS

Dosing begins at month 1, day 1 with daily HKI-272 and weekly intravenous (IV) temsirolimus and herceptin (IV) at the dosages provided below.

On month 1, day 1, HKI-272 is administered orally prior to temsirolimus.

Temsirolimus and herceptin are administered following HKI-272, preferably within 30 minutes.

Temsirolimus is administered IV weekly over a 30-minute period using an in-line filter and an automatic dispensing pump. Optionally, antihistamine (diphenhydramine, 25 to 50 mg IV or the equivalent) is administered about 30 minutes prior to temsirolimus infusion.

A herceptin loading dose is administered IV weekly over a 90 minute period. Weekly doses are administered, which are typically half the amount of the loading dose. For example, a 4 mg/kg loading dose is typically followed by 2 mg/kg weekly doses. These amounts may be adjusted. In one embodiment, no loading dose is required and the same dose is administered throughout the course of treatment.

18

Thereafter, HKI-272 is taken orally once daily with food, preferably in the morning.

HKI-272 (mg)	HERCEPTIN (mg/kg)	Temsirolimus Dose (mg)
80	2	15
160	4	25
240	6	50

5

Dose adjustments and/or delays for HKI-272, temsirolimus, and/or herceptin are permitted. For example, treatment may continue as described herein for six months, with daily doses of HKI-272 and a weekly dose of temsirolimus. The herceptin may be provided on a weekly basis for a cycle, e.g., three weeks. Typically, 2 to 3 weeks is provided between cycles. However, in certain situations, dosing with the HKI-272 and/or temsirolimus may be delayed or discontinued for a brief period (e.g., 1, 2 or three weeks) during the regimen or course of treatment. Such a delay or discontinuation may occur once, or more, during the course of treatment.

Similarly, a cycle of treatment with herceptin may be shortened by one or more weeks, lengthened by one or more weeks, or the period between cycles delayed or eliminated. Such a delay or discontinuation may occur once, or more, during the course of treatment.

EXAMPLE 4: USE OF A COMBINATION REGIMEN OF HKI-272 and HERCEPTIN IN TREATMENT OF NEOPLASMS

The antineoplastic activity of the HKI-272 plus herceptin combination was confirmed in *in vitro* standard pharmacological test procedure. The following briefly describes the procedure used and the results obtained.

The combination was tested in three breast cancer cell lines of differing genotypes. More particularly, BT474 [HER-2+ (amplified); ATCC HTB-20] and is highly sensitive to both HKI-272 and Herceptin. MDA-MB-361 [HER-2⁺ (non-

amplified); adenocarcinoma; ATCC HTB 27] has lower levels of HER-2 without amplification and less sensitive to both herceptin and HKI-272. MCF-7 [HER-2⁺, EGFR⁻; adenocarcinoma; ATCC HTB22] has no HER-2 and is resistant to both Herceptin and HKI-272.

- 5 Cells from each of these cell lines were incubated in the presence of a range of concentrations (0.0041, 0.012, 0.037, 0.11, 0.33, 0.1, 3 $\mu\text{g}/\text{mg}$) for each drug. The cells were maintained in RPMI 1640 medium (Life Technologies, Inc., Gaithersburg, Md.) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS, Life Technologies) and 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ gentamicin (Life Technologies) under 7% CO_2 at 37 °C.
- 10 Cells were plated in 96-well microtiter dishes (12,000 cells/well for BT474 Cells, 6000 cells/well MCF-7 Cells and 10,000 cells/well for MDA-MB-361 Cells) in 100 μl RPMI 1640 medium containing 5% FBS and 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ gentamicin and incubated overnight at 37 °C. Compound dilutions were prepared in the same medium, at 2X final concentration, and 100 μl of the drug dilution was added to the cell-containing
- 15 wells.

- Serial dilutions of one compound were prepared in the presence of a fixed dose of a second compound. Alternatively, a checkerboard dilution series was employed. Cells were cultured for three days in the presence of the drugs. Untreated cells were included as controls. The percentage of surviving cells was determined
- 20 using sulforhodamine B (SRB, Sigma-Aldrich, St Louis, Mo.), a protein binding dye. Cellular protein was precipitated in each well by the addition of 50 μl 50% cold trichloroacetic acid. After 1 hour, the plates were washed extensively in water and dried. SRB dye reagent (0.4% SRB in 1% acetic acid, 80 μl per well) was added and plates were kept at room temperature for ten minutes. Plates were then washed
- 25 thoroughly in 1% acetic acid and dried. Cell-associated dye was dissolved in 10 mM Tris (150 μl) and the absorbance was read at 540 nm in a microtiter plate reader. The concentration of compound that caused a fixed percentage inhibition of growth was determined by plotting cell survival (relative to untreated cells) against the compound dose.

30

30

A model for studying drug interactions has been described by Prichard and Shipman [Antiviral Research. 14:181-206 (1990); Prichard, MN, et al., 1993. MacSynergy II. Version 1.0. User's manual. University of Michigan, Ann Arbor.] This is a 3-dimensional model: one for each drug and the third for the biological effect. Theoretical additive interactions are calculated from the individual dose-response curves, based on a dissimilar sites model of additivity (Bliss independence). The calculated additive surface, representing predicted cytotoxicity is subtracted from the experimental surface to reveal areas of enhanced toxicity (synergy) or reduced toxicity (antagonism). The resulting surface appears as a horizontal plane at 0% inhibition above the calculated additive surface, if the interaction is additive. Peaks and valleys deviating from this plane are indicative of synergy and antagonism, respectively. MacSynergy II, a Microsoft Excel-based software was used to perform all calculations automatically. This spreadsheet calculates the theoretical additive interactions, and locates and quantifies synergistic or antagonistic interactions that are significant at the 95% confidence levels. The results were plotted as a 3-dimensional plot, or as a contour plot with the plane at 0% representing additive interaction, and peaks and valleys representing areas of synergy or antagonism, respectively, between the two drugs.

For purposes of this study, the Prichard and Shipman method was modified to allow determination of the combination effects at different levels of statistical significance (p-values 0.05, 0.01, 0.001). A p-value of 0.05 is considered significant. The method of estimating statistical variability within each experiment was also modified. Variability was determined across all compound combinations, whereas in the original version, variability was estimated separately for each compound combination. It is believed that better estimates of the variability are obtained with the modified approach. In general, single points of synergy or antagonism are not considered representative of either synergistic or antagonistic activity. Thus, single point peaks or valleys are disregarded in the analysis. Furthermore, peaks or valleys that occur only along single concentration of one of the compounds are also disregarded, if no synergy or antagonism is observed at the adjacent, flanking

31

concentrations. Finally, all experiments are repeated at least twice and determinations of synergy and antagonism are made by examination of all the data.

Figs. 1 – 3 provide the results from a single set of experiments. In MDA-MB-361 cells, there is an area of antagonism at 0.11 – 3 $\mu\text{g/mL}$ herceptin for at a
5 concentration of 0.012 $\mu\text{g/mL}$ HKI-272 at the 95% confidence level. In MCF7 cells, there is an area of synergy at 0.037 – 0.33 $\mu\text{g/mL}$ herceptin for at a concentration of 0.11 $\mu\text{g/mL}$ HKI-272 at the 95% confidence level. For the BT474 cells, there is an area of antagonism at 0.33 – 1 $\mu\text{g/mL}$ herceptin for at a concentration of 0.11 $\mu\text{g/mL}$ HKI-272 at the 95% confidence level. When repeated at the 99% confidence level, no
10 statistically significant areas of antagonism or synergy were found. Based on the above criteria, the combination of herceptin and HKI-272 is considered additive across all concentrations.

The results of these standard pharmacological test procedures derived from multiple independent experiments, indicate that combinations of HKI-272 are not
15 significantly antagonistic or synergistic, but are additive over a range of concentrations. These data support the use of the combinations in the treatment of HER2+ cancers. As these combinations contain at least two active antineoplastic agents, the use of such combinations also provides for the use of combinations of each of the agents in which one or both of the agents is used at subtherapeutically effective
20 dosages, thereby lessening toxicity associated with the individual chemotherapeutic agent.

All patents, patent publications, articles, and other documents referenced herein are incorporated by reference. It will be clear to one of skill in the art that
25 modifications can be made to the specific embodiments described herein without departing from the scope of the invention.

CLAIMS:

1. A method of treating a neoplasm associated with overexpression or amplification of HER2 in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of active components comprising a herceptin and an mTOR inhibitor and/or HKI-272.
2. The method according to claim 1, wherein the combination comprises HKI-272.
3. The method according to claim 1 or 2, wherein one or more of the active components is provided in subtherapeutically effective amounts.
4. A method of treating a neoplasm associated with overexpression or amplification of HER2 in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination comprising a rapamycin and an HKI-272.
5. The method according to any one of claims 1 to 4, wherein the neoplasm is selected from the group consisting of lung cancers, including bronchioalveolar carcinoma and non small cell lung cancer, breast cancers, myeloma, prostate cancers, head and neck cancer, or transitional cell carcinoma; small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix.
6. The method according to any one of claims 1 to 5, wherein said combination further comprises another active component selected from the group consisting of one or more antineoplastic alkylating agent, one or more antimetabolite antineoplastic agents, one or more biochemical immune modulators, imatinib, one or more EGFR inhibitors, a multi-kinase inhibitor that targets serine/threonine and receptor tyrosine kinases in both the tumor cell and tumor vasculature or an interferon.

- 3
7. The method according to claim 6, wherein said antineoplastic agents are selected from the group consisting of meclorethamine, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, chlorambucil, thiotepa, mitomycin, busulfan, lomustine, carmustine, procarbazine, temozolomide, oxaliplatin, cisplatin, and carboplatin.
8. The method according to claim 7, wherein the antimetabolite antineoplastic agent is selected from the group consisting of: 5-fluorouracil; floxuridine; thioguanine; cytarabine; fludarabine; 6-mercaptopurine; methotrexate; gemcitabine; capecitabine; taxanes; pentostatin; trimetrexate; and cladribine.
9. The method according to claim 7, wherein the biochemical-modulating agent is selected from the group consisting of leucovorin and levofolinate.
10. The method according to claim 9, wherein the combination further comprises a taxane.
11. The method according to any one of claims 1 to 10, wherein the rapamycin is rapamycin.
12. The method according to any one of claims 1 to 10, wherein the rapamycin is 42-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin.
13. The method according to any one of claims 1 to 12, wherein the neoplasm is metastatic breast cancer.
14. Use of a rapamycin in the preparation of an antineoplastic medicament administrable in a regimen with a herceptin, or use of a herceptin in the preparation of a medicament administrable in a regimen with a rapamycin, said regimen optionally further comprising an HKI-272.

34

15. Use of a rapamycin in the preparation of an antineoplastic medicament administrable in a regimen with an HKI-272, or use of an HKI-272 in the preparation of a medicament administrable in a regimen with a rapamycin, said regimen optionally further comprising a herceptin.

16. Use of a herceptin in the preparation of an antineoplastic medicament administrable in a regimen with an HKI-272, or use of an herceptin in the preparation of a medicament administrable in a regimen with an HKI-272, said regimen optionally further comprising an mTOR inhibitor.

17. Use according to any one of claims 14 to 16, wherein the medicament is for the treatment of a neoplasm selected from the group consisting of lung cancers, including bronchioalveolar carcinoma and non small cell lung cancer, breast cancers, myeloma, prostate cancers, head and neck cancer, or transitional cell carcinoma; small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix.

18. Use according to any one of claims 14 to 17, wherein the rapamycin is rapamycin.

19. Use according to any one of claims 14 to 17, wherein the rapamycin is 42-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin.

20. Use according to any one of claims 14 to 19, wherein the medicament is for the treatment of metastatic breast cancer.

21. A regimen for treatment of breast cancer associated with overexpression or amplification of HER2, said method comprising:

delivering a dosage amount amount of a herceptin; and

delivering a dose of at least one additional compound selected from the group consisting of an mTOR inhibitor and a HKI-272.

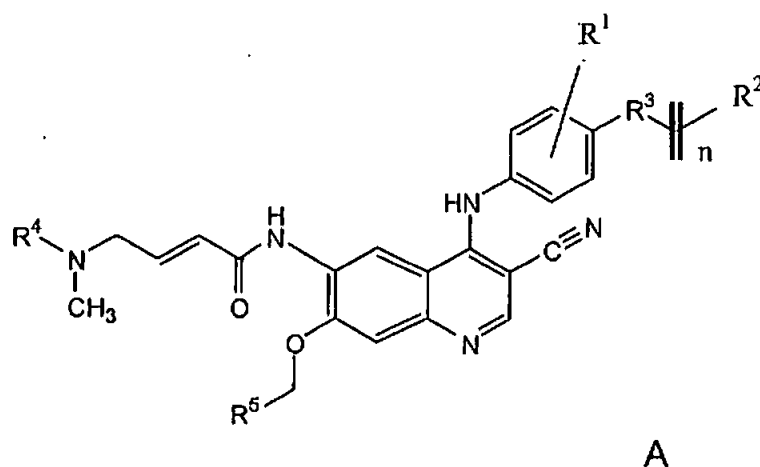
- 35
22. The regimen according to claim 21, wherein the rapamycin mTOR inhibitor is delivered intravenously.
23. The regimen according to claim 21, wherein the rapamycin is delivered weekly.
24. The regimen according to claim 21, wherein the rapamycin is delivered orally.
25. The regimen according to claim 21, wherein the rapamycin is delivered weekly.
26. The regimen according to claim 21, wherein the herceptin is delivered intravenously.
27. The regimen according to claim 21, wherein the herceptin is delivered for at least two weeks following at least one week off.
28. The regimen according to claim 21, wherein the herceptin is delivered for a period of four weeks followed by two weeks off.
29. The regimen according to claim 21, wherein the herceptin is delivered once every three to four weeks.
30. The regimen according to claim 21, wherein the rapamycin is rapamycin.
31. The regimen according to claim 30, wherein the rapamycin is temsirolimus.

32. The regimen according to claim 21, wherein the HKI-272 is delivered orally.
33. A product containing temsirolimus and a herceptin as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in treating a neoplasm in a mammal.
34. A product containing a rapamycin and an HKI-272 as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in treating a neoplasm in a mammal.
35. A product containing a herceptin and an HKI-272 as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in treating a ncoplasm in a mammal.
36. A pharmaceutical pack containing a course of an anti-neoplastic treatment for one individual mammal, wherein the pack contains (a) at least one unit of temsirolimus and (b) at least one unit of herceptin in unit dosage form.
37. A pharmaceutical pack containing a course of an anti-neoplastic treatment for one individual mammal, wherein the pack contains (a) at least one unit of a rapamycin and (b) at least one unit of HKI-272 in unit dosage form.
38. A pharmaceutical pack containing a course of an anti-ncoplastic treatment for one individual mammal, wherein the pack contains (a) at least one unit of herceptin and (b) at least one unit of HKI-272 in unit dosage form.
39. A pharmaceutical composition useful in treating a ncoplasm in a mammal, the composition comprising (a) at least one unit of temsirolimus and (b) at least one unit of a herceptin in unit dosage form, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

40. A pharmaceutical composition useful in treating a neoplasm in a mammal, the composition comprising (a) at least one unit of a rapamycin and (b) at least one unit of an HKI-272 in unit dosage form, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

41. A pharmaceutical composition useful in treating a neoplasm in a mammal, the composition comprising (a) at least one unit of a herceptin and (b) at least one unit of an HKI-272 in unit dosage form, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

42. Use of a rapamycin in the preparation of an antineoplastic medicament administrable in a regimen with a herceptin, or use of a herceptin in the preparation of a medicament administrable in a regimen with a rapamycin, said regimen optionally further comprising a compound having the formula A



where R_1 is halogen;

R_2 is pyridinyl, thiophene, pyrimidine, thiazole, or phenyl optionally substituted with up to three substituents;

R_3 is -O- or -S-;

R_4 is methyl or $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

R_5 is ethyl or methyl; and

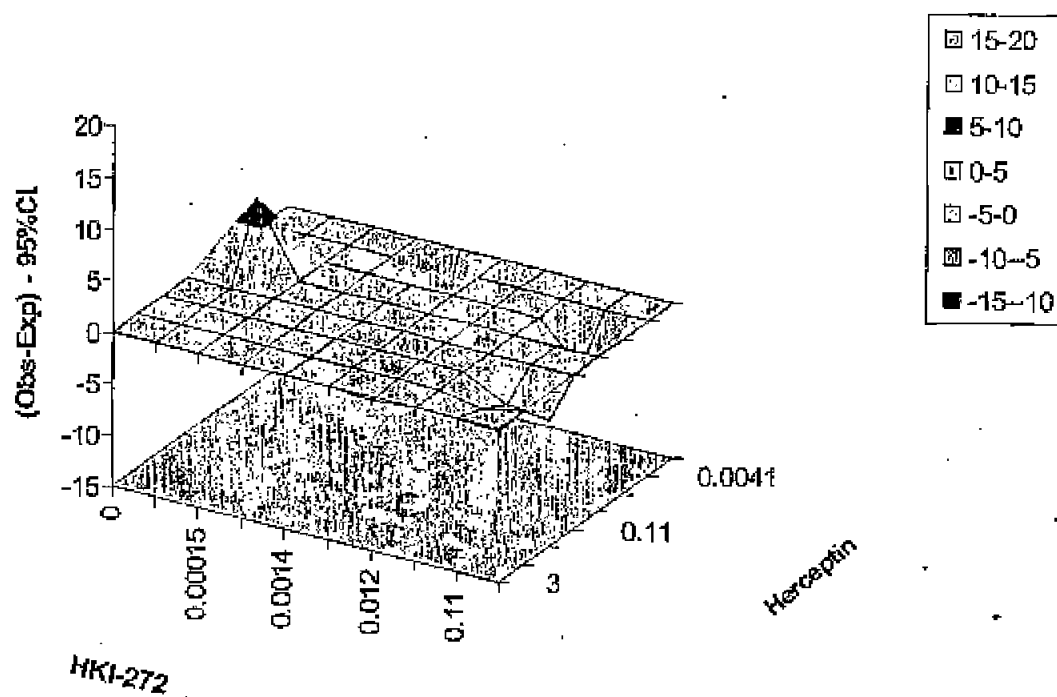
n is 0 or 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

43. Use of a rapamycin in the preparation of an antineoplastic medicament administrable in a regimen with a compound having the formula A (as illustrated and defined in claim 14) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or use of a compound having the formula A (as illustrated and defined in claim 14) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the preparation of a medicament administrable in a regimen with a rapamycin, said regimen optionally further comprising a herceptin.

44. Use of a herceptin in the preparation of an antineoplastic medicament administrable in a regimen with a compound having the formula A (as illustrated and defined in claim 14) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or use of an herceptin in the preparation of a medicament administrable in a regimen with a compound having the formula A (as illustrated and defined in claim 14) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said regimen optionally further comprising an mTOR inhibitor.

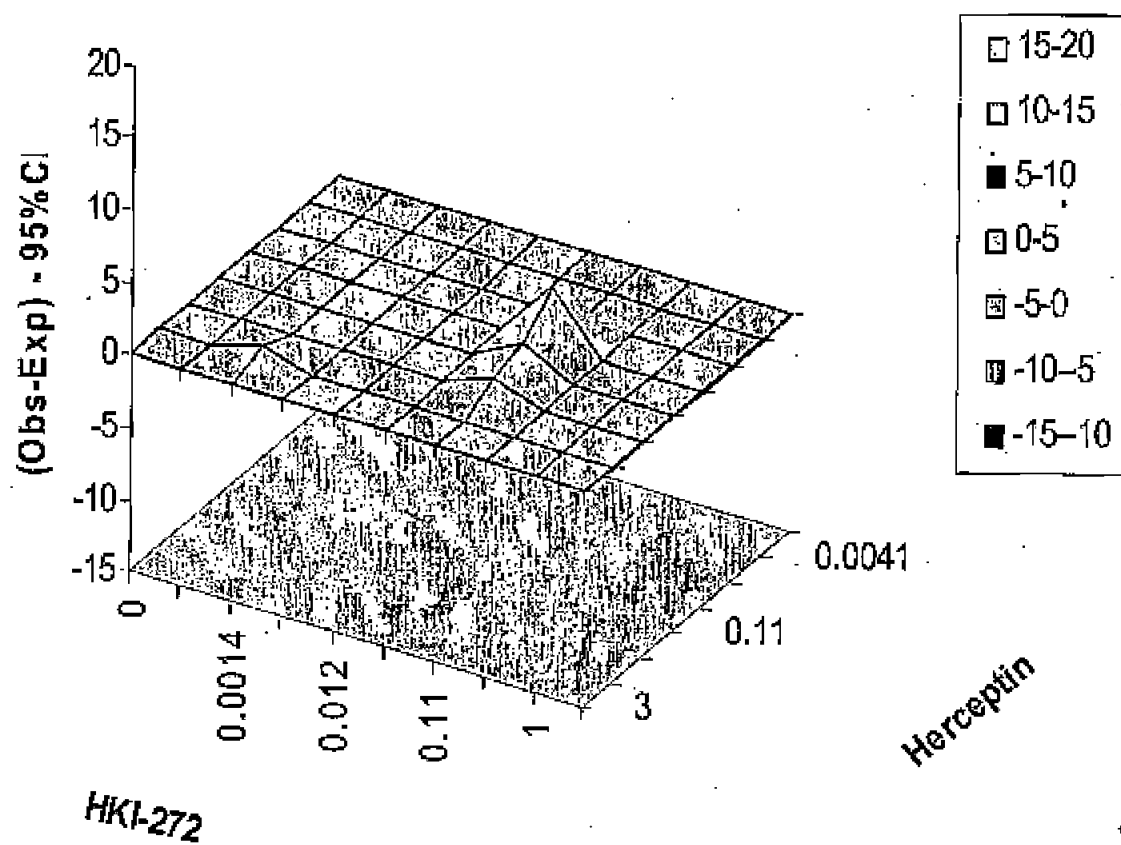
1/3

FIG. 1



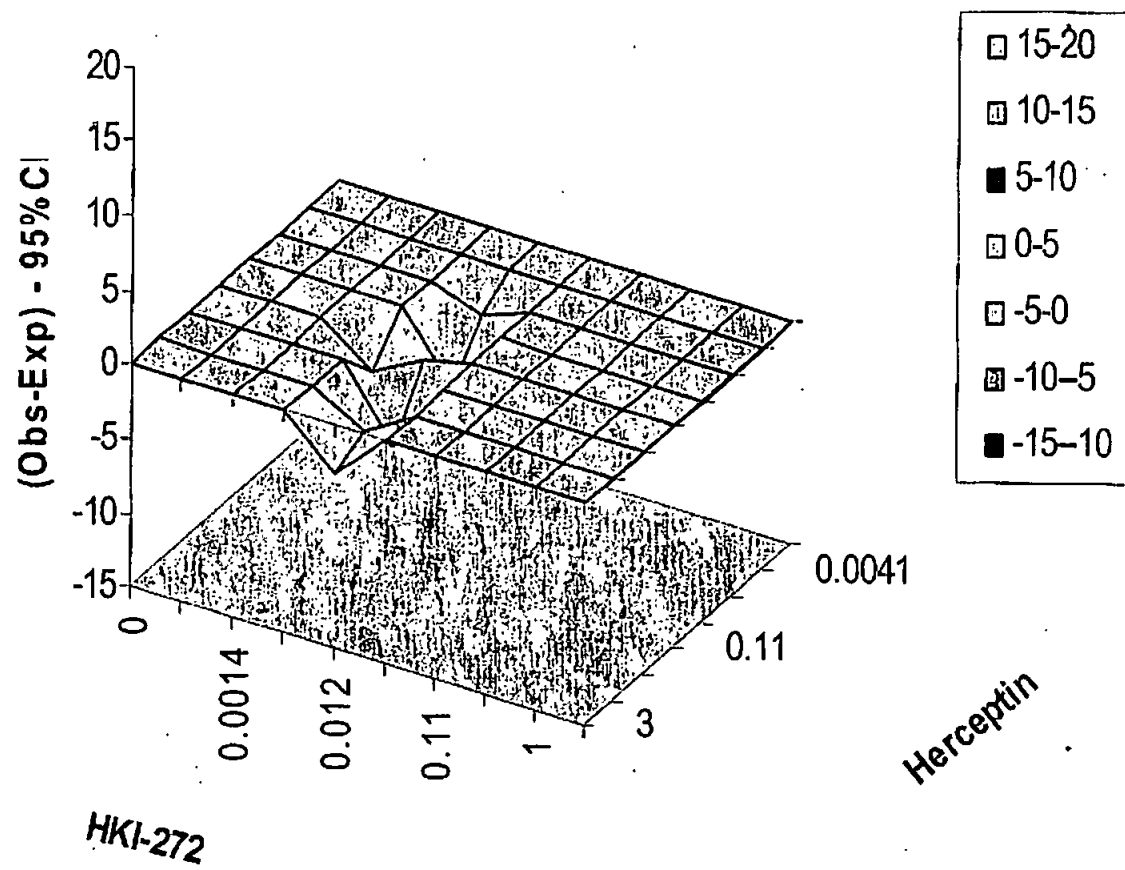
2/3

FIG. 2



3/3

FIG. 3



COMBINACIONES ANTINEOPLASICAS CON INHIBIDOR DE OBJETIVO
DE RAPAMICINA EN MAMIFEROS, HERCEPTINA, Y/O HKI-272

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere al uso de combinaciones de herceptina con un inhibidor de mTOR y/o HKI-272, para el tratamiento de neoplasmas asociados con sobreexpresión o amplificación de HER2.

CCI-779, es 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-
10 (hidroximetil)-2-metilpropiónico, un éster de rapamicina el cual ha demostrado importantes efectos inhibidores en crecimiento tumoral en modelos *in vitro* e *in vivo*. Actualmente, este compuesto es conocido de manera genérica bajo el nombre de temsirolimus. La preparación y uso de hidroxiésteres de rapamicina, incluyendo temsirolimus, se describen en las patentes de E.U.A.
15 5,362,718 y 6,277,983.

Temsirolimus presenta propiedades citostáticas, en lugar de citotóxicas, y puede retrasar el tiempo para el avance de tumores o el tiempo para la recurrencia de tumores. Se considera que temsirolimus tiene un mecanismo de acción que es similar a aquel de sirolimus. Temsirolimus se
20 une a y forma un complejo con la proteína citoplásmica FKBP, la cual inhibe una enzima, mTOR (objetivo de rapamicina en mamíferos, también conocida como proteína asociada con FKBP12-rapamicina [FRAP]). La inhibición de la actividad cinasa de mTOR inhibe una variedad de vías de transducción de

señal, incluyendo proliferación celular estimulada por citocinas, traducción de ARNm para varias proteínas clave que regulan la fase G1 del ciclo celular, y transcripción inducida por IL-2, lo que conduce a la inhibición del avance del ciclo celular de G1 a S. El mecanismo de acción de temsirolimus que da como
5 resultado el bloqueo de fase G1-S es novedoso para un fármaco anticáncer.

El cáncer de mama metastásico (MBC, por sus siglas en inglés) es esencialmente incurable con terapia estándar, y los pacientes con MBC tienen una supervivencia media de aproximadamente 2 años después de la documentación de metástasis. Como consecuencia, los objetivos del
10 tratamiento son mejorar los síntomas de los pacientes y tratar al mismo tiempo de mantener (o en ciertos casos mejorar) la calidad de vida. Prolongar la supervivencia continúa siendo un objetivo claro, particularmente en cáncer de mama que tiene la sobreexpresión o amplificación del encogen her-2.

Herceptin® (Trastuzumab) es un anticuerpo monoclonal
15 terapéutico aprobado por la FDA para la proteína HER2 que sobreexpresa el cáncer de mama metastásico. Se describió un anticuerpo monoclonal de murino [ver, patente de E.U.A. 5,705,151]. La molécula MAb4D5 de murino descrita en ese documento ha sido humanizada en un intento por mejorar su eficacia clínica al reducir la inmunogenicidad y permitirle que soporte
20 funciones efectoras humanas. WO 92/22653. Los documentos posteriores describen el desarrollo de una formulación liofilizada que comprende el anticuerpo humanizado de longitud total huMAb4D5-8 descrito en el documento WO 92/22653. La herceptina está actualmente aprobada por la

FDA para el tratamiento de cáncer de mama metastásico que sobreexpresa HER2, (1) como un solo agente después del tratamiento previo del cáncer de mama metastásico con uno o más regímenes de quimioterapia y (2) en combinación con paclitaxel en esos pacientes sin quimioterapia previa para su
5 cáncer de mama metastásico. Además, hay evidencia de que la adición de herceptina a la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante con taxano mejora los pacientes con cáncer de mama en etapa temprana.

HKI-272, (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-eto-
10 xio-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, se ha descrito como un candidato prometedor de fármaco anticáncer para el tratamiento de cánceres de mama y otros cánceres dependientes de HER-2. Debido a que también inhibe la cinasa EGFR con similar potencia, HKI-272 puede ser útil para tratar tumores que sobreexpresan tanto HER-2 como EGFR y puede ser más eficaz que un antagonista específico de EGFR o HER-2. S.K. Rabindran *et al*,
15 "Antitumor Activity of HKI-272, an Orally Active, Irreversible Inhibitor of the HER-2 Tyrosine Kinase", *Cancer Research* 64, 3958-3965, Junio 1, 2004. Ver, patente de E.U.A. No. 6,288,082; patente de E.U.A. No. 6,297,258.

Lo que se necesita es una terapia antineoplásica mejorada.

20

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un diagrama de contorno tridimensional con el plano en 0% representando interacción aditiva, y los picos y valles

representando áreas de sinergia o antagonismo, respectivamente, entre la herceptina y HKI-272 en células BT474 [HER-2+(amplificadas); ATCC HTB-20];

la figura 2 es un diagrama de contorno tridimensional con el plano en 0% representando interacción aditiva, y los picos y valles representando áreas de sinergia o antagonismo entre la herceptina y HKI-272 en células MCF-7 [HER-2⁺, EGFR⁻; adenocarcinoma; ATCC HTB22]; y

la figura 3 es un diagrama de contorno tridimensional con el plano en 0% representando interacción aditiva, y los picos y valles representando áreas de sinergia o antagonismo entre la herceptina y HKI-272 en células MDA-MB-361 [HER-2⁺ (no amplificadas); adenocarcinoma; ATCC HTB 27].

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15

Esta invención provee el uso de combinaciones que comprenden herceptina, un inhibidor de mTOR y/o HKI-272 en el tratamiento de neoplasmas. De esta forma, la invención provee el uso combinado de una herceptina con un inhibidor de mTOR, el uso combinado de herceptina con un HKI-272, el uso combinado de un inhibidor de mTOR con HKI-272, o el uso combinado de una herceptina con inhibidor de mTOR y un HKI-272. La invención provee además productos que contienen una herceptina en combinación con un inhibidor de mTOR y/o HKI-272 formulados para uso

20

simultáneo, separado o consecutivo en el tratamiento de neoplasmas en un mamífero. La invención también es útil como una terapia adyuvante y/o neoadyuvante de etapas tempranas de cáncer de mama. La siguiente descripción detallada ilustra el temsirolimus. Sin embargo, otros inhibidores de mTOR se pueden sustituir para temsirolimus en los métodos, combinaciones y productos descritos en la presente.

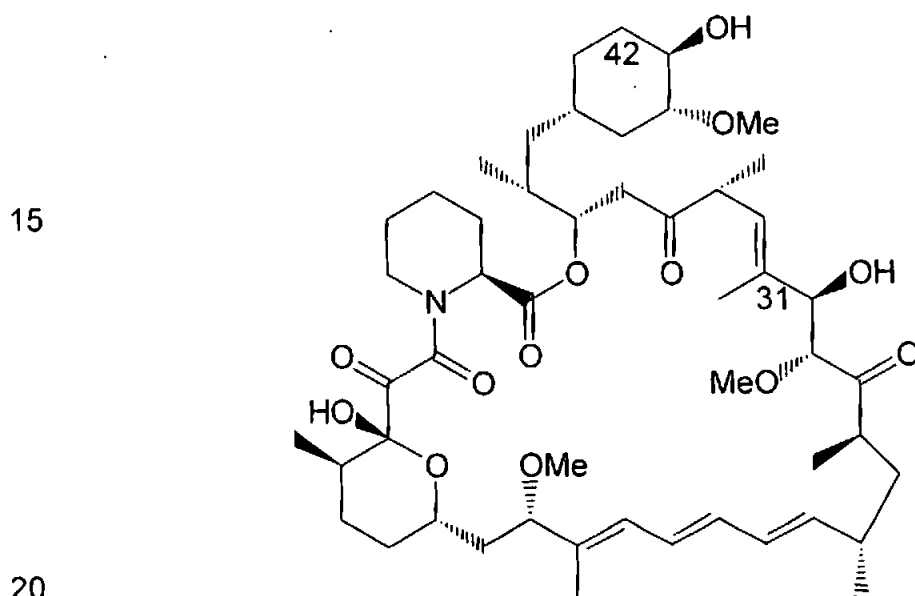
Estos métodos, combinaciones y productos son útiles en el tratamiento de una variedad de neoplasmas asociados con la sobreexpresión o amplificación de HER-2, incluyendo por ejemplo, cánceres de pulmón, que incluyen carcinoma bronquioalveolar y cáncer de pulmón de célula no pequeña, cánceres de mama, cánceres de próstata, mieloma, cáncer de cabeza y cuello, o carcinoma de células de transición; carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y células grandes del cuello uterino.

En una modalidad, la combinación de temsirolimus y herceptina está particularmente bien adaptada para el tratamiento de cáncer de mama metastásico. En otra modalidad, la combinación de herceptina y un inhibidor de mTOR y/o un HKI-272, está bien adaptada para el tratamiento de mama, riñón, vesícula, boca, laringe, esófago, estomago, colon, ovario, y pulmón, y enfermedad hepática poliquística.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibidor de mTOR" significa un compuesto o ligando, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que inhibe la replicación celular al bloquear el avance del ciclo celular de G1 a S. El término incluye el compuesto tricíclico neutro rapamicina

(sirolimus) y otros compuestos de rapamicina, que incluyen por ejemplo, derivados de rapamicina, análogos de rapamicina, otros compuestos macrólidos que inhiben la actividad de mTOR, y todos los compuestos incluidos en la definición siguiente del término "una rapamicina". Estos
5 incluyen compuestos con una similitud estructural a "una rapamicina", por ejemplo, compuestos con una estructura macrocíclica similar que han sido modificados para mejorar el beneficio terapéutico. FK-506 también puede ser utilizado en el método de la invención.

Como se utiliza en la presente, el término "una rapamicina"
10 define una clase de compuestos inmunosupresores que contienen el núcleo de rapamicina básico como se muestra a continuación.



Las rapamicinas de esta invención incluyen compuestos que están química o biológicamente modificados como derivados del núcleo de rapamicina, aunque al mismo tiempo retienen propiedades inmunosupresoras.

Por consiguiente, el término "una rapamicina" incluye rapamicina, y ésteres, éteres, carbamatos, oximas, hidrazonas e hidroxilaminas de rapamicina, así como rapamicinas en las cuales han sido modificados grupos funcionales en el núcleo de rapamicina, por ejemplo, a través de reducción u oxidación. En el

5 término de "una rapamicina" también se incluyen sales farmacéuticamente aceptables de rapamicinas.

El término "una rapamicina" también incluye 42- y/o 31- ésteres y éteres de rapamicina como se describe en las siguientes patentes, las cuales se incorporan todas como referencia: ésteres alquílicos (Patente de E.U.A. No. 4,316,885); ésteres aminoalquílicos (Patente de E.U.A. No. 4,650,803); ésteres fluorados (Patente de E.U.A. No. 5,100,883); ésteres de amida (Patente de E.U.A. No. 5,118,677); ésteres de carbamato (Patente de E.U.A. No. 5,118, 678); ésteres silílicos (Patente de E.U.A. No. 5,120,842); aminodiésteres (Patente de E.U.A. No. 5,162,333); ésteres de sulfonato y sulfato (Patente de E.U.A. No. 5,177,203); ésteres (Patente de E.U.A. No. 5,221,670); alcoxiésteres (Patente de E.U.A. No. 5,233,036); O-aril, -alquil, -alquenil, y -alquinil éteres (Patente de E.U.A. No. 5,258,389); ésteres de carbonato (Patente de E.U.A. No. 5,260,300); carbamatos de arilcarbonilo y alcóxicarbonilo (Patente de E.U.A. No. 5,262,423); carbamatos (Patente de

10 20 E.U.A. No. 5,302,584); hidroxíésteres (Patente de E.U.A. No. 5,362,718); ésteres impedidos (Patente de E.U.A. No. 5,385,908); ésteres heterocíclicos (Patente de E.U.A. No. 5,385,909); ésteres gem-disustituídos (Patente de E.U.A. No. 5,385,910); ésteres amino alcanóicos (Patente de E.U.A. No.

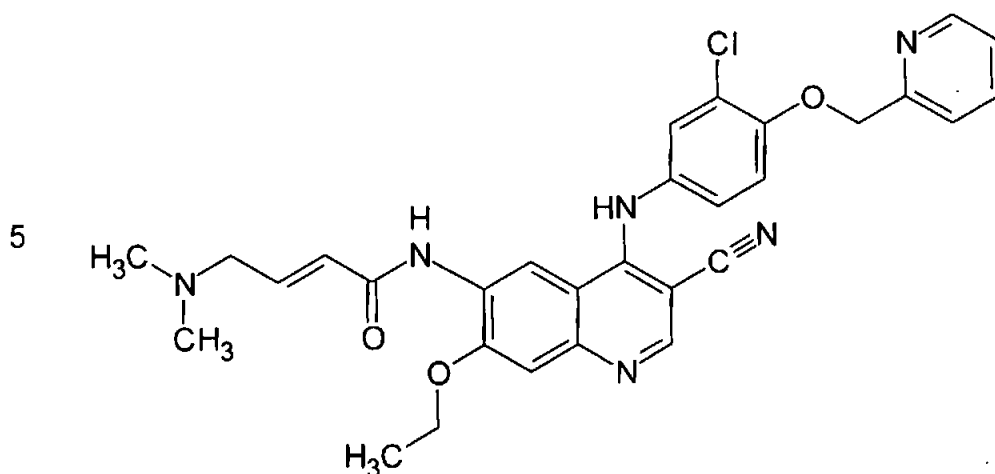
5,389,639); ésteres de fosforilcarbamato (Patente de E.U.A. No. 5,391,730); ésteres de carbamato (Patente de E.U.A. No. 5,411,967); ésteres de carbamato (Patente de E.U.A. No. 5,434,260); ésteres de amidino carbamato (Patente de E.U.A. No. 5,463,048); ésteres de carbamato (Patente de E.U.A. No. 5,480,988); ésteres de carbamato (Patente de E.U.A. No. 5,480,989); ésteres de carbamato (Patente de E.U.A. No. 5,489,680); ésteres de N-óxido impedidos (Patente de E.U.A. No. 5,491,231); ésteres de biotina (Patente de E.U.A. No. 5,504,091); O-alkil éteres (Patente de E.U.A. No. 5,665,772); y ésteres de PEG de rapamicina (Patente de E.U.A. No. 5,780,462). La preparación de estos ésteres y éteres se describe en las patentes arriba mencionadas.

Se incluyen además dentro de la definición del término "una rapamicina", 27-ésteres y éteres de rapamicina, los cuales se describen en la Patente de E.U.A. No. 5,256,790. También se describen rapamicinas de cetona C-27 las cuales se reducen al alcohol correspondiente, el cual a su vez, se convierte en el éster o éter correspondiente. La preparación de estos ésteres y éteres se describe en la patente arriba mencionada. También se incluyen oximas, hidrazonas, e hidroxilaminas de rapamicina y se describen en las patentes de E.U.A. Nos. 5,373,014, 5,378,836, 5,023,264, y 5,563,145. La preparación de estas oximas, hidrazonas, e hidroxilaminas se describe en las patentes arriba mencionadas. La preparación de 42-oxorrapamicina se describe en 5,023,263.

Como se utiliza en la presente, el término "un CCI-779" significa 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (temsirolimus), y abarca profármacos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, o sus análogos.

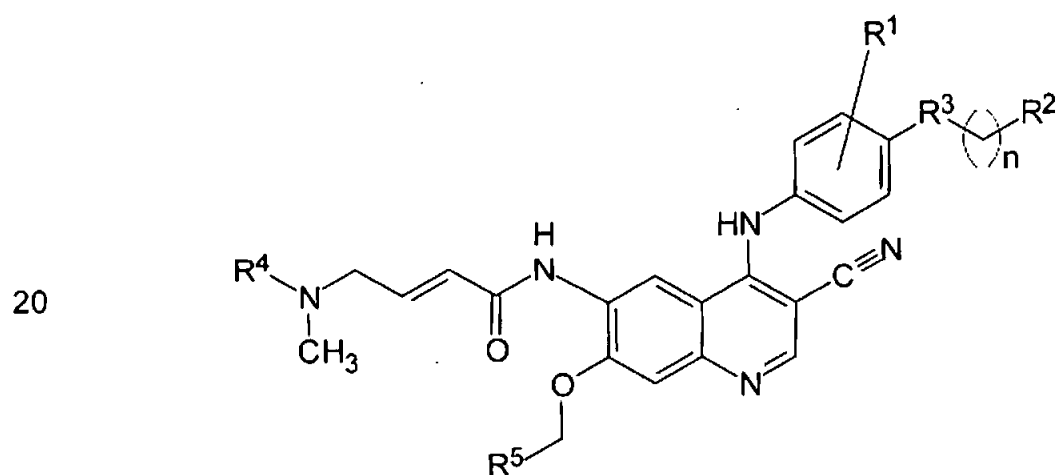
5 Ejemplos de una rapamicina incluyen, por ejemplo, rapamicina, 32-desoxorrapamicina, 16-pent-2-ililoxi-32-desoxorrapamicina, 16-pent-2-ililoxi-32(S)-dihidro-rapamicina, 16-pent-2-ililoxi-32(S)-dihidr-o-40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779), 40-[3-hidroxi-10 2-(hidroximetil)-2-met-ilpropanoato]-rapamicina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como se describe en la Patente de E.U.A. No. 5,362,718, ABT578, o 40-(tetrazolil)-rapamicina, 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina, por ejemplo, como se describe en la Publicación de Patente Internacional No. WO 99/15530, o análogos de rapamicina como se describe en la Publicación 15 de Patente Internacional No. WO 98/02441 y WO 01/14387, por ejemplo, AP23573. En otra modalidad, el compuesto es CerticanTM (everolimo, 2-O-(2-hidroxi)etil rapamicina, Novartis, Patente de E.U.A. No. 5,665,772).

Como se utiliza en la presente, "un HKI-272" se refiere a un compuesto que tiene el siguiente núcleo,



o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los derivados
 10 adecuados pueden incluir, por ejemplo, un éster, éter, o carbamato. La
 estructura de núcleo, HKI-272, tiene el nombre químico (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-
 piridinilmetoxi) anilino] -3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-
 butenamida.

En una modalidad, la invención también provee el uso de 3-ciano
 15 quinolinas sustituidas que tienen la estructura:



en donde R_1 es halógeno;

R_2 es piridinilo, tiofeno, pirimidina, tiazol, o fenilo opcionalmente sustituido hasta con tres sustituyentes;

R_3 es $-O-$ o $-S-$;

5 R_4 es metilo o $CH_2CH_2OCH_3$;

R_5 es etilo o metilo; y

n es 0 o 1.

Estos compuestos, de los cuales HKI-272 es una especie, están caracterizados por la capacidad de actuar como potentes inhibidores de HER-

10 2. Ver por ejemplo, la patente de E.U.A. 6,288,082 y la patente de E.U.A. 6,297,258. Estos compuestos y su preparación se describen a detalle en la solicitud de patente publicada de E.U.A. No. 2005/0059678. Para conveniencia, HKI-272 se utiliza a lo largo de esta especificación. Sin embargo, se entenderá que el compuesto de la estructura arriba
15 proporcionada puede sustituirse por HKI-272 en las combinaciones con un inhibidor de mTOR y/o herceptina, que se describen a detalle más adelante.

El siguiente procedimiento de prueba farmacológico estándar se puede utilizar para determinar si un compuesto es un inhibidor de mTOR, como se define en la presente. El tratamiento de células estimuladas por el
20 factor de crecimiento con un inhibidor de mTOR similar a rapamicina bloquea completamente la fosforilación de la serina 389 según lo comprobado mediante Western blot y como tal constituye un buen ensayo para la inhibición de mTOR. De esta manera, los lisados de células enteras derivados de

células estimuladas por un factor de crecimiento (por ejemplo, IGF1) en cultivo en presencia de un inhibidor de mTOR, no deben mostrar una banda en un gel de acrilamida capaz de ser marcado con un anticuerpo específico para serina 389 de p70s6K.

5 Se prefiere que el inhibidor de mTOR utilizado en las combinaciones antineoplásicas de esta invención sea una rapamicina, y con mayor preferencia que el inhibidor de mTOR sea rapamicina, temsirolimus, o 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina. La preparación de 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina se describe en la patente de E.U.A. 5,665,772.

10 La preparación de temsirolimus se describe en la patente de E.U.A. 5,362,718. Una síntesis regioespecífica de temsirolimus se describe en la patente de E.U.A. 6,277,983, la cual se incorpora a la presente como referencia. Incluso otro método regioespecífico para síntesis de temsirolimus se describe en la publicación de patente de E.U.A. No. 2005-0033046-A1,
15 publicada el 10 de Febrero, 2005 (solicitud No. 10/903,062, presentada el 30 de Julio, 2004), y su contraparte, la publicación de patente internacional No. WO 2005/016935, publicada el 7 de Abril, 2005.

 Se ha descrito la herceptina y los métodos para elaborar y formular la misma. Ver, por ejemplo, la patente de E.U.A. 6,821,515; patente
20 de E.U.A. No. 6,399,063 y patente de E.U.A. No. 6,387,371. La herceptina está comercialmente disponible en Genentech. Como se utiliza en la presente, el término "una herceptina" incluye trastuzumab y formas alteradas y derivados de trastuzumab. El término "una herceptina" incluye agentes que

tienen como objetivo el mismo epítipo en el receptor Her-2 que el objetivo de trastuzumab. El epítipo se conoce de H.S. Cho *et al.*, Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab, *Nature* 421 (2003), pp. 756-760.

5 Se ha descrito HKI-272 y los métodos para elaborar y formular el mismo. Ver, por ejemplo, la solicitud de patente publicada de E.U.A. No. 2005/0059678; patente de E.U.A. No. 6,002,008, que también se pueden utilizar para preparar los compuestos 3-quinolina sustituidos utilizados en esta invención y se incorporan como referencia. Además de los métodos descritos
10 en estos documentos, WO-9633978 y WO-9633980 describen métodos que son útiles para la preparación de estos compuestos. Aunque estos métodos describen la preparación de ciertas quinazolininas, también son aplicables a la preparación de 3-cianoquinolininas sustituidas en consecuencia y se incorporan a la presente como referencia.

15 Como se utiliza de acuerdo con esta invención, el término "tratamiento" significa tratar a un mamífero que tiene un neoplasma al proveer a dicho mamífero de una cantidad efectiva de una combinación de dos o tres formas de los componentes seleccionados de un inhibidor de mTOR, una herceptina y/o HKI-272 con el propósito de inhibir el avance de la enfermedad
20 neoplásica, crecimiento de un tumor en dicho mamífero, erradicación de la enfermedad neoplásica, prolongación de la supervivencia del mamífero y/o alivio del mamífero.

Como se utiliza de acuerdo con esta invención, el término "proveer", con respecto a proveer un inhibidor de mTOR con herceptina y/o HKI-272, significa ya sea directamente administrar el inhibidor de mTOR, o administrar un profármaco, derivado, o análogo el cual formará una cantidad efectiva del inhibidor de mTOR dentro del cuerpo, junto con herceptina y/o HKI-272 directamente, o administrar un profármaco, derivado o análogo el cual formará una cantidad efectiva de herceptina o HKI-272 en el cuerpo.

El uso de una combinación de un inhibidor de mTOR (por ejemplo, temsirolimus), una herceptina y/o HKI-272 también provee el uso de combinaciones de cada uno de los agentes en los cuales se utilizan uno, dos o los tres agentes en dosificaciones subterapéuticamente efectivas. Las dosificaciones subterapéuticamente efectivas pueden ser fácilmente determinadas por el experto en la técnica, en vista de las enseñanzas de la presente. En una modalidad, la dosificación subterapéuticamente efectiva es una dosificación la cual es efectiva en una dosificación inferior cuando se utiliza en el régimen de combinación de la invención, en comparación con la dosificación que es efectiva cuando se utiliza sola. La invención provee además que uno o más de los agentes activos en la combinación de la invención se utilice en una cantidad supratrapéutica, es decir, en una dosificación superior en la combinación que cuando se utilizan solos. En esta modalidad, el otro u otros agentes activos pueden ser utilizados en una cantidad terapéutica o subterapéutica.

Las combinaciones de la invención pueden estar en forma de un equipo de partes. La invención, por lo tanto, incluye un producto que contiene un inhibidor de mTOR, una herceptina y/o HKI-272 como una preparación combinada para suministro simultáneo, separado o consecutivo para el

5 tratamiento de un neoplasma en un mamífero que lo necesita. En una modalidad, un producto contiene temsirolimus y una herceptina como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o consecutivo en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero que lo necesita. Opcionalmente, el producto contiene además un HKI-272. HKI-272 se puede formular por

10 separado, por ejemplo, para suministro oral. En otra modalidad, un producto contiene temsirolimus y un HKI-272 como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o consecutivo en un neoplasma en un mamífero que lo necesita. Opcionalmente, el producto contiene además herceptina. Incluso en otra modalidad, el producto contiene una herceptina y un HKI-272.

15 Opcionalmente, el producto contiene además un inhibidor de mTOR. En una modalidad, el neoplasma es cáncer de mama metastásico.

En una modalidad, un paquete farmacéutico contiene un ciclo de tratamiento de un neoplasma para un mamífero individual, en donde el paquete contiene unidades de un inhibidor de mTOR en forma de dosificación

20 unitaria y unidades de herceptina en forma de dosificación unitaria, opcionalmente además en combinación con unidades de un HKI-272 en forma de dosificación unitaria. En otra modalidad, un paquete farmacéutico contiene un ciclo de tratamiento de un neoplasma para un mamífero individual, en

donde el paquete contiene unidades de un inhibidor de mTOR en forma de dosificación unitaria y unidades de HKI-272 en forma de dosificación unitaria, opcionalmente además en combinación con unidades de herceptina en forma de dosificación unitaria. Incluso en otra modalidad, un paquete farmacéutico
5 contiene un ciclo de tratamiento de un neoplasma para un mamífero individual, en donde el paquete contiene unidades de una herceptina en forma de dosificación unitaria y unidades de HKI-272 en forma de dosificación unitaria, opcionalmente además en combinación con unidades de un inhibidor de mTOR en forma de dosificación unitaria. En una modalidad, un paquete
10 farmacéutico como el que se describe en la presente contiene un ciclo de tratamiento de cáncer de mama metastásico para un mamífero individual.

La administración de las composiciones puede ser oral, intravenosa, respiratoria (por ejemplo, nasal o intrabronquial), por infusión, parenteral (además de i.v., tales como inyecciones intralesionales,
15 intraperitoneales y subcutáneas), intraperitoneal, transdérmica (incluyendo toda la administración a través de la superficie del cuerpo y los recubrimientos interiores de pasajes corporales incluyendo tejidos epiteliales y de la mucosa), y vaginal (incluyendo administración intrauterina). También son factibles otras vías de administración, tales como a través de suministro mediado por
20 liposomas; suministro tópico, nasal, sublingual, uretral, intratecal, ocular u ótico, implantes, de manera rectal, intranasal.

Aunque los componentes de la invención pueden ser suministrados a través de la misma vía, un producto o paquete de acuerdo

con la invención puede contener una rapamicina, tal como temsirolimus, para suministro a través de una vía diferente a la de herceptina o a la de HKI-272, por ejemplo, uno o más de los componentes puede ser suministrado oralmente, mientras que uno o más de los otros se administra de manera intravenosa. En una modalidad, temsirolimus está preparado para suministro oral, HKI-272 está preparado para suministro oral y herceptina está preparada para suministro intravenoso. En otra modalidad, tanto temsirolimus como herceptina están preparados para suministro intravenoso. Incluso en otra modalidad, todos los componentes están preparados para suministro oral.

10 Opcionalmente, otros componentes activos pueden ser suministrados a través de las mismas o diferentes vías que el inhibidor de mTOR (por ejemplo, temsirolimus) o herceptina. Otras variaciones serán evidentes para el experto en la técnica y están contempladas dentro del alcance de la invención.

La combinación de inhibidor de mTOR más herceptina se puede administrar en ausencia de HKI-272. En una modalidad, estos son los únicos agentes antineoplásicos activos utilizados en el régimen. En otra modalidad, la combinación de inhibidor de mTOR/herceptina se administra en combinación con HKI-272.

La combinación de inhibidor de mTOR más HKI-272 se puede administrar en ausencia de herceptina. En otra modalidad, la combinación de inhibidor de mTOR/HKI-272 se administra en combinación con herceptina. En una modalidad, estas combinaciones de dos y tres formas son los únicos agentes antineoplásicos activos utilizados en el régimen. En otra modalidad,

estas combinaciones de dos y tres formas se pueden utilizar en combinación adicional con otros agentes activos.

La combinación de herceptina más HKI-272 se puede administrar en ausencia de un inhibidor de mTOR. En otra modalidad, la
5 combinación de herceptina/HKI-272 se administra en combinación con un inhibidor de mTOR. En una modalidad, estas combinaciones de dos y tres formas son los únicos agentes antineoplásicos activos utilizados en el régimen. En otra modalidad, estas combinaciones de dos y tres formas pueden ser utilizadas en combinación adicional con otros agentes activos.

10 Como es típico con tratamientos oncológicos, los regímenes de dosificación son estrechamente monitoreados por el médico tratante, con base en numerosos factores que incluyen la severidad de la enfermedad, respuesta a la enfermedad, cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento, edad y salud del paciente. Se espera que los regímenes de dosificación varíen de
15 acuerdo con la vía de administración.

Se proyecta que las dosificaciones iniciales de infusión i.v. del inhibidor de mTOR (por ejemplo, temsirolimus) serán de aproximadamente 5 a aproximadamente 175 mg, o aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg, cuando se administran en un régimen de dosificación semanal. Se proyecta
20 que la dosificación oral de un mTOR útil en la invención será de 10 mg/semana a 250 mg/semana, aproximadamente 20 mg/semana a aproximadamente 150 mg/semana, aproximadamente 25 mg/semana a aproximadamente 100 mg/semana, o aproximadamente 30 mg/semana a

aproximadamente 75 mg/semana. Para rapamicina, la dosificación oral proyectada será entre 0.1 mg/día a 25 mg/día. Las dosificaciones precisas, serán determinadas por el médico administrador con base en la experiencia con el sujeto individual que es tratado.

- 5 Se pueden prever otros regimenes de dosificación y variaciones, y serán determinados a través de la orientación del médico. Se prefiere que el inhibidor de mTOR se administre mediante infusión i.v. o de manera oral, de preferencia en forma de tabletas o cápsulas.

- Para herceptina, se contemplan dosis individuales y dosis
10 múltiples. En una modalidad, una dosis de carga individual de herceptina se administra como una infusión intravenosa de 90 minutos en una escala de aproximadamente 4-5 mg/kg en el día 1, seguido de aproximadamente 2 mg/kg a la semana iniciando en el día 8. Por lo regular, 3 semanas son 1 ciclo. Se pueden proveer de 1, a 2 a 3 semanas entres ciclos. La herceptina
15 también puede ser administrada a una dosis de 6 mg/kg cada 3-4 semanas. Además, la herceptina también puede ser administrada después de terminar la quimioterapia como terapia de mantenimiento.

- Para un HKI-272, se desea que un compuesto de la invención esté en forma de una dosis unitaria. Las formas de dosis unitarias adecuadas
20 incluyen tabletas, cápsulas y polvos en sobres o frascos. Dichas formas de dosificación unitaria pueden contener de 0.1 a 300 mg de un compuesto de la invención y de preferencia de 2 a 100 mg. Las formas de dosificación unitarias con mayor preferencia contienen 5 a 50 mg de un compuesto de la presente

invención. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a una escala de dosis de aproximadamente 0.01 a 100 mg/kg o de preferencia a una escala de dosis de 0.1 a 10 mg/kg. En una modalidad, los compuestos se administran oralmente de 1 a 6 veces al día, de manera más habitual de 1 a 4 veces al día. Alternativamente, los compuestos pueden ser administrados a través de otra vía adecuada, por ejemplo, intravenosa. Incluso en otra modalidad, los compuestos se administran una vez a la semana. En ciertas situaciones, la dosificación con el HKI-272 se puede retrasar o discontinuar durante un breve período (por ejemplo, 1, 2 o tres semanas) durante el ciclo de tratamiento. Dicho retraso o discontinuación puede ocurrir una vez, o más, durante el ciclo de tratamiento. El experto en la técnica conocerá la cantidad efectiva; ésta también dependerá de la forma del compuesto. Un experto en la técnica podría realizar de manera rutinaria pruebas de actividades empíricas para determinar la bioactividad del compuesto en bioensayos y de esta forma determinar qué dosificación administrar.

Estos regímenes se pueden repetir, o alternar, según se desee. Se prevén otros regímenes de dosificación y variaciones, y se determinarán a través de la orientación del médico.

Por ejemplo, en una modalidad, el régimen comprende adicionalmente la administración de un taxano, por ejemplo, docetaxel y paclitaxel [por ejemplo, una suspensión de paclitaxel unida a nanopartículas de albúmina, la cual está disponible como Abraxane]. Paclitaxel también se puede administrar sobre un programa semanal, a dosis de 60 - 100 mg/m²

administrado durante 1 hora, a la semana, o 2 - 3 dosis semanales seguido de una semana de descanso. En una modalidad, paclitaxel se administra intravenosamente durante 3 horas a una dosis de 175 mg/m^2 , opcionalmente seguido de cisplatina a una dosis de 75 mg/m^2 ; o paclitaxel administrado
5 intravenosamente durante 24 horas a una dosis de 135 mg/m^2 , opcionalmente seguido de cisplatina a una dosis de 75 mg/m^2 . En pacientes previamente tratados con terapia para carcinoma, paclitaxel se puede inyectar en varias dosis y programas. Sin embargo, todavía no es claro el régimen óptimo. El régimen recomendado es 135 mg/m^2 o 175 mg/m^2 de paclitaxel administrado
10 intravenosamente durante 3 horas cada 3 semanas. Estas dosis se pueden alterar según se necesite o se desee.

Incluso se pueden incluir otros agentes activos en una combinación con un inhibidor de mTOR y herceptina, incluyendo, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, tales como agentes de alquilación; agentes
15 hormonales (es decir, estramustina, tamoxifen, toremifeno, anastrozol, o letrozol); antibióticos (es decir, plicamicina, bleomicina, mitoxantrona, idarrubicina, dactinomicina, mitomicina, o daunorrubicina); agentes antimitóticos (es decir, vinblastina, vincristina, tenipósido, o vinorelbina, disponible como Navelbine); inhibidores de topoisomerasa (es decir,
20 topotecan, irinotecan, etopósido, o doxorrubicina, por ejemplo, CAELYX o Doxil, clorhidrato de doxorrubicina liposómica pegilada); y otros agentes (es decir, hidroxiurea, altretamina, rituximab, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginasa, o gemtuzumab ozogamicina); agentes moduladores

bioquímicos, imatib, inhibidores de EGFR tales como EKB-569 u otros inhibidores de múltiples cinasas, por ejemplo, aquellos que tienen como objetivo serina/treonina y el receptor tirosina cinasas tanto en la célula tumoral como la vasculatura tumoral, o inmunomoduladores (es decir, interferones, IL-
5 2, o BCG). Ejemplos de interferones adecuados incluyen interferón α , interferón β , interferón γ , y mezclas de los mismos.

En una modalidad, la combinación de un inhibidor de mTOR y herceptina se puede combinar adicionalmente con agentes de alquilación antineoplásicos, por ejemplo, aquellos descritos en US 2002-0198137A1. Los
10 agentes de alquilación antineoplásicos están clasificados a grandes rasgos, de acuerdo con su estructura o porción reactiva, en varias categorías las cuales incluyen mostazas de nitrógeno, tales como MUSTARGEN (mecloretamina), ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, y clorambucil; azidinas y epóxidos, tales como tiotepa, mitomicina C, dianhidrogalactitol, y
15 dibromodulcitol; sulfinatos de alquilo, tales como busulfan; nitrosoureas, tales como biscloroetilnitrosourea (BCNU), ciclohexil- cloroetilnitrosourea (CCNU), y metilciclohexilcloroetilnitrosourea (MeCCNU); derivados de hidrazina y triazina, tales como procarbazona, dacarbazina, y temozolomida; estreptazina, melfalan, clorambucil, carmustina, metcloretamina, lomustina) y
20 compuestos de platino. Los compuestos de platino son agentes que contienen platino que reaccionan de preferencia en la posición N7 de residuos guanina y adenina para formar una variedad de aductos mono funcionales y bifuncionales. (Johnson S W, Stevenson J P, O'Dwyer P J. Cisplatin and Its

Analogues. En Cancer Principles & Practice of Oncology 6ª Edición, ed. DeVita V T, Hellman S, Rosenberg S A. Lippincott Williams & Wilkins. Filadelfia 2001. p. 378.) Estos compuestos incluyen cisplatina, carboplatina, compuestos de platino IV, y complejos multinucleares de platino.

- 5 Lo siguiente son ejemplos representativos de agentes de alquilación de esta invención. Mecloretamina está comercialmente disponible como un inyectable (MUSTARGEN). Ciclofosfamida está comercialmente disponible como un inyectable (ciclofosfamida, CYTOXAN liofilizado, o NEOSAR) y en tabletas orales (ciclofosfamida o CYTOXAN). Ifosfamida está
- 10 comercialmente disponible como un inyectable (IFEX). Melfalan está comercialmente disponible como un inyectable (ALKERAN) y en tabletas orales (ALKERAN). Clorambucil está comercialmente disponible en tabletas orales (LEUKERAN). Tiotepa está comercialmente disponible como un inyectable (tiotepa o THIOPLEX). Mitomicina está comercialmente disponible
- 15 como un inyectable (mitomicin o MUTAMYCIN). Busulfan está comercialmente disponible como un inyectable (BUSULFEX) y en tabletas orales (MYLERAN). Lomustina (CCNU) está comercialmente disponible en cápsulas orales (CEENU). Carmustina (BCNU) está comercialmente disponible como un implante intracraneal (GLIADEL) y como un inyectable (BICNU). Procarbazina
- 20 está comercialmente disponible en cápsulas orales (MATULANE). Temozolomida está comercialmente disponible en cápsulas orales (TEMODAR). Cisplatina está comercialmente disponible como un inyectable (cisplatina, PLATINOL, o PLATINOL-AQ). Carboplatina está comercialmente

disponible como un inyectable (PARAPLATIN). Oxiplatina está comercialmente disponible como ELOXATIN.

En otra modalidad, una combinación de la invención puede incluir adicionalmente tratamiento con un antimetabolito antineoplásico, tal como se describe en la publicación de patente de E.U.A. No. US 2005-0187184AI o US 2002-0183239 AI. Como se utiliza de acuerdo con esta invención, el término "antimetabolito" significa una sustancia que es estructuralmente similar a un intermediario natural crítico (metabolito) en una vía bioquímica que conduce a síntesis de ADN o ARN que es utilizado por el hospedero en esa vía, pero actúa para inhibir la terminación de esa vía (es decir, síntesis de ADN o ARN). De manera más específica, los antimetabolitos por lo general funcionan al (1) competir con metabolitos para el sitio catalítico o regulador de una enzima clave en la síntesis del ADN o ARN, o (2) sustituir un metabolito que está normalmente incorporado en el ADN o ARN, y producir de esta manera un ADN o ARN que no pueda soportar la replicación. Las principales categorías de antimetabolitos incluyen (1) análogos de ácido fólico, los cuales son inhibidores de dihidrofolato reductasa (DHFR); (2) análogos de purina, los cuales mimetizan las purinas naturales (adenina o guanina) pero son estructuralmente diferentes de modo que inhiben de forma competitiva o irreversible el procesamiento nuclear del ADN o ARN; y (3) análogos de pirimidina, los cuales mimetizan las pirimidinas naturales (citosina, timidina, y uracilo), pero son estructuralmente diferentes de modo que inhiben de forma competitiva o irreversible el procesamiento nuclear del ADN o ARN.

Lo siguiente son ejemplos representativos de antimetabolitos de esta invención. 5-Fluorouracil (5-FU; 5-fluoro-2,4(1H,3H)-pirimidindiona) está comercialmente disponible en una crema tópica (FLUOROPLEX o EFUDEX), una solución tópica (FLUOROPLEX o EFUDEX), y como un inyectable que
5 contiene 50 mg/mL de 5-fluorouracil (ADRUCIL o flurouracil). Floxuradina (2'-desoxi-5-fluorouridina) está comercialmente disponible como un inyectable que contiene 500 mg/frasco de floxuradina (FUDR o floxuradina). Tioguanina (2-amino-1,7-dihidro-6-H-purina-6-tiona) está comercialmente disponible
10 tabletas orales de 40 mg (tioguanina). Citarabina (4-amino-1-(beta)-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona) está comercialmente disponible como un inyectable liposómico que contiene 10 mg/mL de citarabina (DEPOCYT) o como un líquido inyectable que contiene entre 1 mg - 1 g/frasco o 20 mg/mL (citarabina o C YTOSAR-U). Fludarabina (9-H-Purin-6-amina,2-fluoro-9-(5-O-fosfono-(beta)-D-a-rabinofuranosil) está comercialmente disponible como un
15 líquido inyectable que contiene 50 mg/frasco (FLUDARA). 6-Mercaptopurina (1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona) está comercialmente disponible en tabletas orales de 50 mg (PURINETHOL). Metotrexato (MTX; ácido N-[4-[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico) está
20 comercialmente disponible como un líquido inyectable que contiene entre 2.5 - 25 mg/mL y 20 mg - 1 g/frasco (metotrexato sodio o FOLEX) y en tabletas orales de 2.5 mg (metotrexato sodio). Gemcitabina monoclóridato de (2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero (beta))), está comercialmente disponible como un líquido inyectable que contiene entre 200 mg - 1 g/frasco (GEMZAR).

- Capecitabina (5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina) está
comercialmente disponible como una tableta oral de 150 o 500 mg (XELODA).
- Pentostatina ((R)-3-(2-desoxi-(beta)-D-eritro-pentofuranosil)-3,6,7,-8-
tetrahidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol) está comercialmente disponible
5 como un líquido inyectable que contiene 10 mg/frasco (NIPENT). Trimetrexato
mono-D-glucuronato de (2,4-diamino-5-metil-6-[(3,4,5-
trimetoxianilino)metil]quinazolina) está comercialmente disponible como un
líquido inyectable que contiene entre 25 - 200 mg/frasco (NEUTREXIN).
- Cladribina (2-cloro-6-amino-9-(2-desoxi-(beta)-D-eritropento-furanosil) purina)
10 está comercialmente disponible como un líquido inyectable que contiene 1
mg/mL (LEUSTATIN).

El término "agente modulador bioquímico" es conocido y
entendido por los expertos en la técnica como un agente dado como un
auxiliar para la terapia anti-cáncer, el cual sirve para potenciar su actividad
15 antineoplásica, así como contrarrestar los efectos secundarios del agente
activo, por ejemplo, un antimetabolito. Leucovorina y levofolinato normalmente
se utilizan como agentes moduladores bioquímicos para terapia con
metotrexato y 5-FU. Leucovorina (ácido 5-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico) está
comercialmente disponible como un líquido inyectable que contiene entre 5 -
20 10 mg/mL o 50 - 350 mg/frasco (leucovorin calcio o WELLCOVORIN) y como
tabletas orales de 5 - 25 mg (leucovorin calcio). Levofolinato (isómero
farmacológicamente activo del ácido 5-formiltetrahidrofólico) está

comercialmente disponible como un inyectable que contiene 25 - 75 mg de levofolinato (ISOVORIN) o como tabletas orales de 2.5 - 7.5 mg (ISOVORIN).

En otra modalidad, la combinación de la invención incluye adicionalmente un agente activo seleccionado de entre un inhibidor de cinasa.

- 5 Son particularmente aconsejables inhibidores de múltiples cinasas que tienen como objetivo serina/treonina y el receptor tirosina cinasas tanto en la célula tumoral como en la vasculatura tumoral. Ejemplos de inhibidores de cinasa adecuados son Sorafenib (BAY 43-9006, Bayer, comercialmente disponible como NEXAVAR), al cual la FDA le ha otorgado el estatus de Reacción
- 10 Rápida para cáncer metastásico de células renales. Otro inhibidor de farnesiltransferasa adecuado es Zarnestra (R115777, tipifarnib). Incluso otro compuesto es sunitinib (SUTENT). Otros compuestos adecuados que tienen como objetivo Ras/Raf/MEK y/o MAP cinasas incluyen, por ejemplo, avastina, ISIS 5132, e inhibidores de MEK tales como CI-1040 o PD 0325901.

- 15 Como se describe en la presente, se pueden utilizar cantidades subterapéuticamente efectivas de herceptina y temsirolimus para lograr un efecto terapéutico cuando se administren en combinación. Por ejemplo, la herceptina se puede proveer en dosificaciones de 5 al 5% inferior, 10 a 25% inferior, o 15 a 20% inferior, cuando se provee junto con temsirolimus. Por
- 20 ejemplo, una dosificación de herceptina resultante puede ser de aproximadamente 8 a 40 mg, o aproximadamente 8 a 30 mg, o 8 a 25 mg. Se espera que las cantidades terapéuticamente efectivas de herceptina reduzcan los efectos secundarios del tratamiento con herceptina. La invención provee

además que uno o más de los agentes activos en la combinación de la invención se utilicen en una cantidad supraterapéutica, es decir, en una dosificación superior en la combinación que cuando se utilizan solos. En esta modalidad, el otro u otros agentes activos se pueden utilizar en una cantidad
5 terapéutica o subterapéutica.

El inhibidor de mTOR, herceptina, HKI-272 u otros compuestos activos usados en la combinación y productos de la invención se pueden formular de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, las formulaciones orales que contienen el inhibidor de mTOR (y opcionalmente, otros
10 compuestos activos) útiles en la combinación y productos de esta invención pueden comprender cualquier forma oral convencionalmente utilizada, incluyendo tabletas, cápsulas, formas bucales, comprimidos, pastillas y líquidos, suspensiones o soluciones orales. Las cápsulas pueden contener mezclas del compuesto o compuestos activos con llenadores inertes y/o
15 diluyentes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, papa o tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo, tales como celulosas cristalinas y microcristalinas, harinas, gelatinas, gomas, etc. Las formulaciones en tableta útiles pueden ser elaboradas a través de métodos convencionales de
20 compresión, granulación húmeda o granulación seca y utilizar diluyentes farmacéuticamente aceptables, agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes modificadores de superficie (incluyendo agentes tensoactivos), agentes de suspensión o estabilización, que incluyen pero no

se limitan a estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido argínico, goma acacia, goma xantano, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, 5 sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar en polvo. Los agentes modificadores de superficie preferidos incluyen agentes modificadores de superficie no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de agentes modificadores de superficie incluyen, pero no se limitan a poloxámero 188, 10 cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de aluminio magnesio y trietanolamina. Las formulaciones orales en la presente pueden utilizar formulaciones estándar de liberación retardada o lenta para alterar la 15 absorción del compuesto o compuestos activos. La formulación oral también puede consistir en administrar el ingrediente activo en agua o en un jugo de fruta, que contiene solubilizadores o emulsionantes adecuados según sea necesario. Las formulaciones orales preferidas para 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se describen en la 20 publicación de patente de E.U.A. No. 2004/0077677 A1, publicada el 22 de Abril, 2004.

En algunos casos puede ser aconsejable administrar los compuestos directamente a las vías aéreas en forma de un aerosol.

Los compuestos también pueden ser administrados de manera parenteral o intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como una base libre o sal farmacológicamente aceptable se pueden preparar en agua adecuadamente mezclada con un agente
 5 tensoactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservador para evitar el crecimiento de microorganismos.

- 10 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable bajo las condiciones de
 15 fabricación y almacenamiento y se debe conservar en contra de la acción de contaminación de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.
- 20 Las formulaciones inyectables preferidas para 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se describe en la publicación de patente de E.U.A. No. 2004/0361752 A1, publicada el 26 de Agosto, 2004.

Para efectos de esta descripción, se entiende que las administraciones transdérmicas incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los recubrimientos interiores de pasajes corporales que incluyen tejidos epiteliales y de la mucosa. Dichas administraciones se pueden llevar a cabo utilizando los compuestos de la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales).

La administración transdérmica puede ser realizada a través del uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un portador que es inerte al compuesto activo, que no sea tóxico para la piel, y que permita el suministro del agente para absorción sistémica hacia la corriente sanguínea a través de la piel. El portador puede tener cualquier número de formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles, y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones semisólidas o líquidas viscosas ya sea del tipo de aceite en agua o de agua en aceite. También pueden ser convenientes las pastas conformadas de polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrófilo que contiene el ingrediente activo. Se puede utilizar una variedad de dispositivos oclusivos para liberar el ingrediente activo en la corriente sanguínea tal como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. En la bibliografía se conocen otros dispositivos oclusivos.

Las formulaciones de supositorios se pueden elaborar a partir de materiales tradicionales que incluyen manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio y glicerina. También se pueden utilizar bases de supositorios solubles en agua, tales como polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

Como se utiliza en esta invención, el régimen de combinación se puede administrar de manera simultánea o se puede administrar en un régimen escalonado, administrando el inhibidor de mTOR en un tiempo diferente durante el curso de quimioterapia que la herceptina. Este diferencial de tiempo puede variar de varios minutos, horas, días, semanas o más entre administración de los al menos dos agentes. Por lo tanto, el término combinación (o combinado) no significa necesariamente administrado al mismo tiempo o como una dosis unitaria, sino que cada uno de los componentes se administra durante un período de tratamiento deseado. Los agentes también pueden ser administrados a través de diferentes vías.

Paquetes/equipos farmacéuticos

La invención incluye un producto o paquete farmacéutico que contiene un ciclo de un tratamiento antineoplásico para un mamífero individual que comprende uno o más contenedores que tienen una, una a cuatro, o más unidades de un inhibidor de mTOR (por ejemplo, temsirolimus) en forma de dosificación unitaria y opcionalmente, una, una a cuatro, o más unidades de herceptina, y opcionalmente otro agente activo.

En otra modalidad, los paquetes farmacéuticos contienen un ciclo de tratamiento antineoplásico para un mamífero individuo que comprende un contenedor que tiene una unidad de una rapamicina en forma de dosificación unitaria, un contenedor que tiene una unidad de herceptina y
5 opcionalmente, un contenedor con otro agente activo. En otras modalidades, la rapamicina es rapamicina, un éster (incluyendo un 42-éster, éter (incluyendo un 42-éter), oxima, hidrazona, o hidroxilamina de rapamicina. En otra modalidad; la rapamicina es 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina.

En otra modalidad, la rapamicina es temsirolimus, y el paquete
10 contiene uno o más contenedores que comprenden una, una a cuatro, o más unidades de temsirolimus con los componentes aquí descritos.

En algunas modalidades, las composiciones de la invención están en paquetes en forma lista para administración. En otras modalidades, las composiciones de la invención están en forma concentrada en paquetes,
15 opcionalmente con el diluyente requerido para elaborar una solución final para administración. Incluso en otras modalidades, el producto contiene un compuesto útil en la invención en forma sólida y opcionalmente, un contenedor separado con un solvente o portador adecuado para el compuesto útil en la invención.

20 Incluso en otras modalidades, los paquetes/equipos anteriores incluyen otros componentes, por ejemplo, instrucciones para dilución, mezcla y/o administración del producto, otros contenedores, jeringas, agujas, etc.

Otros componentes de paquete/equipo serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica.

Los siguientes ejemplos ilustran los usos de las combinaciones de la invención. Se entenderá fácilmente que se pueden realizar alteraciones o modificaciones, por ejemplo, en la formulación de los componentes, las vías de suministro, y la dosificación, por razones conocidas para los expertos en la técnica.

EJEMPLO 1

10 Régimen de combinación de temsirolimus (CCI-779) y herceptina en el tratamiento de neoplasmas

La dosificación empieza en el mes 1, día 1 con temsirolimus intravenoso (IV) a la semana y herceptina (IV) en las dosificaciones provistas más adelante.

Temsirolimus y herceptina se pueden administrar de manera simultánea, consecutiva, o en días alternos.

Temsirolimus se administra IV a la semana durante un período de 30 minutos utilizando un filtro en línea y una bomba de surtido automático. Opcionalmente, se administra antihistamina (difenhidramina, 25 a 50 mg IV o el equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de la infusión de temsirolimus.

Una dosis de carga de herceptina se administra IV a la semana durante un periodo de 90 minutos. Se administran dosis semanales, las cuales típicamente son la mitad de la cantidad de la dosis de carga. Por ejemplo, una dosis de carga de 4 mg/kg típicamente es seguida por dosis semanales de 2 mg/kg. Estas cantidades se pueden ajustar. En una modalidad, no se requiere dosis de carga y se administra la misma dosis a través de todo el ciclo de tratamiento.

10

HERCEPTINA (mg/kg)	Dosis de temsirolimus (mg)
2	15
4	25
6	50

15

Se permiten ajustes y/o demoras de dosis para temsirolimus y/o herceptina. Por ejemplo, el tratamiento puede continuar según lo aquí descrito durante seis meses, con dosis semanales de temsirolimus. La herceptina se puede administrar a la semana durante un ciclo, por ejemplo, tres semanas. Típicamente, se administra 2 a 3 semanas entre ciclos.

20

En ciertas situaciones, la dosificación con el temsirolimus se puede retrasar o discontinuar durante un breve periodo (por ejemplo, 1, 2 o tres semanas) durante el régimen. De manera similar, un ciclo de tratamiento con herceptina se puede acortar a una o más semanas, prolongar una o más semanas, o el periodo entre ciclos se puede retrasar o eliminar. Dicho retraso

o discontinuación puede ocurrir una vez, o más, durante el ciclo de tratamiento.

EJEMPLO 2

5 Uso de un régimen de combinación de HKI-272 y temsirolimus (CCI-779) **en el tratamiento de neoplasmas**

La dosificación inicia en el mes 1, día 1 con HKI-272 diariamente y temsirolimus intravenoso (IV) a la semana en las dosificaciones provistas
10 más adelante.

En el mes 1, día 1, HKI-272 se administra oralmente antes de temsirolimus. Temsirolimus se administra después de HKI-272, de preferencia a los 30 minutos.

Temsirolimus se administra IV a la semana durante un período
15 de 30 minutos utilizando un filtro en línea y una bomba de surtido automático. Opcionalmente, se administra antihistamina (difenhidramina, 25 a 50 mg IV o el equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de la infusión de temsirolimus.

Después de eso, HKI-272 se toma oralmente una vez al día con
20 alimento, de preferencia en la mañana.

HKI-272 (mg)	Dosis de temsirolimus (mg)
80	15
160	25
240	50

5 Se permiten ajustes y/o retrasos de dosis para HKI-272 y temsirolimus. Por ejemplo, el tratamiento puede continuar según lo descrito en la presente durante seis meses, con dosis diarias de HKI-272 y dosis semanales de temsirolimus. Sin embargo, en ciertas situaciones, la dosificación con uno o ambos fármacos se puede retrasar o discontinuar
10 durante un breve período (por ejemplo, 1, 2 o tres semanas) durante el régimen o ciclo de tratamiento. Dicho retraso o discontinuación puede ocurrir una vez, o más, durante el ciclo de tratamiento.

EJEMPLO 3

15 **Uso de un régimen de combinación de HKI-272, temsirolimus (CCI-779), y herceptina en el tratamiento de neoplasmas**

La dosificación empieza en el mes 1, día 1, con HKI-272 diariamente y temsirolimus intravenoso (IV) a la semana y herceptina (IV) en
20 las dosificaciones provistas más adelante.

En el mes 1, día 1, HKI-272 se administra oralmente antes de temsirolimus. Temsirolimus y herceptina se administran después de HKI-272, de preferencia a los 30 minutos.

Temsirolimus se administra IV a la semana durante un periodo de 30 minutos utilizando un filtro en línea y una bomba de surtido automático. Opcionalmente, se administra antihistamina (difenhidramina, 25 a 50 mg IV o el equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de la infusión de temsirolimus.

Una dosis de carga de herceptina se administra IV a la semana durante un período de 90 minutos. Se administran dosis semanales, las cuales son típicamente la mitad de la cantidad de la dosis de carga. Por ejemplo, una dosis de carga de 4 mg/kg típicamente es seguida de dosis semanales de 2 mg/kg. Estas cantidades se pueden ajustar. En una modalidad, no se requiere dosis de carga y se administra la misma dosis a través del ciclo de tratamiento.

Después de esto, HKI-272 se toma oralmente una vez al día con alimento, de preferencia en la mañana.

HKI-272 (mg)	HERCEPTINA (mg/kg)	Dosis de temsirolimus (mg)
80	2	15
160	4	25
240	6	50

Se permiten ajustes y/o retrasos de dosis para HKI-272, temsirolimus y/o herceptina. Por ejemplo, el tratamiento puede continuar según lo descrito en la presente durante seis meses, con dosis diarias de HKI-272 y una dosis semanal de temsirolimus. La herceptina se puede administrar

a la semana durante un ciclo, por ejemplo, tres semanas. Por lo regular, se administra dos a tres semanas entre ciclos. Sin embargo, en ciertas situaciones, la dosificación con el HKI-272 y/o temsirolimus se puede retrasar o discontinuar durante un breve período (por ejemplo, 1, 2 o tres semanas) durante el régimen o ciclo de tratamiento. Dicho retraso o discontinuación puede ocurrir una vez, o más, durante el ciclo de tratamiento.

De manera similar, un ciclo de tratamiento con herceptina se puede reducir a una o más semanas, prolongar una o más semanas, o el período entre ciclos se puede retrasar o eliminar. Dicho retraso o discontinuación puede ocurrir una vez, o más, durante el ciclo de tratamiento.

EJEMPLO 4

Uso de un régimen de combinación de HKI-272 y herceptina en el tratamiento de neoplasmas

La actividad antineoplásica de la combinación de HKI-272 más herceptina se confirmó en un procedimiento de prueba farmacológico estándar *in vitro*. Lo siguiente describe brevemente el procedimiento utilizado y los resultados obtenidos.

La combinación se analizó en tres líneas celulares de cáncer de mama de diferentes genotipos. En particular, BT474 [HER-2+ (amplificada); ATCC HTB-20] y es altamente sensible a HKI-272 y herceptina. MDA-MB-361 [HER-2⁺ (no amplificada); adenocarcinoma; ATCC HTB-27] tiene niveles

inferiores de HER-2 sin amplificación y es menos sensible a herceptina y HKI-272. MCF-7 [HER-2⁺, EGFR⁻; adenocarcinoma; ATCC HTB-22] no tiene HER-2 y es resistente a herceptina y HKI-272.

Células de cada una de estas líneas celulares se incubaron en presencia de una escala de concentraciones (0.0041, 0.012, 0.037, 0.11, 0.33, 0.1, 3 µg/mg) para cada fármaco. Las células se mantuvieron en medio RPMI 1640 (Life Technologies, Inc., Gaithersburg, Md.) suplementadas con suero fetal de bovino al 10% (FBS, Life Technologies) y 50 µg/ml de gentamicina (Life Technologies) bajo 7% CO₂ a 37°C. Las células se colocaron en placas en discos de microtitulación de 96 pozos (12,000 células/pozo para células BT474, 6000 células/pozo Células MCF-7 y 10,000 células/pozo para células MDA-MB-361) en 100 µl de medio RPMI 1640 que contiene 5% FBS y 50 µg/ml de gentamicina y se incubaron durante la noche a 37°C. Las diluciones de compuesto se prepararon en el mismo medio, a una concentración final de 2X, y se añadieron 100µl de la dilución de fármaco a los pozos que contienen las células.

Se prepararon diluciones seriales de un compuesto en presencia de una dosis fija de un segundo compuesto. Alternativamente, se empleó una serie de dilución en tablero de ajedrez. Las células se cultivaron durante tres días en presencia de los fármacos. Las células no tratadas se incluyeron como controles. El porcentaje de células supervivientes se determinó utilizando sulforhodamina B (SRB, Sigma-Aldrich, St Louis, Mo.), un tinte de unión a proteínas. La proteína celular se precipitó en cada pozo a través de la

adición de 50 μ l de ácido tricloroacético frío al 50%. Después de 1 hora, las placas se lavaron extensamente en agua y se secaron. Se añadió reactivo de tinte SRB (0.4% SRB en ácido acético al 1%, 80 μ l por pozo) y las placas se mantuvieron a temperatura ambiente durante diez minutos. Luego las placas se lavaron completamente en ácido acético al 1% y se secaron. El tinte asociado con las células se disolvió en Tris 10 Mm (150 μ l) y la absorbancia se leyó a 540 nm en un lector de placas de microtitulación. La concentración de compuesto que ocasionó un porcentaje fijo de inhibición de crecimiento se determinó al trazar gráficamente la supervivencia celular (con respecto a células no tratadas) contra la dosis de compuesto.

Un modelo para estudiar las interacciones de fármacos ha sido descrito por Prichard y Shipman [Antiviral Research. 14:181-206 (1990); Prichard, MN, et al., 1993. MacSynergy II. Versión 1.0. User's manual. University of Michigan, Ann Arbor.] Este es un modelo tridimensional: uno para cada fármaco y el tercero para el efecto biólogo. Se calcularon interacciones aditivas teóricas a partir de las curvas de respuesta a dosis individuales, con base en un modelo de sitios distintos de aditividad (independencia de Bliss). La superficie aditiva calculada, que representa la citotoxicidad pronosticada se resta de la superficie experimental para revelar áreas de toxicidad (sinergia) mejorada o toxicidad (antagonismo) reducida. La superficie resultante aparece como un plano horizontal a 0% de inhibición sobre la superficie aditiva calculada, si la interacción es aditiva. Los picos y valles que se desvían de este plano indican la sinergia y antagonismo, respectivamente. Se utilizó

MacSynergy II, un software a base de Microsoft Excel para realizar automáticamente todos los cálculos. Esta hoja de cálculo computariza las interacciones aditivas teóricas, y ubica y cuantifica las interacciones sinérgicas o antagónicas que son significativas en los niveles de confianza de 95%. Los resultados se trazaron gráficamente como un diagrama tridimensional, o como un diagrama de contorno con el plano en 0% representando interacción aditiva, y los picos y valles representando áreas de sinergia o antagonismo, respectivamente, entre los dos fármacos.

Para efectos de este estudio, el método de Pritchard y Shipman se modificó para permitir la determinación de los efectos de combinación a diferentes niveles de significancia estadística (valores p 0.05, 0.01, 0.001). Un valor p de 0.05 se considera importante. También se modificó el método para estimar la variabilidad estadística dentro de cada experimento. La variabilidad se determinó a través de todas las combinaciones de compuestos, mientras que en la versión original, la variabilidad se estimó por separado para cada combinación de compuesto. Se considera que se obtienen mejores estimados de la variabilidad con el método modificado. En general, los puntos individuales de sinergia o antagonismo no se consideran representativos de actividad sinérgica o antagónica. De esta manera, los picos o valles de un solo punto no son tomados en cuenta en el análisis. Además, los picos o valles que ocurren solamente a lo largo de una sola concentración de uno de los compuestos tampoco son tomados en cuenta, si no se observa sinergia o antagonismo en las concentraciones adyacentes, flanqueantes. Finalmente,

todos los experimentos se repiten por lo menos dos veces y las determinaciones de sinergia y antagonismo se realizan a través del examen de todos los datos.

Las figuras 1-3 proveen los resultados de un solo juego de experimentos. En las células MDA-MB-36, existe un área de antagonismo a 0.11–3 $\mu\text{g/mL}$ de herceptina para una concentración de 0.012 $\mu\text{g/mL}$ de HKI-272 al nivel de confianza de 95%. En las células MCF7, existe un área de sinergia a 0.037–0.33 $\mu\text{g/mL}$ de herceptina para una concentración de 0.11 $\mu\text{g/mL}$ de HKI-272 al nivel de confianza de 95%. Para las células BT474, existe un área de antagonismo a 0.33–1 $\mu\text{g/mL}$ de herceptina para una concentración de 0.11 $\mu\text{g/mL}$ de HKI-272 al nivel de confianza de 95%. Cuando se repitió al nivel de confianza de 99%, no se encontraron áreas estadísticamente importantes de antagonismo o sinergia. Con base en los criterios anteriores, la combinación de herceptina y HKI-272 se considera aditiva en todas las concentraciones.

Los resultados de estos procedimientos de prueba farmacológicos estándar derivados de múltiples experimentos independientes, indican que las combinaciones de HKI-272 no son significativamente antagonicas o sinérgicas, sino aditivas sobre una escala de concentraciones. Estos datos soportan el uso de las combinaciones en el tratamiento de cánceres HER2+. Debido a que estas combinaciones contienen por lo menos dos agentes antineoplásicos activos, el uso de dichas combinaciones también provee el uso de combinaciones de cada uno de los agentes en los cuales

uno o ambos agentes se utiliza en dosificaciones subterapéuticamente efectivas, reduciendo de esta manera la toxicidad asociada con el agente quimioterapéutico individual.

Todas las patentes, publicaciones de patente, artículos, y otros documentos referidos en la presente se incorporan como referencia. Será claro para un experto en la técnica que se pueden hacer modificaciones a las modalidades específicas descritas en la presente sin apartarse del alcance de la invención.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un método para tratar un neoplasma asociado con la sobreexpresión o amplificación de HER2 en un mamífero en necesidad del mismo, el cual comprende proveer a dicho mamífero una cantidad efectiva de una combinación de componentes activos que comprende una herceptina y un inhibidor de mTOR y/o HKI-272.
- 10 2.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la combinación comprende HKI-272.

 3.- El método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque uno o más de los componentes activos se provee en cantidades subterapéuticamente efectivas.
- 15 4.- Un método para tratar un neoplasma asociado con la sobreexpresión o amplificación de HER2 en un mamífero en necesidad del mismo, el cual comprende proveer a dicho mamífero una cantidad efectiva de una combinación que comprende una rapamicina y un HKI-272.

 5.- El método de conformidad con cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el neoplasma se selecciona del grupo que consiste en cánceres de pulmón, que incluyen carcinoma bronquioalveolar y cáncer de pulmón de célula no pequeña, cánceres de mama, mieloma, cánceres de próstata, cáncer de cabeza y

cuello, o carcinoma de células de transición; carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y células grandes del cuello uterino.

6.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque dicha combinación
5 comprende adicionalmente otro componente activo seleccionado del grupo que consiste en uno o más agentes de alquilación antineoplásicos, uno o más agentes antineoplásicos antimetabolito, uno o más inmunomoduladores bioquímicos, imatinib, uno o más inhibidores de EGFR, un inhibidor de múltiples cinasas que tiene como objetivo serina/treonina y el receptor tirosina
10 cinasas tanto en la célula tumoral como la vasculatura tumoral o un interferón.

7.- El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque dichos agentes antineoplásicos se seleccionan del grupo que consiste en mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, clorambucil, tiotepa, mitomicina, busulfan, lomustina, carmustina,
15 procarbazina, temozolomida, oxaliplatina, cisplatina, y carboplatina.

8.- El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque el agente antineoplásico antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en: 5-fluorouracil; floxuradina; tioguanina; citarabina; fludarabina; 6-mercaptopurina; metotrexato; gemcitabina;
20 capecitabina; taxanos; pentostatina; trimetrexatel; y cladribina.

9.- El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque el agente modulador bioquímico se selecciona del grupo que consiste en leucovorina y levofolinato.

10.- El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque la combinación comprende adicionalmente un taxano.

11.- El método de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 10, caracterizado además porque la rapamicina es rapamicina.

12.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado además porque la rapamicina es 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina.

10 13.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el neoplasma es cáncer de mama metastásico.

14.- El uso de una rapamicina en la preparación de un medicamento antineoplásico administrable en un régimen con una herceptina,
15 o el uso de una herceptina en la preparación de un medicamento administrable en un régimen con una rapamicina, dicho régimen comprende además opcionalmente un HKI-272..

15.- El uso de una rapamicina en la preparación de un medicamento antineoplásico administrable en un régimen con un HKI-272, o
20 el uso de un HKI-272 en la preparación de un medicamento administrable en un régimen con una rapamicina, dicho régimen comprende además opcionalmente una herceptina.

16.- El uso de una herceptina en la preparación de un medicamento antineoplásico administrable en un régimen con un HKI-272, o el uso de una herceptina en la preparación de un medicamento administrable en un régimen con un HKI-272, dicho régimen comprende además
5 opcionalmente un inhibidor de mTOR.

17.- El uso como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde el medicamento es para el tratamiento de un neoplasma seleccionado del grupo que consiste en cánceres de pulmón, que incluyen carcinoma bronquioalveolar y cáncer de pulmón de célula no
10 pequeña, cánceres de mama, mieloma, cánceres de próstata, cáncer de cabeza y cuello, o carcinoma de células de transición; carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y células grandes del cuello uterino.

18.- El uso como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde la rapamicina es rapamicina.

15 19.- El uso como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde la rapamicina es 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina.

20.- El uso como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en donde el medicamento es para el tratamiento de
20 cáncer de mama metastásico.

21.- Un régimen para tratamiento de cáncer de mama asociado con la sobreexpresión o amplificación de HER2, dicho método comprende: suministrar una cantidad de dosificación de una herceptina; y suministrar una

dosis de al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de mTOR y un HKI-272.

22.- El régimen de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque el inhibidor de mTOR de rapamicina se
5 administra intravenosamente.

23.- El régimen de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la rapamicina se suministra semanalmente.

24.- El régimen de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la rapamicina se suministra oralmente.

10 25.- El régimen de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la rapamicina se suministra semanalmente.

26.- El régimen de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la herceptina se suministra intravenosamente.

15 27.- El régimen de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la herceptina se suministra durante al menos dos semanas después de por lo menos una semana de descanso.

28.- El régimen de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la herceptina se suministra durante un periodo de cuatro semanas después de dos semanas de descanso.

20 29.- El régimen de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la herceptina se suministra una vez cada tres a cuatro semanas.

30.- El régimen de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la rapamicina es rapamicina.

31.- El régimen de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque la rapamicina es temsirolimus.

5 32.- El régimen de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque el HKI-272 se suministra oralmente.

33.- Un producto que contiene temsirolimus y una herceptina como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o consecutivo en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero.

10 34.- Un producto que contiene una rapamicina y un HKI-272 como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o consecutivo en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero.

35.- Un producto que contiene una herceptina y un HKI-272 como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o
15 consecutivo en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero.

36.- Un paquete farmacéutico que contiene un ciclo de un tratamiento antineoplásico para un mamífero individual, en donde el paquete contiene (a) por lo menos una unidad de temsirolimus y (b) por lo menos una unidad de herceptina en forma de dosificación unitaria.

20 37.- Un paquete farmacéutico que contiene un ciclo de un tratamiento antineoplásico para un mamífero individual, en donde el paquete contiene (a) por lo menos una unidad de una rapamicina y (b) por lo menos una unidad de HKI-272 en forma de dosificación unitaria.

38.- Un paquete farmacéutico que contiene un ciclo de un tratamiento antineoplásico para un mamífero individual, en donde el paquete contiene (a) por lo menos una unidad de herceptina y (b) por lo menos una unidad de HKI-272 en forma de dosificación unitaria.

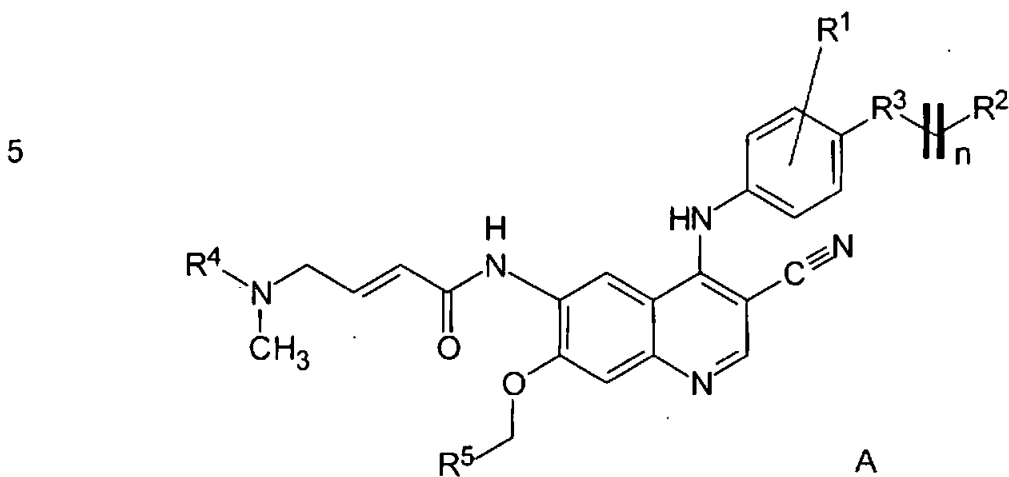
5 39.- Una composición farmacéutica útil en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero, la composición comprende (a) por lo menos una unidad de temsirolimus y (b) por lo menos una unidad de una herceptina en forma de dosificación unitaria, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

10 40.- Una composición farmacéutica útil en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero, la composición comprende (a) por lo menos una unidad de un rapamicina y (b) por lo menos una unidad de un HKI-272 en forma de dosificación unitaria, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

15 41.- Una composición farmacéutica útil en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero, la composición comprende (a) por lo menos una unidad de una herceptina y (b) por lo menos una unidad de un HKI-272 en forma de dosificación unitaria, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

20 42.- El uso de una rapamicina en la preparación de un medicamento antineoplásico administrable en un régimen con una herceptina, o el uso de una herceptina en la preparación de un medicamento

administrable en un régimen con una rapamicina, dicho régimen comprende además opcionalmente un compuesto que tiene la fórmula A



10

en donde R_1 es halógeno; R_2 es piridinilo, tiofeno, pirimidina, tiazol, o fenilo opcionalmente sustituido hasta con tres sustituyentes; R_3 es $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$; R_4 es metilo o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R_5 es etilo o metilo; y n es 0 o 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

43.- El uso de una rapamicina en la preparación de un medicamento antineoplásico administrable en un régimen con un compuesto que tiene la fórmula A (como se ilustra y define en la reivindicación 14) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el uso de un compuesto que tiene la fórmula A (como se ilustra y define en la reivindicación 14) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento administrable en un régimen con una rapamicina, dicho régimen comprende además opcionalmente una herceptina.

20

- 44.- El uso de una herceptina en la preparación de un medicamento antineoplásico administrable en un régimen con un compuesto que tiene la fórmula A (como se ilustra y define en la reivindicación 14) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el uso de una herceptina en la
- 5 preparación de un medicamento administrable en un régimen con un compuesto que tiene la fórmula A (como se ilustra y define en la reivindicación 14) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho régimen comprende además opcionalmente un inhibidor de mTOR.

RESUMEN DE LA INVENCION

- Se provee una combinación de temsirolimus y herceptina en el tratamiento de cáncer; se provee una combinación de temsirolimus y HKI-272;
- 5 también se provee una combinación de herceptina y HKI-272; se describen regímenes y equipos para tratamiento de cáncer de mama metastásico, que contienen herceptina, temsirolimus y/o HKI-272, opcionalmente en combinación con otros agentes antineoplásicos, o inmunomoduladores.

6

TRADUCCION DE FIGURAS

FIGURAS 1-3

Herceptin

Herceptina

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/042915

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
501 Office Center Drive
Suite 210
Fort Washington, PA 19034
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 08 February 2007 (08.02.2007)	
Applicant's or agent's file reference AM-102212PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/042915	International filing date (day/month/year) 02 November 2006 (02.11.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 04 November 2005 (04.11.2005)
Applicant WYETH et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
04 November 2005 (04.11.2005)	60/733,562	US	29 January 2007 (29.01.2007)
14 August 2006 (14.08.2006)	60/837,509	US	29 January 2007 (29.01.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 90 84
Telephone No. +41 22 338 94 43

Form PCT/IB/304 (October 2005)

I/C5AR65010

98

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la
ADMINISTRACION ENCARGADA DE LA DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver formulario PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA ADMINISTRACION ENCARGADA DE LA DE BUSQUEDA INTERNACIONAL	
		Fecha de expedición (día/mes/año) ver formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
Referencia del expediente del solicitante o agente ver formulario PCT/ISA/220		PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Ver más adelante el párrafo 2	
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/042915	Fecha de presentación internacional (dd/mm/aaaa) 02.11.2006	Fecha de prioridad (dd/mm/aaaa) 04.11.2005	
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o clasificación nacional y CIP INV. A61K39/395			
Solicitante WYETH			

1. La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

☒ Recuadro I Base de la opinión

☒ Recuadro II Prioridad

☒ Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención

☒ Recuadro V Declaración motivada según la Regla 43bis.1(a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados

☐ Recuadro VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

☒ Recuadro VIII Ciertas observaciones relativas a la solicitud internacional

2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN

Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la Búsqueda Internacional no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde.

Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220.

3. Para más detalles, ver las notas del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y dirección postal de ISA: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fecha en que se ha concluido efectivamente esta opinión Ver formulario PCT/ISA/210	Funcionario autorizado Bendl, Ernst No. de teléfono +49 89 2399 - 2037
--	---	--

OPINION
ESCRITA DE LA
ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE
LA BUSQUEDA
INTERNACIONAL

Solicitud
Internacional No
PCT/US2006/042915

Recuadro No.

I Base de la
opinión

1. Con respecto al idioma, esta opinión ha sido formulada sobre la base de:

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

- ☐ una traducción de la solicitud internacional al, _____, el cual es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (de conformidad con las Reglas 12.3 (a) y 23.1 (b)).

Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional y necesaria para la invención reclamada, esta opinión ha sido establecida sobre la base de:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencias
3. ☐ cuadro(s) relacionado(s) con el listado de secuencias

b. formato del material:

- ☐ en papel
☐ en formato electrónico

c. fecha de presentación/entrega:

4. ☐ contenido en la solicitud internacional tal como se presentó.
☐ presentado junto con la solicitud internacional en formato electrónico.
☐ presentado posteriormente a esta Administración para efectos de búsqueda.

☐ Además, en caso de que se haya presentado o entregado más de una versión o copia de un listado de secuencias y/o cuadro referente al

**OPINION ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE
LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/042915

Recuadro No. III No formulación de opinión con respecto a novedad, actividad inventiva y aplicación industrial

No se han examinado las cuestiones acerca de que si la invención reclamada parece ser novedosa, si involucra una actividad inventiva (que no sea evidente), o si es industrialmente aplicable, con respecto a:

☐ al conjunto de la solicitud internacional,

☒ reivindicaciones Nos. 1-13

debido a que:

☒ la solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1-13 se refieren al siguiente objeto el cual no requiere una búsqueda internacional (*especificar*):

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. no son claros, de manera que no es posible formular una opinión significativa (*especificar*):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. no están fundadas adecuadamente en la descripción, por lo que no es posible formular una opinión significativa (*especificar*).

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.

☐ No fue posible formular una opinión significativa sin el listado de secuencias, el solicitante no aportó en el plazo previsto:

☐ un listado de secuencias en papel de acuerdo a la norma provista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y dicho listado no estuvo a disposición de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional en forma y manera aceptable para ella.

☐ un listado de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma provista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y dicho listado no estuvo a disposición de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional en forma y manera aceptable para ella

☐ el pago del derecho para presentación tardía de un listado de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13ter. 1(a) o (b).

☐ no se pudo formular una opinión significativa sin los cuadros relativos al listado de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichos cuadros en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dicho cuadros no estuvieron a disposición de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional en forma y manera aceptable para ella.

☐ Los cuadros relativos al listado de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas

☐ Ver recuadro suplementario para más detalle.

Recuadro No. V Declaración motivada de conformidad con la Regla 43bis.1 (a)(i) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que fundamenten dicha declaración		
1.	Declaración	
	Novedad (N)	Sí: Cláusulas 2, 4-13, 15, 16, 19, 32, 35, 37-38, 40-242 No: Cláusulas 1, 3, 14, 17-18, 20, 21-31, 33, 34, 36, 39, 43, 44
	Actividad Inventiva (IS)	Sí: Cláusulas No: Cláusulas <u>1-44</u>
	Aplicación industrial (IA)	Sí: Cláusulas <u>14-44</u> No: Cláusulas
2.	Citas y explicaciones	
	ver hoja separada	

Recuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción.

ver hoja separada

Punto III.-----

Las reivindicaciones 1-13 se refieren a la materia en cuestión que esta Administración considera debe ser cubierta por las disposiciones de la Regla 67 1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión alguna con respecto a la aplicación industrial de la materia en cuestión de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Punto V -----

Ahora se hace referencia al siguiente documento:

D1: WO 2004/004644
D2: XP002318446

Novedad

La materia en cuestión reclamada no cumple los requerimientos del Artículo 33(2) PCT para novedad, ya que las composiciones y sus usos como se reclaman en la presente ya se han descrito en los documentos del reporte de búsqueda.

D1 describe combinaciones de rapamicina y herceptina (por ejemplo, véase página 31, líneas 9-10). En términos más generales D1 reporta el uso de un inhibidor de mTOR en combinación con un inhibidor de tirosina cinasa para tratar neoplasmas (página 4, línea 12 – página 5, línea 20). Los resultados de la combinación se describen como sinérgicos

Actividad inventiva

Los efectos sinérgicos de la combinación mencionada anteriormente se conocen a partir de D1. De este modo, dada las enseñanzas de D1, no se considera que las combinaciones actualmente reclamadas implican una actividad inventiva (Artículo 33(3) PCT).

También D2 da a entender el uso de combinaciones como se reclaman en la presente. En la página 3965 se da una indicación para utilizar HKI-272 junto con un inhibidor de HER-2. Como puede observarse en la página 3958, columna derecha, la herceptina es la opción evidente.

Aplicación Industrial

Para la evaluación de las reivindicaciones 1-13 presentes sobre si son Industrialmente aplicables, no existe ningún criterio unificado en los Estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como Industrialmente aplicable la materia en cuestión de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, sin embargo puede permitir reivindicaciones para 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.

Punto VIII -----

La referencia utilizada en las reivindicaciones 43 y 44 se considera engañosa, ya que la reivindicación 14 no muestra una fórmula A.

Los términos "profármacos" "derivados" y "análogos" utilizados en la descripción se consideran engañosos, ya que estos términos pretenden ampliar el significado de las reivindicaciones.

104

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 de PCT)

Referencia del expediente del solicitante o agente AM-102212PCT	PARA CONTINUAR LA TRAMITACION ver formulario PCT/ISA/220 así como el Punto 5, si aplica	
Solicitud internacional No. PCT/US2006/042915	Fecha de presentación internacional (dd/mm/aaaa) 02/11/2006	Fecha de prioridad (Primera) (dd/mm/aaaa) 04/11/2005
Solicitante WYETH		

Este reporte de búsqueda internacional, elaborado por esta Administración que se encarga de la Búsqueda Internacional, se transmite al solicitante, conforme al Artículo 18. Se remite una copia del mismo a la Oficina Internacional

Este Reporte de Búsqueda Internacional comprende un total de 4 hojas.

[X] También se adjunta una copia de cada uno de los documentos de la técnica anterior citados en este reporte.

1. Base del reporte

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se realizó con base en
☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó,
☐ una traducción de la solicitud internacional en , que es el idioma de la traducción proporcionada para los fines de la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b).

b. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, ver el Recuadro No. I.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones resultaron imposibles de buscar (ver Recuadro II).

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

4. Con respecto al título

☒ el texto es aprobado como fue presentado por el solicitante.

☐ esta Administración ha establecido que el texto se lea de la siguiente manera:

5. Con respecto al resumen,

☒ el texto es aprobado como fue presentado por el solicitante.

☐ esta Administración ha establecido, de acuerdo con la Regla 38.2(b), que el texto aparezca como en el Recuadro No. IV. El solicitante puede, dentro de un período de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional, presentar los comentarios a esta Administración.

6. Con respecto a los dibujos,

a. La Figura de los dibujos que será publicada con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante

☐ como lo seleccionó esta Administración, debido a que el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Administración, debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☒ Ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

16 REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No PCT/US2006/042915	
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD INV. A61K39/395 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la clasificación nacional e IPC	
B. CAMPOS COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación) A61K Documentación buscada además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos estén incluidos en los campos comprendidos por la búsqueda	
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de base de datos y, cuando aplique, términos de búsqueda utilizados) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data	
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES	
Categoría *	Cita de documento, con indicación de las partes relevantes, si procede
	Relevante para la reivindicación No.
X	WO 2004/004644 A (BETH ISRAEL HOSPITAL- [US]; NEEL BENJAMIN G [US]; MOHI GOLAM [US]) 15 Enero 2004 (2004-01-15)
Y	página 1, línea 7 – línea 8 página 4, línea 13 – página, línea 20 página 6, línea 7 – línea 18 página 9, línea 21 – línea 25 ejemplo 8
[x] Los documentos adicionales se indican en la continuación del Recuadro C	[x] Ver anexo de familias de patentes.
* Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada) "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a un uso, a una exposición o a cualquier otro medio. "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reclamada.	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención. "X" documento particularmente relevante, la invención reclamada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva cuando el documento es aisladamente considerado. "Y" documento particularmente relevante; la invención reclamada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la técnica. "Z" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 21 de Marzo 2007	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 11/04/2007
Nombre y dirección postal de ISA/ Oficina Europea de Patentes, 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 Bendi, Ernst

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Cita de documento, con indicación de las partes relevantes, si procede	Relevante para la reivindicación No.
Y	RABINDRAN S K ET AL: "Antitumor Activity of HKI-272, an Orally Active, Irreversible Inhibitor of the HER-2 Tyrosine Kinase" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. 64, no. 11, 2004, páginas 3958-3965, XP002318446 ISSN: 0008 - 5472 resumen página 3958, columna derecha página 3065, columna izquierda	1-44
P,X	WO 2006/095185 A (BIOTICA TECH LTD [GB]; BECKMANN CHRISTOPH HENDRIK [GB]; MOSS STEVEN JA) 14 Septiembre 2006 (2006-09-14) página 1, párrafo 1 página 22, párrafo 3 - párrafo 5	1-44
P,X	WO 2006/044453 A (WYETH CORP [US]) 27 Abril 2006 (2006-04-27) página 1, línea 10 - línea 16 página 7, línea 1 - línea 10 página 26, línea 24 - página 27, línea 2 página 27, línea 30 - página 28, línea 22; figura 23	1-44
P,X	WO 2006/113151 A (WYETH CORP [US]; ZACHARCHUK CHARLES M [US]; QUINN SUSAN E [US]; MARTIN) 26 Octubre 2006 (2006-10-26) página 2, línea 5 - línea 14	1-44

10x

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/042915

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no se ha establecido en relación a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por los siguientes motivos:

1. [X] Las reivindicaciones Nos.:
 porque se refiere a una materia en cuestión a la cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda,
 a saber:

Aunque las reivindicaciones 1-13 se dirigen a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y se basa en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Las reivindicaciones Nos.:
 porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos a tal grado que no puede llevarse a cabo una Búsqueda Internacional significativa, de manera específica:

3. ☐ Las reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con la segunda y tercera oraciones de la Regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta la unidad de la invención (Continuación del punto 3 de la primera página)

La Administración de la Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados puntualmente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones que se pueden buscar.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones que se pueden buscar pudieron buscarse sin un esfuerzo que justifique un derecho adicional, esta Administración no invita al pago de ningún derecho adicional.
3. ☐ Puesto que solamente algunos de los derechos de búsqueda adicionales requeridos se pagaron puntualmente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre sólo aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron los derechos, de manera específica, las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ Ningún derecho de búsqueda adicional requerido se pagó puntualmente por el solicitante. En consecuencia, este Reporte de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada primero en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos:

Indicación en cuanto a la protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales se acompañaron por la protesta del solicitante
- ☐ Ninguna protesta acompañó al pago de los derechos de búsqueda adicionales

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/042915

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO	2004004644	A	15-01-2004	AU 2003248813 A1	23-01-2004
				US 2006094674 A1	04-05-2006
WO	2006095185	A	14-09-2006	NINGUNO	
WO	2006044453	A	27-04-2006	AR 051388 A1	10-01-2007
WO	2006113151	A	26-10-2006	NINGUNO	

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT													
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: <table border="0"> <tr> <td>(30) Prioridad</td> <td>(31) No.</td> <td>(32) Fecha</td> <td>(33) País</td> </tr> <tr> <td></td> <td>60/733,562</td> <td>04/11/05</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td></td> <td>60/837,509</td> <td>14/08/06</td> <td>US</td> </tr> </table>		(30) Prioridad	(31) No.	(32) Fecha	(33) País		60/733,562	04/11/05	US		60/837,509	14/08/06	US	(51) Int Cl: A61K 39/395 (71) Solicitante(s) WYETH (72) Inventor(es) MOORE, LAURENCE, ZACHARCHUK, CHARLES y RABINDRAN, SRIDHAR, KRISHNA (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(30) Prioridad	(31) No.	(32) Fecha	(33) País												
	60/733,562	04/11/05	US												
	60/837,509	14/08/06	US												
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04/05/08 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02/11/06 No. de solicitud PCT/US2006/042915		(87) Publicación internacional Fecha: 18/05/07 N° publicación: WO/2007/056118													
(54) Título: COMBINACIONES ANTINEOPLASICAS CON INHIBIDOR DE OBJETIVO DE RAPAMICINA EN MAMIFEROS, HERCEPTINA, Y/O HKI-272															

Reivindicaciones:

Una composición farmacéutica útil en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero, la composición comprende (a) por lo menos una unidad de temsirolimus y (b) por lo menos una unidad de una herceptina en forma de dosificación unitaria, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.



No. 08-044912- -00000-0000

Fecha: 2008-05-02 15:58:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	()
-Descripción de la invención.	(X)	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	()
COMPLETA ☒ INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

[Handwritten Signature]

Fecha:

16/01/30, 2008

113

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

REFERENCIA	Radicación No.	8 44912
	Solicitud internacional	PCT/US2006/042915
	Fecha inicio fase nacional	04/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	779

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 Única No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento, fue notificado por fijación en lista de fecha 13 JUN 2008
jfernand